



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**EVALUACIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO POR OPIOIDES COMPARANDO FENTANIL
VS SUFENTANIL EN COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA CON ANESTESIA TOTAL
INTRAVENOSA**

TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA:

DR. JUAN SEBASTIAN CABRERA FIERRO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

ASESOR DE TESIS: DRA. MARÍA CECILIA LÓPEZ MARISCAL

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 106.2016

CDMX

2017





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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**DRA. FLOR MARIA DE GUADALUPE AVILA
FEMATT**

JEFE DE ENSEÑANZA

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ
ARELLANO**

JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. EDUARDO MARTÍN ROJAS PÉREZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

DRA. MARÍA CECILIA LÓPEZ MARISCAL
ASESORA DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

- A mi familia, que a pesar de la distancia, son un apoyo incondicional. Se han convertido en la justificación perfecta para cumplir mis sueños
- Al doctor Eduardo Rojas por sembrar la duda de un tema tan complejo como es la hiperalgesia inducida por opioides y por ser el principal gestor de nuestra formación.
- A la doctora Cecilia López Mariscal, aparte de ser mi asesora de tesis, ha sido mi cómplice de muchas experiencias académicas que seguro me han enriquecido como futuro profesional de la anestesiología.
- A mis compañeros de residencia y los adscritos del servicio que ayudaron a la ejecución de este proyecto.
- A los pacientes que se incluyeron en este estudio por permitirme trabajar con ellos en la exploración de este tema.
- A México y al Hospital Lic. Adolfo López Mateos por abrirme las puertas para llevar a cabo mi sueño de especializarme en Anestesiología

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	4
ÍNDICE.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
JUSTIFICACION.....	11
HIPOTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	13
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIÓN.....	44
RECOMENDACIONES.....	45
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	46
CONSIDERACIONES ETICAS.....	47
ANEXOS.....	48
BIBLIOGRAFÍA.....	50
RESPONSABLES.....	54

RESUMEN

Introducción: La hiperalgesia inducida por opiáceos de alta potencia se caracteriza por producir un estado de sensibilización nociceptiva y una respuesta paradójica con mayor dolor, inclusive hasta la cronicidad.

Objetivo: determinar si los opiáceos de mayor potencia producen mayor hiperalgesia postoperatoria.

Material y métodos: Estudio dividido en dos partes, la primera con un grupo piloto de 16 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. La segunda parte incluyó completar 40 pacientes e incluir otros procedimientos quirúrgicos. Se completó, un ensayo clínico aleatorizado en dos grupos. El grupo control Fentanilo de 20 pacientes recibieron fentanilo en infusión continua para mantener una C_p entre 4-6 ng/ml. En el grupo de grupo Sufentanilo de 20 pacientes recibieron sufentanilo para mantener C_p entre 0.2-0.4 ng/ml. Las variables nominales se compararon con la prueba de chi cuadrada y con la prueba exacta de Fisher, las variables ordinales se compararon con una prueba de U Mann-Whitney y las variables continuas con una prueba de t-student.

Resultados: El 85% de pacientes del grupo Sufentanilo y el 80 % de pacientes del grupo Fentanilo al salir de sala de operaciones tuvieron un puntaje de la escala visual análoga (EVA) menor a 3, que es un dolor tolerable, por ser considerado un dolor esperable. El RR para este momento en los dos grupos fue de $RR = 1.17$ con IC: 0.48-2.86 valor $p > 0.929$, lo que representó que ambos grupos están protegidos hasta un 80% aunque el 20% de ambos grupos está en un riesgo de sufrir dolor según la escala de EVA > 3 .

En la unidad de cuidados postanestésicos se estimó un $RR = 0.7$ (IC: 0.33-1.47 con valor de $p > 0.587$). Para el grupo de Sufentanilo, el 65% de los pacientes se clasificaron con una EVA < 3 y en el grupo de Fentanilo lo clasificaron con esta puntuación el 45% de los pacientes; lo que nos permite inferir que el Sufentanilo podría ser un factor protector superior que el Fentanilo para menor dolor postoperatorio durante la estancia en la unidad en la unidad cuidados postanestésicos (UCPA).

Al salir los pacientes de la UCPA, se estimó un $RR = 1$ (IC: 0.29-3.45 valor de $p > 0.760$), el 80% de los pacientes tuvo dolor leve en el grupo Sufentanilo y el 75% en el grupo Fentanilo, infiriendo no relación alguna en el tipo de opioide y la aparición de dolor postoperatorio en este momento estudiado, debido a que ya los pacientes habían sido recatados con otros medicamentos.

Conclusiones: El sufentanilo es superior al fentanilo solamente en la UCPA, al salir de la sala de operaciones y al alta de la UCPA, su efecto en la evaluación del dolor postoperatorio no es diferente al producido por el fentanilo.

Palabras clave: sufentanilo, fentanilo, anestesia total intravenosa, hiperalgesia inducida por opioides

ABSTRACT

Introduction: High potency opiate induced hyperalgesia is characterized by producing a nociceptive sensitization state and a paradoxical response with greater pain, even to chronicity.

Objective: to determine if higher potency opiates produce mayor postoperative hyperalgesia.

Material and methods: This study was divided into two parts, the first with a group of 16 patients submitted to laparoscopic cholecystectomy. The second part included completing 40 patients and including other surgical procedures. A randomized clinical trial was completed in two groups. The Fentanyl control group of 20 patients received continuous infusion fentanyl to maintain a Cp between 4-6 ng / ml. In the Sufentanil group group of 20 patients received sufentanil to maintain Cp between 0.2-0.4 ng / ml. Nominal variables are compared with the quadrant test and Fisher's exact test, the variable variables are compared with a Mann-Whitney U test and the variables continue with a t-student test.

Results: 85% of patients in the Sufentanil group and 80% of patients in the Fentanyl group on leaving the operating room attached to the Visual Analogue Scale (EVA) minor 3, which is a tolerable pain, a being considered a pain The RR for this moment in the two groups RR = 1.17 with CI: 0.48-2.86 p value = 0.929, which means that both groups are protected up to 80% although 20% of both groups is At a risk of suffering pain according to the EVA scale > 3.

In the postanesthetic care unit, RR = 0.7 (CI: 0.33-1.47 with p value > 0.587). For the Sufentanil group, 65% of the patients were classified with an EVA <3 And the Fentanyl group We classified 45% of patients with this puncture, which allows us to infer that Sufentanil could be a superior protective factor than Fentanyl for less pain during the stay in the unit in the postanesthetic care unit (UCPA).

On leaving UCPA patients, a RR = 1 (CI: 0.29-3.45 p value = 0.760) was estimated, 80% of patients had pain in the Sufentanil group and 75% in the Fentanyl group, There is no relationship whatsoever to the type of opioid and the occurrence of postoperative pain at this point in time, because patients have already been demoted with other medications.

Conclusions: Sufentanil is superior to fentanyl only in PACU, when it leaves the operating room and at discharge from the PACU, its effect on the evaluation of pain is not different from that produced by Fentanyl.

Key words: sufentanil, fentanyl, total intravenous anesthesia, opioid-induced hyperalgesia

MARCO TEÓRICO

El dolor postoperatorio inmediato está relacionado con la magnitud de la cirugía y su control con opioides de alta potencia como el sufentanilo 1000 veces más potente que la morfina y el fentanilo 100 veces más potente que la morfina. El uso de opioides de alta potencia ya sea en anestesia total intravenosa como en anestesia general balanceada se ha relacionado con aspectos controversiales, el sufentanilo con mayor analgesia residual postoperatoria y un efecto paradójico como mayor dolor postoperatorio e hiperalgesia inducida por opioides.

La analgesia residual mencionada que deja el sufentanilo después de la cirugía se atribuye a que es 15 veces más afín al receptor mu que el fentanilo. La hiperalgesia inducida por opioides (HIO), en términos generales, se refiere a una sensibilidad aumentada como resultado de la exposición a los opiáceos de alta potencia y puede manifestarse como hiperestesia o alodinia, y acompañarse de otros signos de toxicidad como mioclono, delirio y convulsiones. En el contexto clínico se manifiesta como empeoramiento del dolor a pesar de dosis crecientes de medicamentos para su control; y que no puede ser explicado por la progresión de la condición original; dolor difuso o dolor en sitios anatómicamente diferentes; o dolor excesivo por procedimientos quirúrgicos (1,2,3).

No se ha informado de la prevalencia de la HIO y algunos autores han ofrecido observaciones anecdóticas en lo que se refiere a que no es una complicación rara, sobre todo, con el uso crónico de opiáceos, lo que sugiere que está sub-reconocida (4). En un estudio longitudinal de 197 pacientes con dolor crónico con consumo de opioides a largo plazo, el 27,6% de los pacientes requirieron dosis crecientes de opioides que no podía atribuirse a la progresión de la enfermedad, sin embargo, es difícil determinar si la HIO es responsable de cualquiera de estos casos (5).

La hiperalgesia inducida por opioides también se ha descrito después de la exposición aguda de opiáceos en el contexto perioperatorio (6-8) y en voluntarios sanos en condiciones experimentales (9-16). En el entorno quirúrgico agudo la evidencia disponible es indirecta e incoherente; tres estudios reportaron un incremento en el requerimiento de opioides en los pacientes que recibieron fentanilo intraoperatorio o remifentanilo (6,7), que puede reflejar el desarrollo de tolerancia o hiperalgesia. Sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias en el dolor postoperatorio o el consumo de opioides en pacientes que fueron expuestos a remifentanilo intraoperatorio (17,19). Un estudio demostró directamente un aumento de la alodinia e hiperalgesia en la herida peri-incisional con altas dosis intraoperatorias de remifentanilo durante cirugía abdominal mayor (8).

La neurobiología de la HIO es compleja y varios mecanismos han sido propuestas (7,20,22). Hasta la fecha, la activación de vías centrales glutaminérgicas, principalmente a través del receptor N-metil de D-aspartato (NMDA), ha sido considerada el mecanismo pronociceptivo para inducir HIO. Un estudio previo de Mao et al. (21,23) propuso que un aumento en la capacidad de respuesta del receptor de NMDA contribuye al desarrollo de tolerancia a opioides e hiperalgesia, como lo demuestra su conclusión de que el antagonista de NMDA MK-801 impidió el desarrollo de HIO en ratas. Estos conceptos también fueron apoyados por el hallazgo con la ketamina, un antagonista de los receptores NMDA y como redujo la hiperalgesia inducida por fentanilo (20, 24).

La HIO se ha estudiado principalmente después de la anestesia basada en opioides y durante la analgesia postoperatoria. Durante varias décadas, la mayoría de estudios se realizaron con remifentanilo, pocos estudios con fentanilo y menos con sufentanilo. Es importante destacar que un metaanálisis demostró que, aunque la HIO está presente de forma consistente en pacientes que reciben remifentanilo, no se ha establecido una relación contundente con la administración de fentanilo (25).

El efecto de la dosis de opioides en el desarrollo de HIO no ha sido bien estudiado en humanos. Muchos informes de casos documentan hiperalgesia y alodinia con morfina sistémica o intratecal con altas dosis agrava el dolor cuando se aumenta la dosis(5, 26-33). Hay escasez de evidencia

disponible para dosis bajas de opioides y HIO. Los estudios de los antagonistas opiáceos en dosis muy bajas sugieren, aunque de manera inconsistente, que esto puede reducir el consumo de opioides postoperatorio(33,35). El uso de opioides a dosis altas y bajas proviene principalmente de estudios con roedores, en los que han revelado que no sólo la hiperalgesia se manifiesta en dosis muy altas (36-38) sino también en dosis muy bajas (39-41), mientras que las dosis bajas son mediadas a través de los receptores opioides, las altas dosis no solo se explican por este mecanismo(42,43).

Es un desafío distinguir entre la tolerancia y la hiperalgesia inducida por opioides. El clínico debe ser capaz de distinguir entre HIO, progresión del proceso de la enfermedad y lesión por intervalo, exacerbación clínica del dolor preexistente. Hay características que diferencian la HIO del aumento del dolor preexistente, progresión de la enfermedad, mayores demandas, mayor estrés y lesión por intervalo. En contraste, la HIO produce típicamente dolor difuso, menos definido en la calidad, que se extiende a otras áreas de distribución del dolor preexistente (44). Varias características del dolor inducido por opioides observado en animales y humanos serían útiles para hacer distinciones entre el dolor inducido por opiáceos y el preexistente. En primer lugar, dado que la hiperalgesia inducida por opioides puede exacerbar una condición de dolor preexistente, la intensidad del dolor debe ir en aumento y por encima del nivel de dolor preexistente después del tratamiento con opiáceos además, debe haber ausencia de progresión aparente de la enfermedad. En segundo lugar, la hiperalgesia inducida por opioides produce dolor difuso, menos definido en calidad y más allá de la distribución de un estado de dolor preexistente, dado que los mecanismos subyacentes de la hiperalgesia implican circuitos neuronales y extensos procesos celulares y moleculares. En tercer lugar, las pruebas sensoriales cuantitativas pueden revelar cambios en los patrones del umbral del dolor, tolerabilidad y distribución asociados con el desarrollo de hiperalgesia. Estos parámetros también pueden ayudar a hacer distinciones entre la exacerbación del dolor preexistente y el dolor inducido por opiáceos. En cuarto lugar, el sub-tratamiento de un dolor preexistente o el desarrollo de tolerancia puede ser superada por un ensayo de escalamiento de la dosis de opiáceos. Por el contrario, el dolor inducido por opiáceos podría empeorar tras un aumento en la dosis de opioides (45).

Más del 40% de los pacientes quirúrgicos experimentan dolor moderado a severo, y casi la mitad de ellos sufre alivio insuficiente del dolor durante la hospitalización. El dolor postoperatorio agudo, incontrolado y persistente puede conducir a dolor crónico y neuropático, como después de la toracotomía, mastectomía, laparoscopia, amputación de extremidad o hernia inguinal, donde más del 50% de los pacientes operados reportan dolor o uso de analgésicos continuos hasta el primer año postoperatorio (46,47).

Considerar el dolor postoperatorio, el consumo de analgésicos y HIO ha sido discutida extensivamente para remifentanilo, sólo hay muy pocos reportes que consideran la administración intraoperatoria de sufentanilo, ya sea como reporte de casos (48) o en estudios con animales (49,50). El sufentanilo se utiliza rutinariamente como analgésico intraoperatorio sobre todo en cirugía cardíaca, y parece tener la ventaja de cardioprotección contra la lesión por hipoxia-reperusión (51). El uso de sufentanilo como analgésico intraoperatorio también ha dado un mejor rendimiento con respecto al tratamiento postoperatorio del dolor.

Los estudios en animales han demostrado que las aplicaciones repetidas de fentanilo producen una reducción dependiente de la dosis de los umbrales del dolor tanto inmediatamente como a largo plazo. Los estudios indican que el fentanilo provoca la activación del sistema pronociceptivo el receptor NMDA, incluso después de una aplicación a corto plazo (52,53). Estos estudios también explican la pérdida de analgesia por morfina cuando se aplica inmediatamente después de la analgesia con fentanilo (54). En este sentido, la combinación de fentanilo con ketamina u óxido nítrico demostró restaurar la eficacia analgésica de fentanilo y morfina (55-56). Cuanto mayor sea la dosis de fentanilo, más pronunciada es la hiperalgesia inducida por éste. El pretratamiento con ketamina no ofrece mejoría analgésica por sí sola, aunque mejoró la respuesta previa al fentanilo y disminuyó el dolor postoperatorio. Como ocurrió con remifentanilo, las dosis altas de infusión en

lugar de dosis más baja de fentanilo condujo a un menor dolor agudo, aunque hubo áreas más grandes (30%) de hiperalgesia secundaria en voluntarios.

El fentanilo es una base débil, con un 85% de unión proteica, con alta liposolubilidad y gran captación tisular, debido a su gran Volumen de Depuración (V_{Dep}) = (75 L), tiempo de inicio de acción de 3-5 minutos tras el bolo, Clearance (CL) intermedio (13 mL/kg/min) que al depender exclusivamente del hígado para su metabolismo (CYP450), le confiere una Vida media (VME) larga (4-6 h) al bolo único; por lo tanto, cuando se administran múltiples bolos o perfusiones prolongadas, se hace muy sensible a la acumulación (vida media sensible al contexto (VMSC): 1 h = 25 min; 2 h = 50 min; 3 h = 100 min) con retardo en el despertar y mayor posibilidad de depresión respiratoria por remorfinización (principalmente por la presencia de hipoproteinemia, hipotensión, hipoperfusión, hipotermia y acidosis (57).

El sufentanilo es una base débil, con peso molecular 387 D, pKa 8.0, coeficiente de partición octanol-agua 1,727, 93% de unión proteica, altamente lipofílico, mayor afinidad por receptores opioides (10 veces más potente que fentanilo) gran captación tisular (V_D 89 L); tiempo de equilibrio sangre/cerebro e inicio de acción de 6.2 minutos tras el bolo ($t_{1/2ke0}$ 5.8, $Ke0$ 0.1199). Tiene un primer paso pulmonar significativo (60%) y metabolismo hepático (N-dealquilación produce desmetilsufentanil con 10% de actividad) aclaramiento intermedio (11 mL/kg/min) sensible a los cambios del flujo sanguíneo hepático pero no así a los cambios en el CYP450. Una rápida distribución al tejido inactivo termina con el efecto del bolo, pero no a dosis altas o repetidas (acumulación con retardo en el despertar y mayor posibilidad de depresión respiratoria por remorfinización), muestra comparado a fentanilo menor acumulación a la perfusión (menos sensible al contexto: VMSC 30 minutos a 4 horas de perfusión (57).

JUSTIFICACIÓN

El dolor postoperatorio es en la actualidad uno de los problemas asistenciales más comunes en los hospitales, a pesar de los medios terapéuticos de que se dispone para su tratamiento. Al componente de sufrimiento que comporta se le añade una morbilidad propia, consecuencia de las repercusiones y complicaciones que produce en los distintos sistemas del organismo.

En el abordaje del dolor postoperatorio se encuentra el uso de opioides durante el transquirúrgico y el postoperatorio, sin embargo, de forma paradójica, estos fármacos pueden inducir aumento de dolor o hiperalgesia. La dosis, el tipo de opioide, la potencia, la exposición crónica o aguda se han estudiado como factores que podrían influir en la aparición de este fenómeno.

En la práctica diaria del anestesiólogo, el uso de opioides es quizá una de los manejos más comunes durante el acto anestésico, es por eso que debemos conocer las ventajas del uso de los opioides y también de sus efectos adversos o reacciones no esperadas. El objetivo de este estudio fue determinar la influencia de la potencia del opioide y su determinación en la aparición de dolor postoperatorio,

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: En pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia total intravenosa a quienes se les administrará sufentanilo tienen igual dolor postoperatorio que aquellos a quienes se les administrará fentanilo bajo las mismas variables

Hipótesis alterna: En pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia total intravenosa a quienes se les administrará sufentanilo tienen mayor dolor postoperatorio que aquellos a quienes se les administrará fentanilo bajo las mismas variables

OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar si los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia total intravenosa a quienes se les administrará sufentanilo tienen mayor dolor postoperatorio que aquellos a quienes se les administrará fentanilo bajo las mismas variables

ESPECÍFICOS:

- Determinar los requerimientos de analgésicos postoperatorios entre los dos grupos de estudio
- Evaluar la escala visual análoga del dolor en los dos grupos de estudio en el postoperatorio inmediato y al egreso de la sala de cuidados postanestésicos
- Evaluar tiempo de despertar en los dos grupos de estudio
- Evaluar cambios representativos en las constantes vitales con los diferentes opioides que se administrarán

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó con una fórmula para diferencia de proporciones de 0.20 con un error alfa: 0.05 y un error beta 0.20

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

donde: n es el número de sujetos necesarios en cada una de las muestras;
 p_1 es igual a la proporción esperada de pacientes con presencia de alguna morbimortalidad. 0.50
 p_2 es igual a la proporción esperada de pacientes sin presencia de alguna morbimortalidad. 0.50

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa autorización del comité de investigación y Ética del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, de la CDMX, se realizó un ensayo clínico, prospectivo, con asignación aleatoria simple por medio del uso de sobres cerrados. Primero se realizó una prueba piloto con los pacientes elegibles que cumplían criterios de inclusión para el estudio y se analizaron 16 pacientes distribuidos en los dos grupos de estudio. Se realizó un análisis estadístico preliminar, que no impidió continuar con el estudio hasta completar 40 pacientes. En total se estudiaron 40 pacientes asignados de la siguiente manera: veinte pacientes se asignaron al grupo Sufentanilo (grupo de estudio) y veinte al grupo Fentanilo (grupo control).

Se aplicaron los criterios de inclusión, se integraron a los pacientes de 18-65 años de ambos géneros, para cirugía electiva de diferentes especialidades con clasificación ASA I y II, con valoración preanestésica previa, con patología no complicada con IMC normal o sobrepeso y sin antecedente de abuso de psicofármacos. Se excluyeron pacientes ASA \geq III, procedimientos de urgencias, mujeres embarazadas, pacientes con consumo crónico de opioides, alergias documentadas a los medicamentos usados en el protocolo, aquellos pacientes que no acepten firmar el consentimiento informado, pacientes obesos o desnutridos. Se eliminaron del estudio aquellos pacientes cuyas condiciones clínicas durante el transoperatorio ameritaron manejos invasivos, soporte vasopresor o ventilatorio en el postoperatorio, también se excluyeron paciente que requirieron transfusiones de componentes sanguíneos.

Se les solicitó a todos los pacientes la firma por escrito del consentimiento informado, y aceptación de participar en el estudio. Se registraron las variables demográficas y clínicas, se colocó monitorización básica: pulsioximetría, presión arterial no invasiva, electrocardiograma precordial en dos derivaciones V5 y DII, capnografía y monitor de relajación muscular a través de tren de cuatro (TOF). La monitorización de la hipnosis durante la anestesia se llevó a cabo mediante índice bispectral.

Cinco minutos antes de la inducción todos los pacientes recibieron midazolam a dosis de 30 mc/kg. Todos los pacientes recibieron al inicio de la cirugía ranitidina 50 mg i.v (intravenoso). Se administró propofol para la inducción de la anestesia por TCI (Target Controlled Infusión) para lograr una concentración plasmática (C_p) entre 3-10 $\mu\text{g/ml}$ de acuerdo a la superficialidad anestésica y para mantener un BIS entre 40 y 60. La infusión se suspendió en el momento en que el cirujano inició el cierre de piel. Los pacientes que requieran relajación neuromuscular recibieron cisatracurio a dosis de 0,15 mg/kg, el cual se administró luego de la pérdida del reflejo palpebral.

Según la aleatorización por tabla de números aleatorios se asignaron los pacientes a dos grupos de estudio, el Grupo Fentanilo, recibió fentanilo a dosis de 0.006 $\mu\text{g/kg}$ en bolo inicial y para el mantenimiento se administró por bomba de infusión continua para mantener C_p entre 0.002-0.008 $\mu\text{g/ml}$. La infusión se suspendió en el momento en que el cirujano inició el cierre de planos profundos. El grupo Sufentanilo, recibió sufentanilo 0.0003 $\mu\text{g/kg}$ como bolo inicial y para el mantenimiento se administró por bomba de infusión continua para mantener C_p entre 0.0002-0.0005 $\mu\text{g/ml}$. La infusión se suspendió en el momento en que el cirujano inició el cierre de planos profundos. Antes de terminar la cirugía se administró ondansetrón 4 mg IV. En caso de requerir reversión de la relajación neuromuscular se administró neostigmina y atropina si el paciente lo requería. Se registraron las siguientes variables cada 5 minutos durante el mantenimiento: frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, oximetría de pulso, dióxido de carbono tele espiratorio, tiempo de despertar.

En el postoperatorio se registró la EVA y los requerimientos de analgésicos. EVA al salir de la sala de operaciones, durante la estancia en la UCPA previo a su egreso, requerimientos de analgésicos, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, oximetría de pulso. Se indicó que las dosis de rescate en recuperación se hagan con tramadol o con AINES disponibles.

El dolor postoperatorio se evaluó con la Escala Visual Análoga del dolor, la cual se preguntó a los pacientes inmediatamente en el postoperatorio y en la unidad de cuidados postanestésicos tanto a su ingreso como a su egreso. También se evaluó de acuerdo a los requerimientos de analgésicos de rescate en la sala de recuperación ya sea de opioides como de AINES.

Una vez recolectados los datos se compararon ambos grupos para evaluar si los pacientes sometidos a cirugía programada bajo anestesia total intravenosa a quienes se les administró sufentanilo tienen mayor dolor postoperatorio que aquellos a quienes se les administró fentanilo bajo las mismas variables.

Se realizó la recopilación de información de las hojas de recolección de datos individuales, estadística descriptiva, medias, varianza y desviación estándar mediante software SPSS versión 15. Las variables nominales se compararon con una prueba de chi cuadrada o con una prueba exacta de Fisher, las variables ordinales se compararon con una prueba de U Mann-Whitney y las variables continuas con una prueba de t-student. El tamaño de la muestra se calculó con una fórmula para diferencia de proporciones de 0.20 con un error alfa: 0.05 y un error beta 0.20. Las variables cualitativas se les aplicó "chi cuadrada" y para las cuantitativas una "t-de student".

RESULTADOS

1. Población de estudio.

Variabes demográficas. La edad, género, peso, talla, ASA, tipo de cirugía, índice de masa corporal, no tuvieron diferencias estadísticas significativas ($p>0.05$) (Tabla 1 y gráficas 1-7). La población estudiada es homogénea.

Variabes Clínicas. La frecuencia cardiaca y tensión arterial sistémica y el puntaje BIS durante el transanestésico; no mostró diferencias estadísticas significativas. ($p>0.05$) Lo que nos permite analizar que los cambios hemodinámicos entre uno u otro medicamento estudiado son similares. (Gráficas 8-11).

2. Resultados primarios.

- **ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL DOLOR.** Posterior al acto anestésico y quirúrgico se aplicó a los pacientes la escala visual análoga (Anexo 1) tanto al salir de la sala de operaciones como durante su estancia en la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA) y a su egreso. Se consideró que los pacientes con puntuación en la escala visual análoga ≥ 3 tuvieron dolor postoperatorio.

Al salir de la sala de operaciones. El 85% de pacientes del grupo Sufentanilo y el 80 % de pacientes del grupo Fentanilo un puntaje de la escala visual análoga (EVA) < 3 , que es un dolor tolerable, por ser considerado un dolor esperable. El RR para este momento en los dos grupos fue de $RR = 1.17$ con IC: 0.48-2.86 valor $p>0.929$, lo que representó que ambos grupos están protegidos hasta un 80% aunque el 20% de ambos grupos está en un riesgo de sufrir dolor según la escala de EVA >3 .

Estancia en UCPA. En la unidad de cuidados postanestésicos se estimó un $RR=0.7$ (IC: 0.33-1.47 con valor de $p>0.587$). Para el grupo de Sufentanilo, el 65% de los pacientes se clasificaron con una EVA < 3 y en el grupo de Fentanilo lo clasificaron con esta puntuación el 45% de los pacientes; lo que nos permite inferir que el Sufentanilo podría ser un factor protector superior que el Fentanilo para menor dolor postoperatorio durante la estancia en la unidad en la unidad cuidados postanestésicos (UCPA).

Al salir de UCPA. se estimó un $RR=1$ (IC: 0.29-3.45 valor de $p>0.760$), el 80% de los pacientes tuvo dolor leve en el grupo Sufentanilo y el 75% en el grupo Fentanilo, infiriendo no relación alguna en el tipo de opioide y la aparición de dolor postoperatorio en este momento estudiado, debido a que ya los pacientes habían sido recatados con otros medicamentos.

- REQUERIMIENTOS DE ANALGESICOS

Se evaluó la necesidad de administrar analgésicos de rescate en la UCPA, ya sean AINES u opioides. El 55% de los pacientes que recibieron sufentanilo y el 50% de los pacientes del grupo de fentanilo requirió al menos un rescate, se estimó un $RR= 1.1$ (IC: 0.61-1.99 valor de $p>1$) para esta variable, lo que sugiere similares necesidades de rescates en el postoperatorio. Se encontró una diferencia estadística significativa en el segundo tipo de rescate ($p<0.025$), lo que permite inferir que el grupo Sufentanilo requirió más analgésicos que el grupo del fentanil. En la tabla 2 y las gráficas 12-17, se registran los resultados obtenidos del análisis estadístico.

3. Resultados secundarios

Como resultados secundarios se evaluó el tiempo de despertar que se contabilizo desde la extubación hasta la apertura ocular espontánea y la respuesta a órdenes verbales. Según el análisis estadístico, no se encontraron diferencias estadísticas significativas en los dos grupos estimando un valor de $p=0.954$. Se evaluó el promedio de tiempo quirúrgico y anestésico en cada grupo. El tiempo quirúrgico en el grupo Sufentanilo aparentemente fue mayor con respecto al grupo fentanilo, sin embargo, el valor de p fue de 0.464. Este comportamiento fue similar en tiempo anestésico (124.7 minutos vs 117.1 minutos) pero el valor de p fue elevado, lo que nos sugiere que no hay diferencias estadísticas significativas en cuanto a tiempo quirúrgico, anestésico y de despertar. En la tabla 3 y en la gráfica 18 se resumen los hallazgos estadísticos.

TABLA 1.- DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ENTRE GRUPOS.

	GRUPO "SUFENTANILO" (N=20)	GRUPO "FENTANILO" (N=20)	VALOR DE p:
EDAD (años)	54±12.38	49.7±16.44	0.356
PESO (Kg)	68.35±11.99	69.25±7.93	0.781
TALLA(metros)	1.60±0.97	1.60±0.05	0.751
IMC(Kg/metro ²)	26.32±3.86	27.3±3.05	0.520
GÉNERO			0.514
Masculino	45%	30%	
Femenino	55%	70%	
ASA			0.214
I	35%	55%	
II	65%	45%	
COOMORBILIDADES			0,078
Ninguna	35%	55%	
HAS	45%	15%	
Diabetes mellitus	5%	15%	
Hipotiroidismo	10%	20%	
Hipertiroidismo	0%	0%	
Cáncer	5%	5%	
TAS Basal	136.1±24.135	129.3±16.2	0.303
TAD Basal	74.35±12.84	72.5±13.57	0.669
FC Basal	74.9±10	73.2±11.49	0.621
BIS Basal	97.45±2.5	97.5±1.7	0.941
TIPO DE CIRUGÍA			0.512
Colecistectomía laparoscópica	40%	40%	
Funduplicatura	5%	-	
Profundización de vestíbulo	-	5%	
Laminectomía lumbar	5%	5%	
CESPN	10%	10%	
Mastectomía	5%	5%	
Rinoseptoplastia	-	5%	
Turbinoplastia	5%	10%	
CPRE	20%	-	
Discoidectomía cervical	5%	5%	
Septoplastia	5%	10%	
Hemitiroidectomía	-	5%	
Exploración de oído	-	5%	

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

HAS: hipertensión arterial sistémica. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca. BIS: bispectral index. CESPN: cirugía endoscópica de senos paranasales. CPRE: colangiopanangiografía retrógrada endoscópica. Significancia estadística * =p< 0.05.

TABLA 2.- DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES DE VALORACIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO ENTRE AMBOS GRUPOS.

	GRUPO "SUFENTANILO" (n=20)	GRUPO "FENTANILO" (n=20)	VALOR DE p:
Escala visual análoga al salir	EVA 1: 55% 2: 10% 3: 20% 4: 10% 5: 5%	1: 55% 2: 15% 3: 10% 4: 10% 5: 10%	0.929
Escala visual análoga en recuperación	EVA 1: 30% 2: 35% 3: 10% 4: 15% 7: 5% 8: 5%	1: 25% 2: 20% 3: 25% 4: 10% 5: 10% 8: 5% 9: 5%	0.587
Escala visual análoga al salir de recuperación	EVA 1: 35% 2: 45% 3: 20%	1: 25% 2: 55% 3: 15% 4: 5%	0.760
Requirió rescate	Si: 55% No: 45%	Si: 50% No: 50%	1.0
Número de analgésicos	Ninguno: 55% Uno: 25% Dos: 20%	Ninguno: 50% Uno: 30% Dos: 20%	1.0
Tipo de rescate de analgésico inicial	Tramadol: 30% Diclofenaco: 5% Metamizol: 10%	Tramadol: 35% Ketorolaco: 10% Metamizol: 5%	0.693
Segundo tipo de rescate de analgésico	Tramadol: 5% Ketorolaco: 15%	Metamizol: 20%	0.025

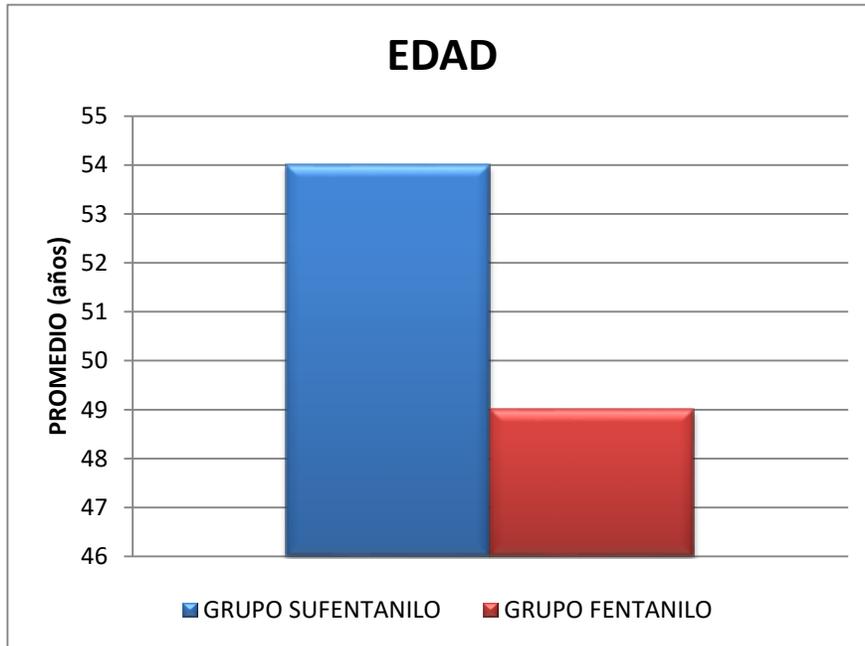
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE. EVA: ESCALA VISUAL ANÁLOGA. * =p< 0.05.

TABLA 3.- DIFERENCIAS EN TIEMPO ENTRE AMBOS GRUPOS.

	GRUPO "SUFENTANILO" (N=20)	GRUPO FENTANILO (N=20)	VALOR DE P:
Tiempo quirúrgico	98.35±40.57	89.3±36.7	0.464
Tiempo anestésico	124.75±48.9	117.1±40.9	0.595
Tiempo de despertar	7.85±5.67	7.75±5.19	0.954

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE. * =p< 0.05.

GRAFICA 1.- DIFERENCIAS EN LA EDAD EN AMBOS GRUPOS



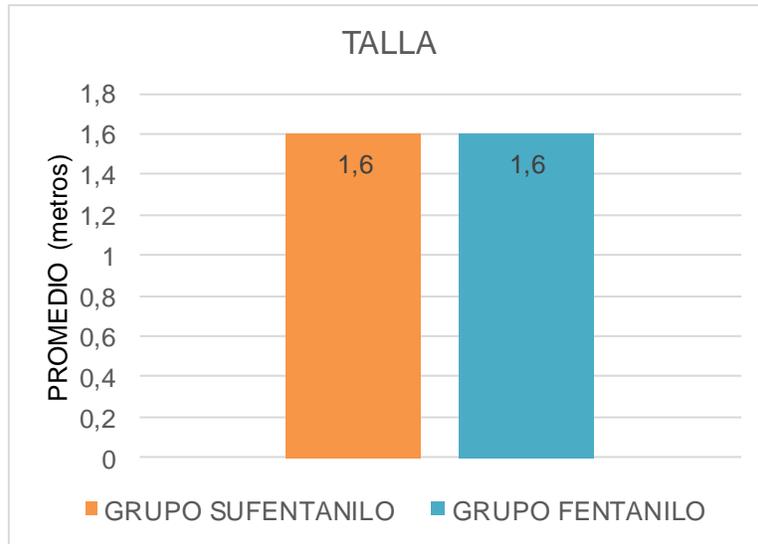
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 2.- DIFERENCIAS EN EL PESO EN AMBOS GRUPOS.



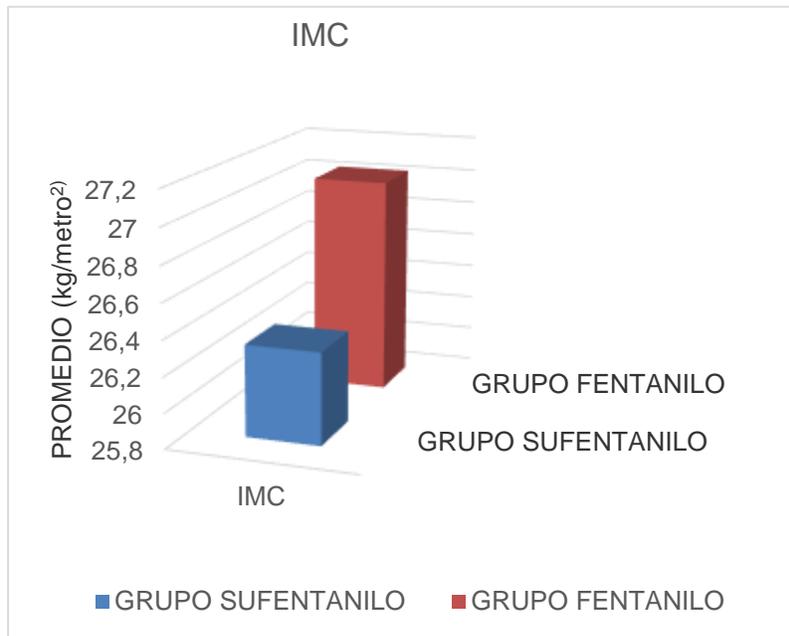
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 3.- DIFERENCIAS EN LA TALLA EN AMBOS GRUPOS.



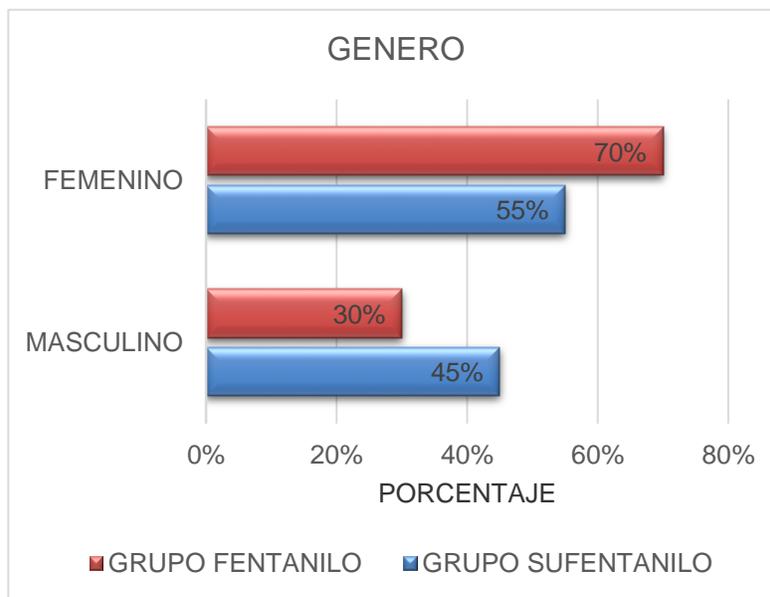
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 4.- DIFERENCIAS EN EL IMC EN AMBOS GRUPOS.



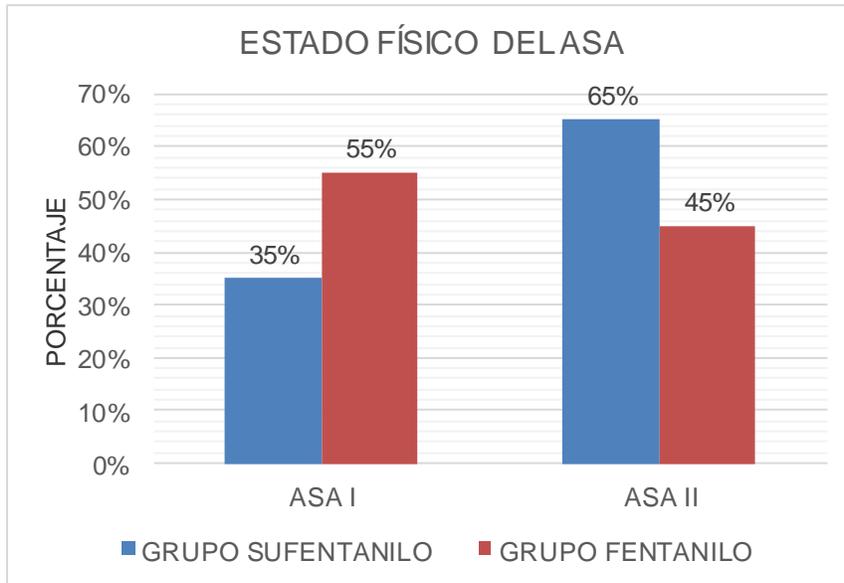
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE. IMC: INDICE DE MASA CORPORAL

GRAFICA 5.- DIFERENCIAS EN EL GÉNERO EN AMBOS GRUPOS.



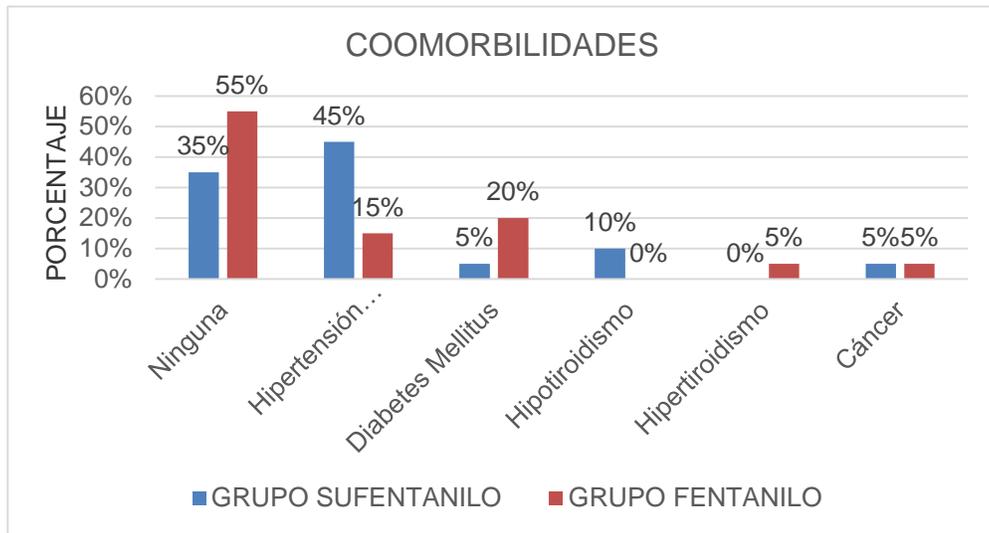
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 6.- DIFERENCIAS EN EL ESTADO FÍSICO DEL ASA EN AMBOS GRUPOS.



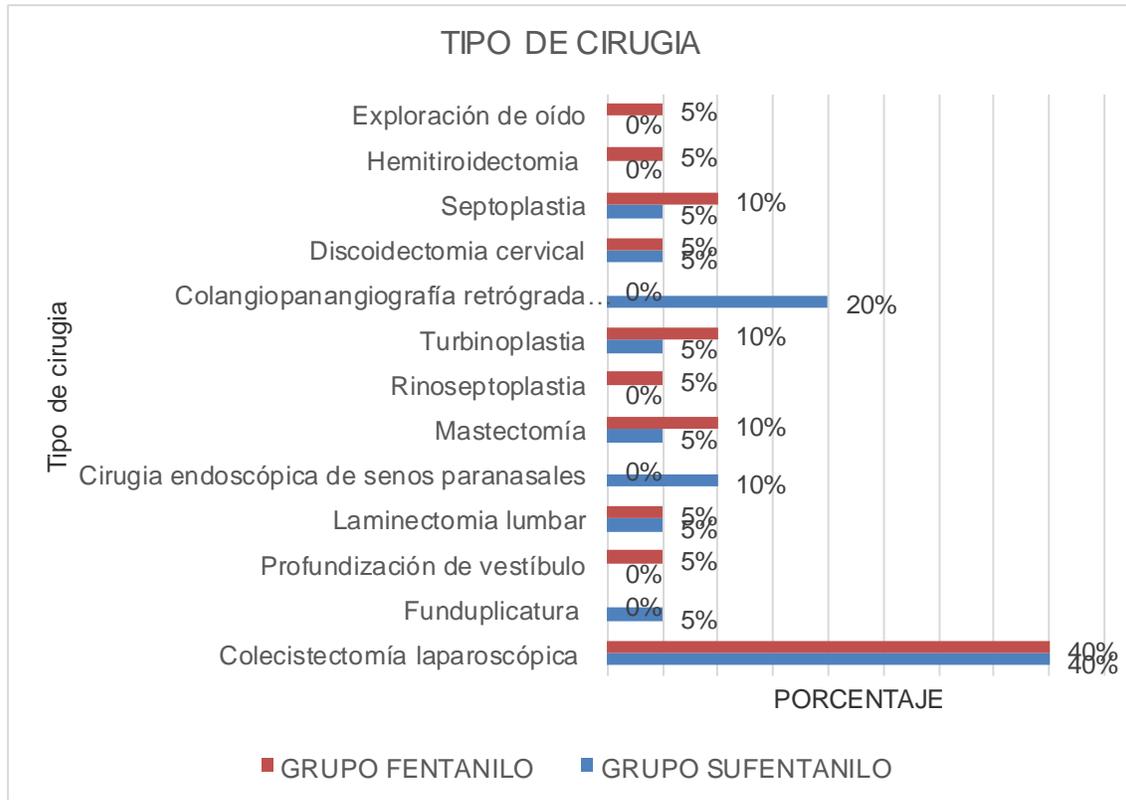
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 6.- DIFERENCIAS EN LAS COOMORBILIDADES EN AMBOS GRUPOS.



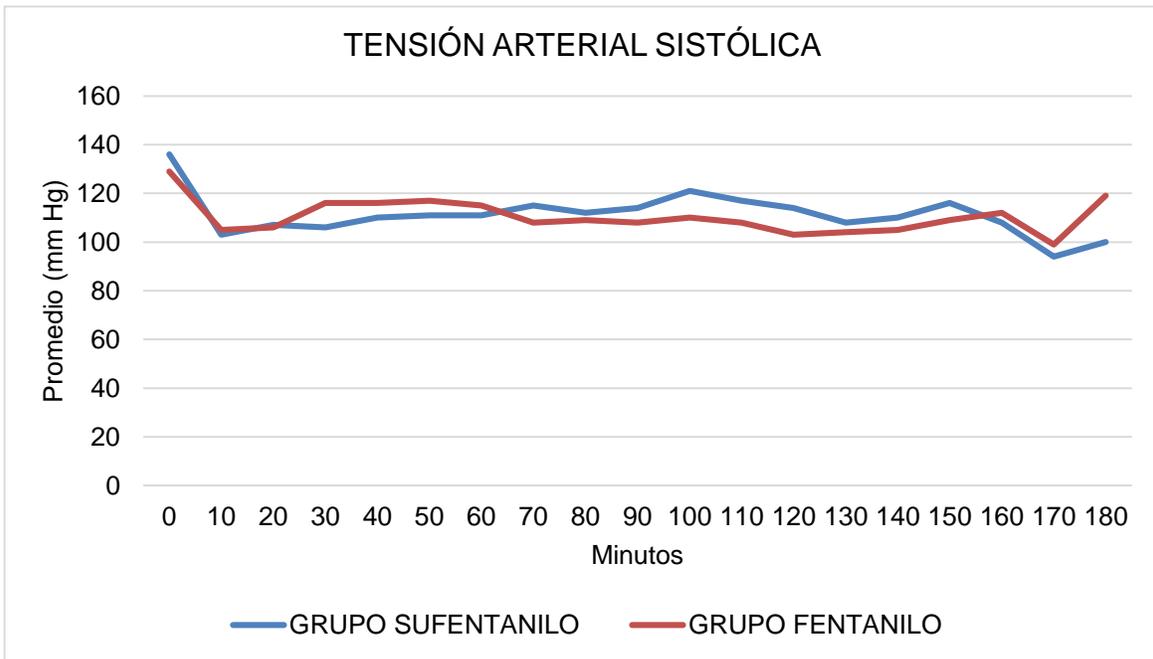
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 7.- DIFERENCIAS EN EL TIPO DE CIRUGIA EN AMBOS GRUPOS.



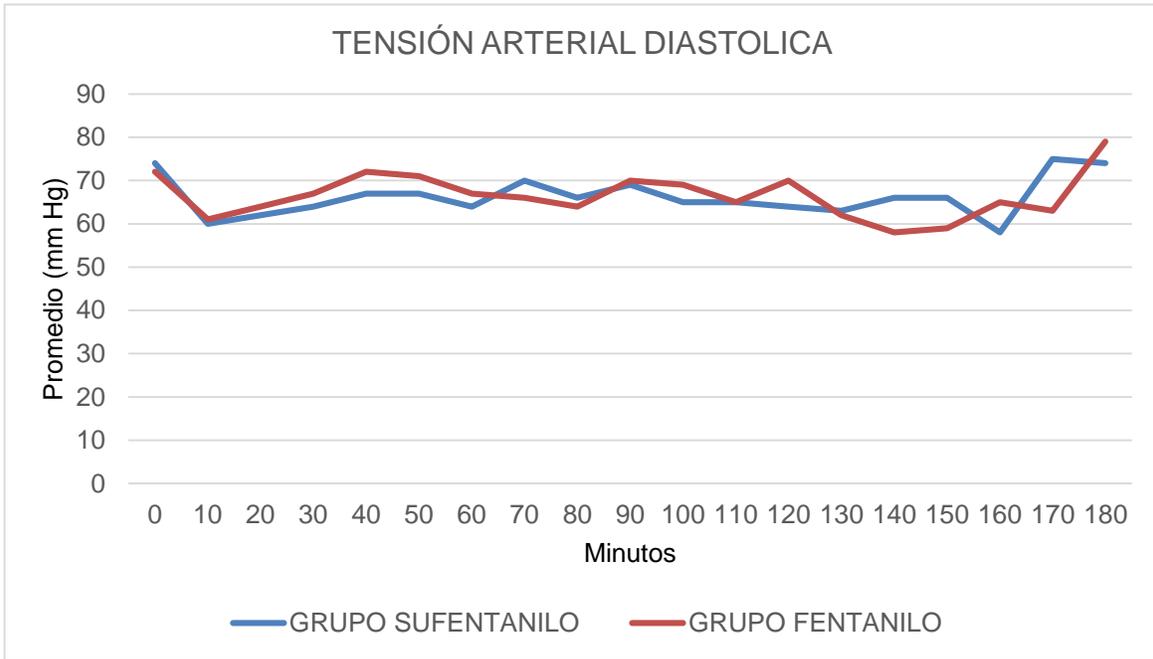
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 8.- DIFERENCIAS EN LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA EN AMBOS GRUPOS.



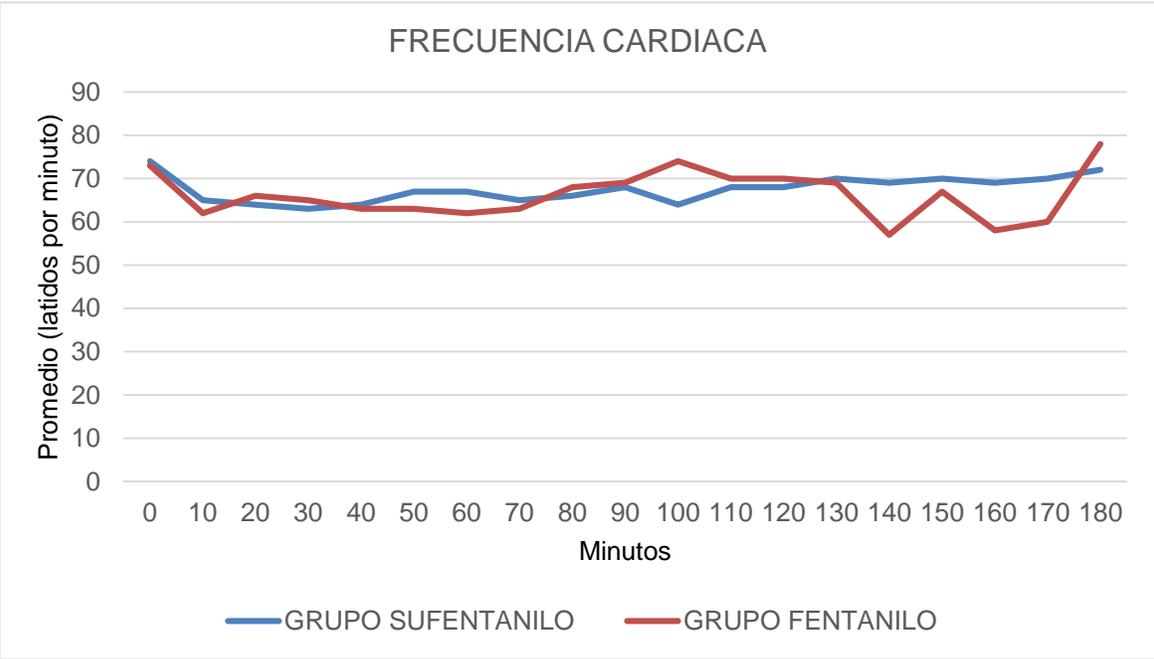
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.TAS: PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

GRAFICA 9.- DIFERENCIAS EN LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA EN AMBOS GRUPOS.



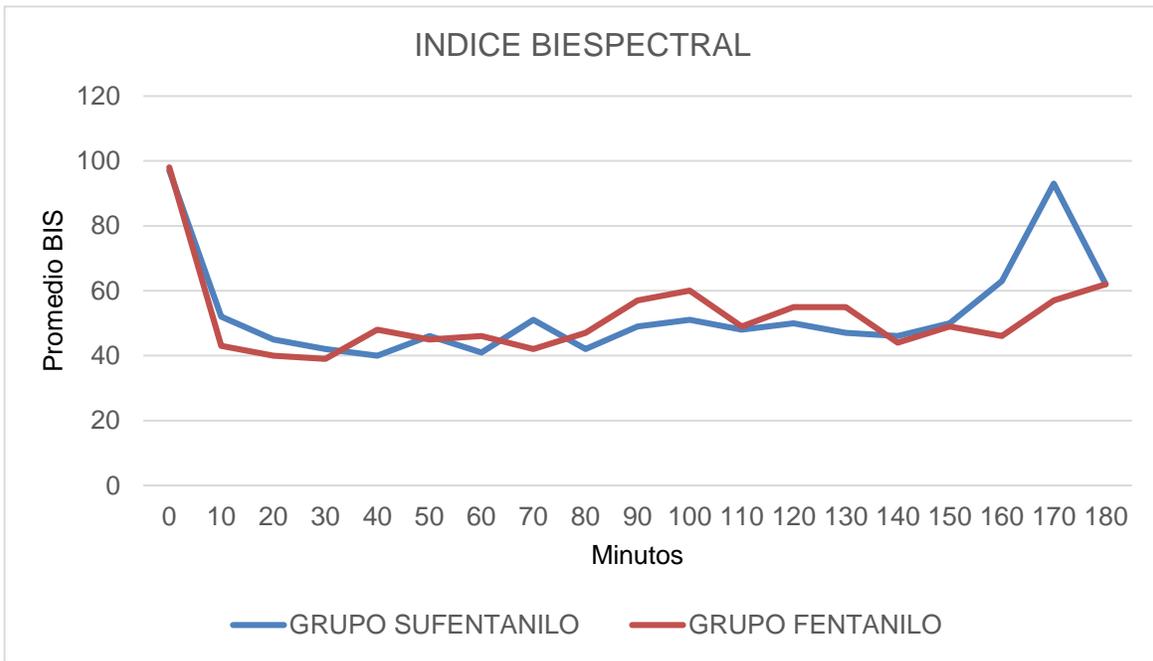
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 10.- DIFERENCIAS EN LA FRECUENCIA CARDIACA EN AMBOS GRUPOS.



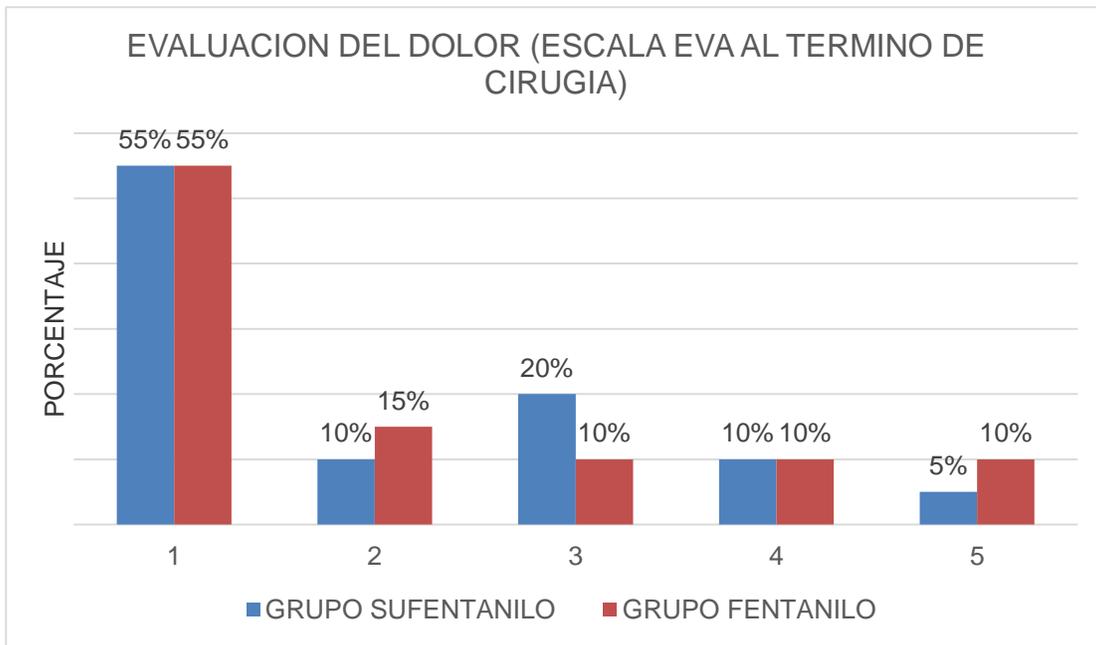
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 11.- DIFERENCIAS EN EL INDICE BISPECTRAL EN AMBOS GRUPOS.



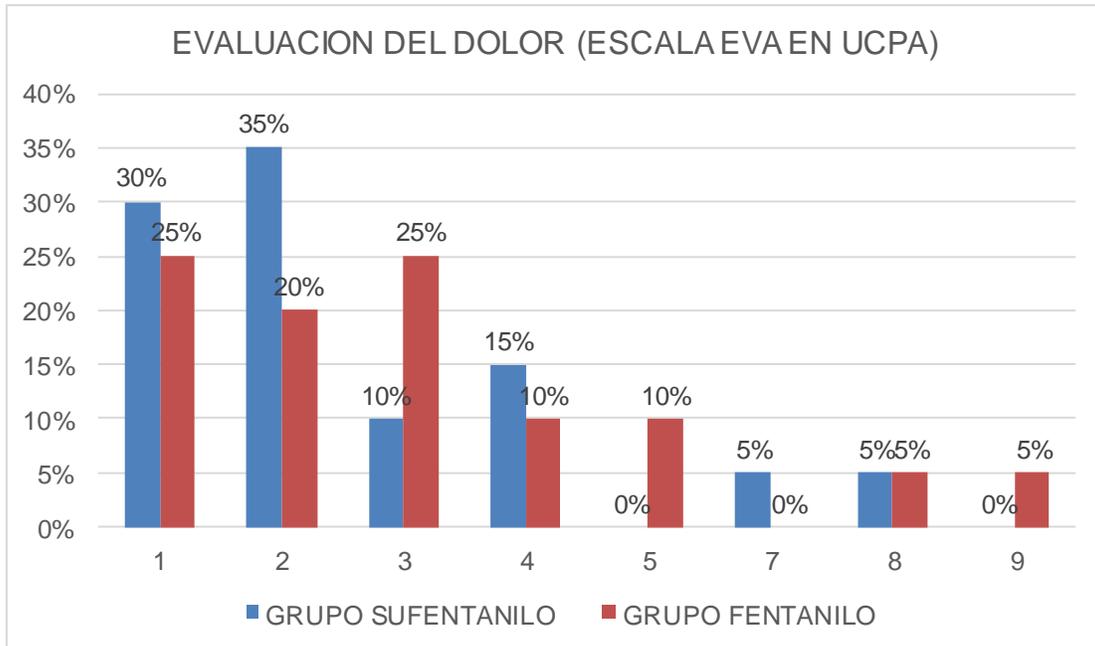
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE

GRAFICA 12.- DIFERENCIAS EN LA EVALUACIÓN DE LA EVA AL TÉRMINO DELA CIRUGÍA EN AMBOS GRUPOS.



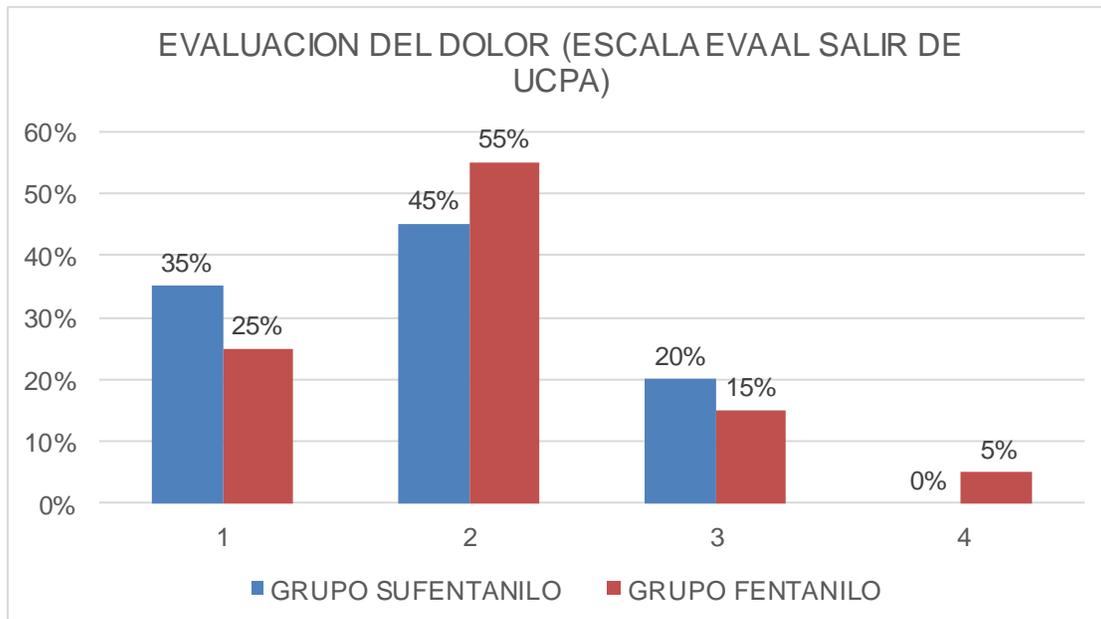
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE. EVA: ESCALA VISUAL ANÁLOGA

GRAFICA 13.- DIFERENCIAS EN LA EVA EN UCPA EN AMBOS GRUPOS.



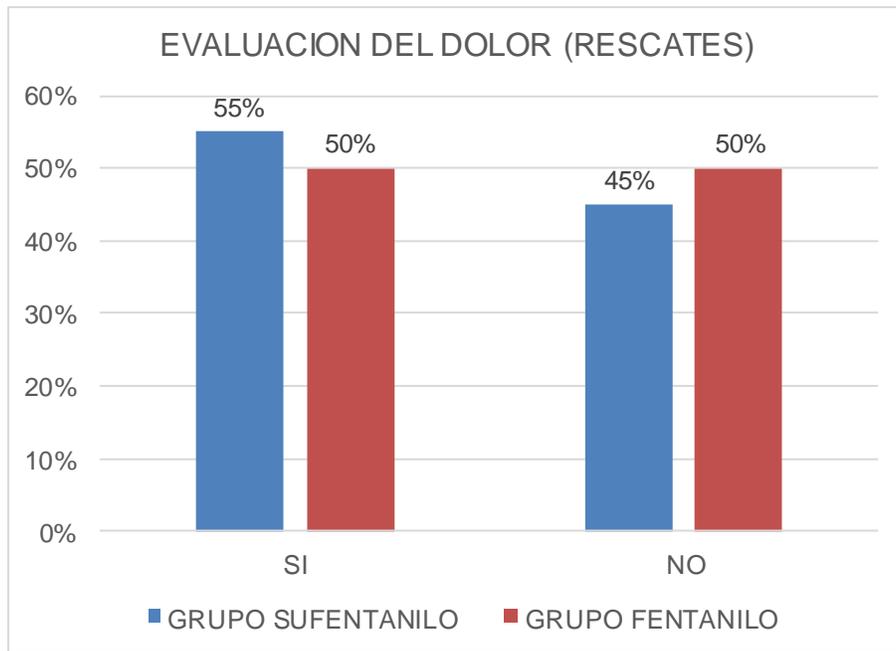
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE. EVA: ESCALA VISUAL ANÁLOGA. UCPA: UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTÉSICOS

GRAFICA 14.- DIFERENCIAS EN LA EVA AL SALIR DE UCPA EN AMBOS GRUPOS.



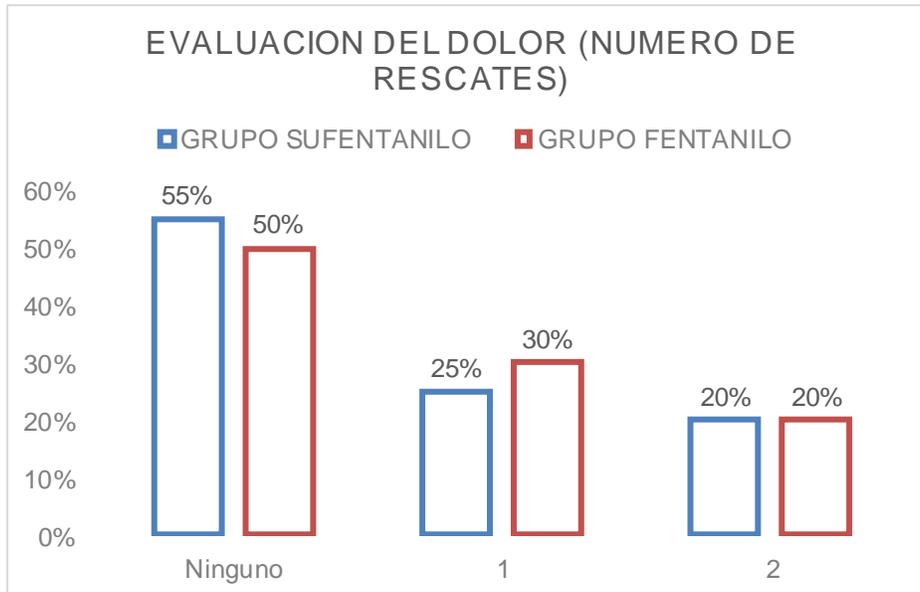
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE. EVA: ESCALA VISUAL ANÁLOGA. UCPA: UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTÉSICOS

GRAFICA 15.- DIFERENCIAS EN EL USO DE RESCATES EN AMBOS GRUPOS.



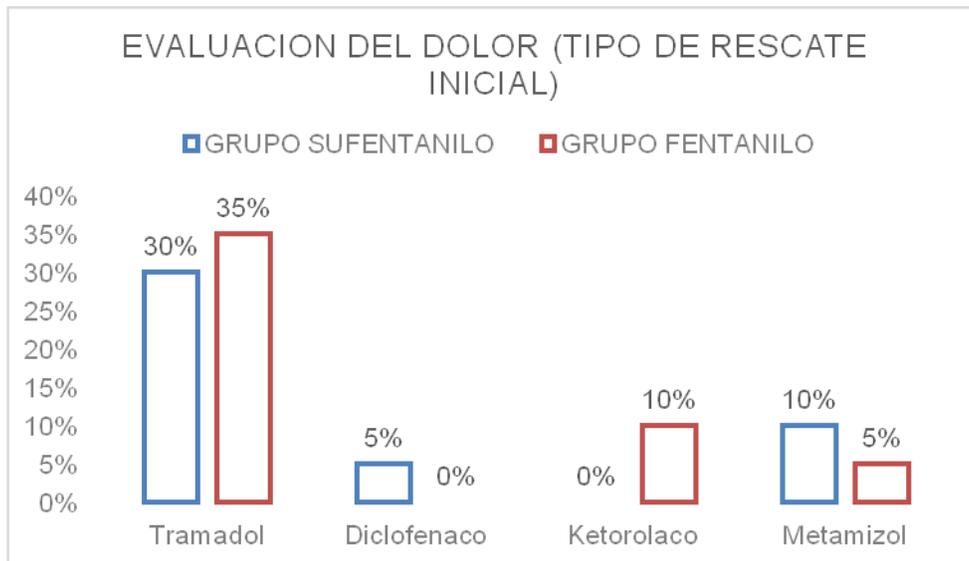
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 15.- DIFERENCIAS EN NÚMERO DE RESCATES EN AMBOS GRUPOS.



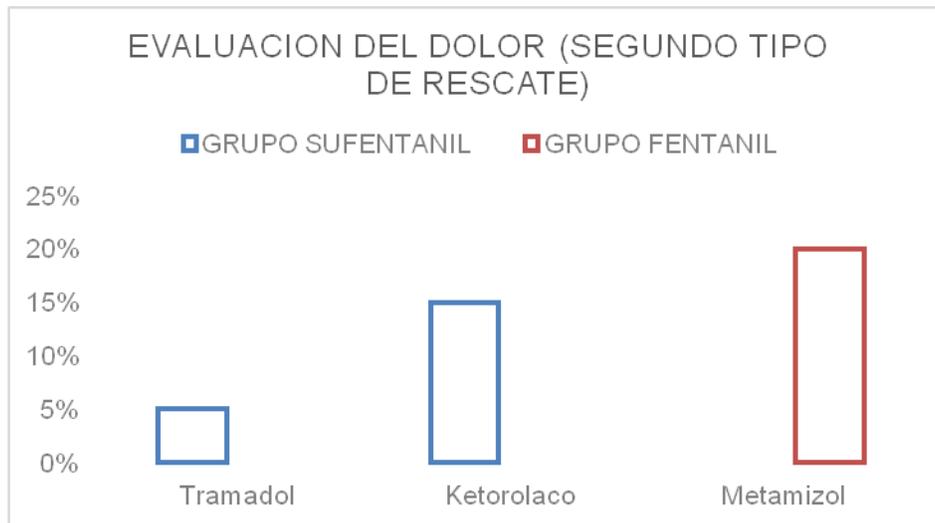
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 16.- DIFERENCIAS EN EL TIPO DE RESCATE EN AMBOS GRUPOS.



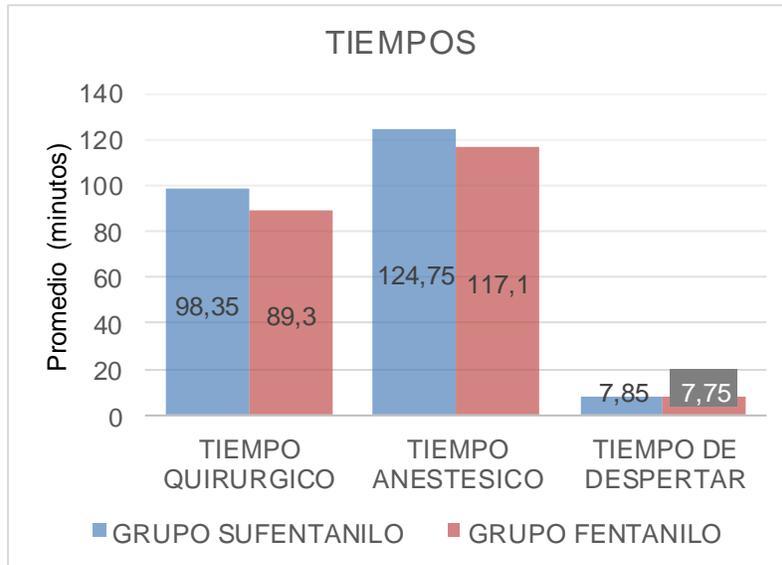
FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 17.- DIFERENCIAS EN EL SEGUNDO TIPO DE RESCATES EN AMBOS GRUPOS.



FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

GRAFICA 18.- DIFERENCIAS EN EL TIEMPO QUIRÚRGICO, TIEMPO ANESTÉSICO Y DESPERTAR EN AMBOS GRUPOS.



FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS. ISSSTE.

DISCUSIÓN

Aunque se utilizan con frecuencia, los opioides no están exentos de preocupaciones por la presencia potencial de los efectos adversos, depresión respiratoria, del estado de alerta, prurito, retención urinaria, náuseas y estreñimiento (58). El uso de opioides puede estar limitada por el desarrollo de hiperalgesia inducida, o aumento de la sensibilización al dolor después de la administración aguda o crónica de opiáceos (59).

Numerosos artículos describen la HIO en pacientes tratados con remifentanilo y morfina, aunque la literatura es escasa con respecto al fentanilo y sufentanilo especialmente posterior a una exposición aguda como durante un evento quirúrgico. Escasos reportes donde se evaluó la hiperalgesia postoperatoria con sufentanilo han sido en cirugía cardíaca y en administración intratecal de sufentanilo. Fechner et al., evaluaron cuarenta y dos pacientes varones (edad: 48-74 años) sometidos a cirugía de revascularización coronaria y fueron asignados a dos grupos que recibieron anestesia intravenosa total con propofol e infusión de sufentanilo controlada por objetivos 0,4 ng/mL vs 0,8 ng/mL. Evaluaron los requerimientos de morfina en el postoperatorio como indicadores de dolor postoperatorio y encontraron diferencias en los requerimientos postoperatorios de morfina en las primeras 48 h $0,68 \pm 0,21$ mg/kg en el grupo de bajas dosis vs. $0,96 \pm 0,44$ mg/kg en el grupo de altas dosis ($p < 0,05$). Concluyeron que la dosificación baja intraoperatoria de sufentanilo influyó de forma significativa en el consumo de morfina postoperatoria, el dolor y la hiperalgesia. Sin embargo, nosotros utilizamos un promedio de C_p de 0.2-0.5 ng/ml sin encontrar mayor dolor postoperatorio significativo.

Varios estudios han demostrado que las exposiciones agudas a dosis altas de opioides durante la cirugía están asociadas con mayor intensidad de dolor y/o requerimientos de opioide en el postoperatorio (61,62,63,64). Chia et al. Demostró, en un ensayo clínico aleatorizado que comparaba dosis bajas de fentanilo durante el procedimiento quirúrgico en mujeres sometidas a histerectomía abdominal total, encontró que las dosis altas se asociaron con mayor consumo de opiáceos en el postoperatorio. Los hallazgos fueron confirmados por el grupo de Guignard, quienes encontraron un aumento significativo de consumo de opioides postoperatorios a dosis altas cuando compararon la administración de altas dosis de remifentanilo con dosis bajas. Nosotros no encontramos presencia de dolor aumentado relacionado con el opioide usado en este estudio, no obstante, usamos dosis más bajas a las reportadas por los autores.

En algunos estudios se ha encontrado que el género femenino era un factor de riesgo para el dolor postoperatorio persistente después de artroscopia de rodilla (65) y colecistectomía (66), sin embargo, en nuestros resultados no hubo diferencia.

Nuestros resultados mostraron que no existe diferencia estadística significativa en la aparición de dolor postoperatorio en los pacientes estudiados a quienes se les infundieron opioides durante el procedimiento quirúrgico tanto para el grupo de fentanilo como de sufentanilo, no hubo aumento de los requerimientos analgésicos en el postoperatorio en ninguno de los grupos. No se encontró en la búsqueda de la literatura estudios que comparen sufentanilo y fentanilo en el contexto perioperatorio. La mayor evidencia que existe es la comparación fentanilo y remifentanilo. El objetivo del estudio no era comparar dosis diferentes de un opioide y su influencia con la aparición de dolor postoperatorio, por lo que no se consideraron dosis diferentes de los medicamentos estudiados.

Se usó como variable para determinar dolor postoperatorio el uso de analgésicos tanto opioides o AINEs. Aunque la mayoría de la bibliografía reportan rescates de analgésicos con morfina y sus derivados, el tramadol ha sido bien estudiado para el tratamiento de múltiples tipos de condiciones que pueden producir dolores moderados a severos. La evidencia en su eficacia en el tratamiento del dolor postoperatorio es ambigua (68-70). El tramadol es un opioide sintético de acción central con acciones monoaminérgicas similares a los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, por lo tanto, tiene doble acción analgésica: afecta el proceso nociceptivo y potencia

la modulación central del dolor (71). Por esta acción dual creemos que los pacientes que recibieron como primer rescate tramadol (30% en el grupo de sufentanilo y 35% en el grupo de fentanilo), no requirieron un segundo rescate, sin embargo, hay que aclarar que el 20% de los pacientes en cada grupo requirieron mas de un analgésico (tramadol mas un AINE) como primer rescate, lo que podría ser una variable de confusión.

Muchos estudios muestran el uso de acetaminofén o AINE en conjunto con los opioides, lo que se asocia con menor dolor o menos consumo de opioides durante el postoperatorio (72). En nuestro estudio, encontramos que el 15% de los pacientes que requirieron rescate en el postoperatorio, se les administró algún AINE tanto para el grupo Sufentanilo como Fentanilo. Llama la atención que los del grupo Fentanilo no fue necesario un segundo rescate con opioides, a diferencia del grupo Sufentanilo, el 5% de los pacientes, requirió un segundo rescate con tramadol.

A dosis terapéuticas usadas en la clínica, los opiáceos no producen depresión miocárdica importante y no predisponen al corazón a las arritmias, pero pueden producir vasodilatación periférica, dar disminución de las resistencias sistémicas, e inhibir los reflejos barorreceptores, por lo tanto, pueden finalmente dar hipotensión ortostática. La dilatación venosa y arteriolar periférica producida por los opiáceos tiene varios mecanismos, producen liberación de histamina, que algunas veces juega un papel importante en la hipotensión arterial, sin embargo, la vasodilatación se puede bloquear sólo parcialmente con los antagonistas H1 y se puede revertir efectivamente con la naloxona (73). En nuestro análisis estadístico no encontramos diferencia en mayores cambios hemodinámicos entre los dos grupos estudiados.

CONCLUSIONES

1. El sufentanilo es superior al fentanilo para disminuir el dolor postoperatorio solamente durante su estancia en la UCPA, al salir de la sala de operaciones y al alta de la UCPA, su efecto en la evaluación del dolor postoperatorio no es diferente al producido por el Fentanilo.
2. Al comparar los dos grupos de estudio sufentanilo vs fentanilo no se encontró diferencias estadísticas significativas para definir si la potencia de un opioide influye o no en la aparición de dolor postoperatorio por opioides.
3. Aunque no hay evidencia para comparar los resultados con otros estudios, se necesita más estudios y con mayor tamaño de muestra para concluir la influencia del tipo de opioide en el resultado primario que evaluamos.
4. Las dosis equivalentes y la potencia del sufentanilo y fentanilo no se encontraron como determinantes en la aparición de dolor postoperatorio

RECOMENDACIONES

1. Nuestro modelo se puede aplicar en los lugares en los que predomina la presencia de estos medicamentos.
2. Realizar más estudios experimentales para determinar la influencia de la potencia del opioide en la aparición de dolor postoperatorio

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. El tamaño de la muestra es pequeño a pesar de que mostro una tendencia similar a otros estudios.
2. Se usó la escala visual análoga y los requerimientos de analgésicos para determinar si existe dolor postoperatorio, sin embargo, se deben buscar otras herramientas para evaluar hiperalgesia postoperatoria y así la medición del dolor sea más objetiva como se han hecho en otros estudios
3. La poca disponibilidad de opioides para el manejo del dolor postoperatorio en nuestra institución, nos vio obligados a evaluar los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio con analgésicos débiles (AINES y tramadol) y no se usaron opioides con mayor eficacia analgésica como morfina, buprenorfina, etc. los cuales son los más reportados como analgésicos de rescate en los estudios que han evaluado hiperalgesia inducida por opioides.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación se apega a los lineamientos del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud e sus artículos 13, 16 y 20 y a la quinta declaración de Helsinki (Edimburgo, 2000) que establece lo siguiente.

Art 13.- que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y a la protección de sus derechos y bienestar.

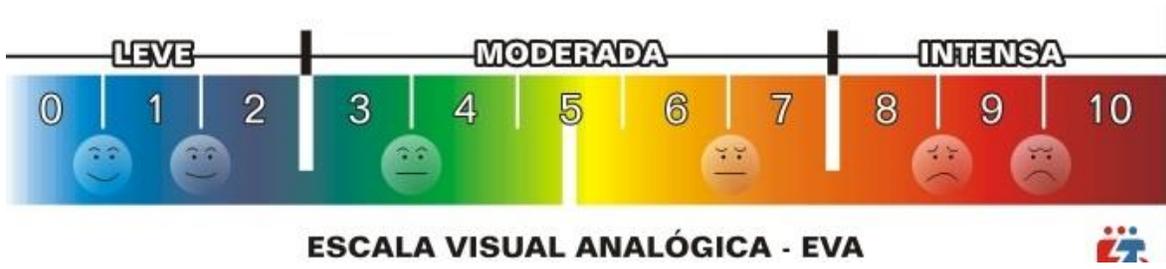
Art 16.- se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice

Art 20.- se contará con el consentimiento informado que es el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza. De los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

La privacidad de los datos de los pacientes esta resguardada por la base de datos del hospital regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, CDMX.

Los autores declaramos que no tenemos conflictos de interés con los fármacos utilizados, compañías y pacientes.

ANEXOS



FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRES: _____ **EXP:** _____
EDAD: _____ **GÉNERO:** _____ **ESTADO CIVIL:** _____ **PROCEDENCIA:** _____
RESIDENCIA: _____ **GRUPO ASIGNADO:** _____ **ALERGIAS:** _____
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS: _____

CONSUMO CRÓNICO DE OPIOIDES: SI ___ NO: ___ **EMBARAZO:** SI ___ NO: ___
PESO: _____ **TALLA:** _____ **IMC:** _____ **CLASIFICACIÓN ASA:** _____

TAS																			
TAM																			
TAD																			
SPO ₂																			
FC																			
FR																			
CO2ET																			
TOF %																			
BIS																			

FÁRMACO	DOSIS INDUCCIÓN	DOSIS DE MANTENIMIENTO	FÁRMACOS PREMEDICACIÓN	DOSIS	FÁRMACOS TRANSESTÉSICOS	DOSIS
PROPOFOL			MIDAZOLAM		CLONIXINATO DE LISINA	
OPIOIDE:			RANITIDINA		ONDANSETRON	
RELAJANTE MUSCULAR:					REVERSIÓN DE RELAJACIÓN SI: ___ NO: ___	FÁRMACOS: NEOSTIGMINA: _____ DOSIS: _____ ATROPINA: _____ DOSIS: _____

INICIO DE CIRUGÍA: _____ **FIN DE CIRUGÍA:** _____
TIEMPO DE DESPERTAR: _____

TIEMPO	ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL DOLOR
AL SALIR DE QUIRÓFANO	
DURANTE ESTANCIA EN UCPA	
AL SALIR DE UCPA	

REQUIRÍO ADMINISTRACIÓN DE ANALGÉSICO DE RESCATE? SI ___ NO ___
NOMBRE DEL ANALGÉSICO: _____
DOSIS USADA: _____ **NUMERO DE DOSIS:** _____

CLASIFICACIÓN	INGRESO A UCPA	EGRESO DE UCPA
ALDRETE		
RAMSAY		

NÚMERO DE CAMA DE HOSPITALIZACIÓN A LA QUE EGRESA: _____

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104:570-587.
2. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24:479-96.
3. Yinghui Low, Collin F Clarke, Billy K Huh. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J* 2012; 53(5): 357–360
4. Zylitz Z, Twycross R. Opioid-induced hyperalgesia may be more frequent than previously thought. *J Clin Oncol* 2008; 26:1564; author reply 1565.
5. Ackerman WE, 3rd. Paroxysmal opioid-induced pain and hyperalgesia. *J Ky Med Assoc* 2006; 104:419-23
6. Cooper DW, Lindsay SL, Ryall DM, et al. Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to i.v. morphine? *Br J Anaesth* 1997; 78:311-3.
7. Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93:409-17.
8. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103:147-55.
9. Compton P, Athanasos P, Elashoff D. Withdrawal hyperalgesia after acute opioid physical dependence in nonaddicted humans: a preliminary study. *J Pain* 2003; 4:511-9.
10. Compton P, Miotto K, Elashoff D. Precipitated opioid withdrawal across acute physical dependence induction methods. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77:263-8.
11. Angst MS, Koppert W, Pahl I, et al. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003; 106:49-57.
12. Troster A, Sittl R, Singler B, et al. Modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology* 2006; 105:1016-23.
13. Koppert W, Sittl R, Scheuber K, et al. Differential modulation of remifentanyl induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003; 99:152-9.
14. Luginbuhl M, Gerber A, Schnider TW, et al. Modulation of remifentanyl induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg* 2003; 96:726-32, table of contents.
15. Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003; 97:810-15.
16. Koppert W, Dern SK, Sittl R, et al. A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+)- ketamine, and lidocaine. *Anesthesiology* 2001; 95:395-402.
17. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 87:866-9.
18. Hansen EG, Duedahl TH, Romsing J, et al. Intra-operative remifentanyl might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1464-70.
19. Lee LH, Irwin MG, Lui SK. Intraoperative remifentanyl infusion does not increase postoperative opioid consumption compared with 70% nitrous oxide. *Anesthesiology* 2005; 102:398-402.
20. Célèrier E, Laulin JP, Corcuff JB, Le Moal M, Simonnet G. Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: a sensitization process. *J Neurosci* 2001; 21: 4074-80.
21. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Thermal hyperalgesia in association with the development of morphine tolerance in rats: roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C. *J Neurosci* 1994; 14: 2301-12.

22. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: evidence for an opioid-induced neurotoxic mechanism. *J Neurosci* 2002; 22: 7650-61.
23. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995; 62: 259-74.
24. Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Célèrier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology* 2002; 96: 381-91.
25. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014; 112: 991-1004.
26. Axelrod DJ, Reville B. Using methadone to treat opioid-induced hyperalgesia and refractory pain. *J Opioid Manag* 2007; 3:113-4.
27. Chung KS, Carson S, Glassman D, et al. Successful treatment of hydromorphone-induced neurotoxicity and hyperalgesia. *Conn Med* 2004; 68:547-9.
28. De Conno F, Caraceni A, Martini C, et al. Hyperalgesia and myoclonus with intrathecal infusion of high-dose morphine. *Pain* 1991; 47:337-9.
29. Heger S, Maier C, Otter K, et al. Morphine induced allodynia in a child with brain tumour. *BMJ* 1999; 319:627-9.
30. Mercadante S, Arcuri E. Hyperalgesia and opioid switching. *Am J Hosp Palliat Care* 2005; 22:291-4.
31. Sjogren P, Jensen NH, Jensen TS. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain* 1994; 59:313-6.
32. Sjogren P, Thunedborg LP, Christrup L, et al. Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during longterm administration? Six case histories. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:1070-5.
33. Lawlor P, Walker P, Bruera E, et al. Severe opioid toxicity and somatization of psychosocial distress in a cancer patient with a background of chemical dependence. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13:356-361.
34. Cepeda MS, Alvarez H, Morales O, et al. Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain* 2004; 107:41-6.
35. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, et al. Opioid-sparing effects of a low dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 1997; 87:1075-81
36. Kayser V, Besson JM, Guilbaud G. Paradoxical hyperalgesic effect of exceedingly low doses of systemic morphine in an animal model of persistent pain (Freund's adjuvant-induced arthritic rats). *Brain Res* 1987; 414:155-7.
37. Shen KF, Crain SM. Antagonists at excitatory opioid receptors on sensory neurons in culture increase potency and specificity of opiate analgesics and attenuate development of tolerance/dependence. *Brain Res* 1994; 636:286-97.
38. Woolf CJ. Analgesia and hyperalgesia produced in the rat by intrathecal naloxone. *Brain Res* 1980; 189:593-7.
39. Woolf CJ. Intrathecal high dose morphine produces hyperalgesia in the rat. *Brain Res* 1981; 209:491-5.
40. Yaksh TL, Harty GJ. Pharmacology of the allodynia in rats evoked by high dose intrathecal morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244:501-7.
41. Yaksh TL, Harty GJ, Onofrio BM. High dose of spinal morphine produce a nonopiate receptor-mediated hyperesthesia: clinical and theoretic implications. *Anesthesiology*; 64:590-7.
42. Hara N, Minami T, Okuda-Ashitaka E, et al. Characterization of nociception hyperalgesia and allodynia in conscious mice. *Br J Pharmacol* 1997; 121:401-8.
43. Sakurada T, Watanabe C, Okuda K, et al. Intrathecal high-dose morphine induces spinally-mediated behavioral responses through NMDA receptors. *Brain Res Mol Brain Res* 2002; 98:111-18.
44. Lee Marion, Silverman Sanford, et al. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14:145-161

45. Chang Grace, Chen Lucy, Mao Jianren. Opioid Tolerance and Hyperalgesia. *Med Clin N Am* 91 (2007) 199–211
46. M. De Kock, P. Lavand'homme, H. Waterloos, The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery, *Anesth. Analg.* 101 (2005) 566-572.
47. P. Lavand'homme, M. De Kock, H. Waterloos, Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery, *Anesthesiology* 103 (2005) 813-820.
48. Devulder, J. (1997). Hyperalgesia induced by high-dose intrathecal sufentanil in neuropathic pain. *J Neurosurg Anesthesiol* 9, 146–148.
49. Freye, E., Levy, J.V. (2010). No hyperalgesia following opioid withdrawal after the oripavine derivative etorphine compared to remifentanil and sufentanil. *Eur J Anaesthesiol* 27, 174–180.
50. Minville, V., Fourcade, O., Girolami, J.P., Tack, I. (2010). Opioid induced hyperalgesia in a mice model of orthopaedic pain: Preventive effect of ketamine. *Br J Anaesth* 104, 231–238
51. Lemoine, S., Zhu, L., Massetti, M., Gerard, J.L., Hanouz, J.L. (2011). Continuous administration of remifentanil and sufentanil induces cardioprotection in human myocardium, in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 55, 758–764.
52. Celerier E, C. Rivat, Y. Jun, J.P. Laulin, A. Larcher, P. Reynier, et al., Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: Preventive effect of ketamine, *Anesthesiology* 92 (2000) 465–472.
53. P. Richeb , C. Rivat, J.P. Laulin, P. Maurette P, G. Simonnet, Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats, *Anesthesiology* 102 (2005) 421-428.
54. A.A. Weinbroum, A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain, *Anesth. Analg.* 96 (2003) 789-795.
55. J. Benrath, C. Brechtel, J. Stark, J. Sandkuhler, Low dose of S+-ketamine prevents long-term potentiation in pain pathways under strong opioid analgesia in the rat spinal cord in vivo, *Br. J. Anaesth.* 95 (2005) 518–523.
56. P. Richebe, C. Rivat, C. Creton, J.P. Laulin, P. Maurette, M. Lemaire, et al., Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties, *Anesthesiology* 103 (2005) 845- 854.
57. Martínez T. Perfusiones de opioides en cirugía otorrinolaringol gica y cirugía de cabeza y cuello. *Rev Mex Anest.* 2015: S250-S254
58. Power I. An update on analgesics. *Br J Anaesth.*2011;107:19–24
59. Welzing L, Link F, Junghaenel S, et al. Remifentanil-induced tolerance, withdrawal or hyperalgesia in infants: a randomized controlled trial. RAPIP trial: remifentanil-based analgesia and sedation of paediatric intensive care patients. *Neonatology.* 2013;104:34–41
60. Fechner et al. The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. *Eur J Pain* (2012)
61. Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* 2000;93:409–17.
62. Chia Y-Y, Liu K, Wang J-J, Kuo M-C, Ho S-T. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth.* 1999;46(9):872–7.
63. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology.* 2005;103:147–55.
64. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B. Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanil for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg.* 2006;102:1662–7
65. L.A. Rosseland, N. Solheim, A. Stubhaug, Pain and disability 1 year after knee arthroscopic procedures, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 52 (2008) 332–337

66. H.V. Middelfart, J.U. Kristensen, C.N. Laursen, N. Qvist, L. Hojgaard, P. Funch-Jensen, et al., Pain and dyspepsia after elective and acute cholecystectomy, *Scand. J. Gastroenterol.* 33 (1998) 10–14.
67. Yaksh TL, Harty GJ – Pharmacology of the allodynia in rats evoked by high dose intrathecal morphine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988;244:501-507.
68. Sonis J. Tramadol for acute pain: a review of the evidence. *Am Fam Physician.* 2005;72:1964.
69. Kubota R, Komiyama T, Miwa Y, et al. Pharmacokinetics and postoperative analgesia of epidural tramadol: a prospective, pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2008;69:49–55.
70. Sachs CJ. Oral analgesics for acute nonspecific pain. *Am Fam Physician.* 2005;71:913–918
71. Power I. An update on analgesics. *Br J Anaesth.* 2011;107:19–24
72. Gould TH, Crosby DL, Harmer M, et. al: Policy for controlling pain after surgery: Effect of sequential changes in management. *BMJ* 305:1187-1193, 1992
73. Luna Pastor, Serrano X, Lupi E, Pastelin G. Efecto de los opiáceos sobre el corazón. *Rev Mex Anest.* 2006; 29: 92-102.

RESPONSABLES

Dr. Juan Sebastián Cabrera Fierro: desarrolló y ejecutó el proyecto

Dra. Cecilia López Mariscal: ejecutó el análisis estadístico

Dr. Eduardo Martín Rojas: Idea original, revisión del proyecto, seguimiento, asesoría en la redacción del escrito final