



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DR ERNESTO RAMOS BOURS
T E S I S

**EVALUACIÓN DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE LOS MEDICAMENTOS
DURANTE LA INDUCCIÓN INTRAVENOSA AL MOMENTO DE LA INTUBACIÓN
OROTRAQUEAL Y SUS EFECTOS FARMACODINÁMICOS.**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD

PRESENTA:

Luis Alesis Cárdenas Banda

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Dr. Luis Fernando Aguilar Hígareda
COMITÉ TUTOR: Dr. José Armando Portugal Lazcano
Dr. Alejandro De Esarte Navarro

Hermosillo, Sonora; julio de 2022



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.

**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DR. ERNESTO RAMOS BOURS
VOTO APROBATORIO DEL COMITÉ DE TESIS**

Hermosillo Sonora a 12 de julio del 2022.

**DR. JORGE RUBÉN BEJAR CORNEJO HGE
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN; HOSPITAL GENERAL DEL
ESTADO DR. ERNESTO RAMOS BOURS**

A/A: COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Por medio de la presente hacemos constar que hemos revisado el trabajo del médico residente de tercer año: **Luis Alesis Cárdenas Banda** de la especialidad de **Anestesiología**. Una vez revisado el trabajo y tras la evaluación del proyecto por medio de seminarios hemos decidido emitir nuestro **voto aprobatorio** para que el sustentante presente su investigación en su defensa de examen y pueda continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista.



Dr. Luis Fernando Aguilar Higareda
Tutor principal



Dr. José Armando Portugal Lazcano
Asesor de tesis



Dr. Alejandro De Esesarte Navarro
Asesor de tesis

DEDICATORIA

El agradecimiento es la memoria del corazón.

- Lao tsé-

Muchas gracias a mis padres y a aquellos que hicieron esto posible:

Francisco Javier Rivas Torres

Francisco Javier Flores García

Libio Alfonso Camacho

Carlos Ivan Sainz Pesina

Leonardo Camargo Subías

Rosio Valadez Zamora

Reymundo Cota Ceceña

Carlos Rodríguez Pérez

María del Rayo Verdejo Sala

Armando Gurrola Castillo

Rosas Morales Abel

Rodrigo Jacobo Valencia

Rodrigo Jacobo García

Patricia Tovar Euroza

Arturo Zúñiga

Daniel Rosas Domínguez

Armando Flores Reyes

Raquel Vázquez Cruz

Abel Rosas

José Armando Portugal Lazcano

Leonardo Vargas Ruiz

Alejandro De Esesarte Navarro

Luigi Pellegrini Vásquez

Uriel Antonio Varela

Salvador Terán Rivera

Víctor Manuel Cobos Cadena

Maritza Verdugo R

Alma Guerrero

Rogelio Rodarte

Luis Fernando Aguilar Higareda

Luis Armando Reyes Pesqueira

Jesús Daniel Hurtado León

Francisco Javier Aguilar Palomares

Sergio Angulo Amarillas

Rosario Leyva

Fernanda Covarrubias

Roberto Cerecer

Graciela Renteria

INDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVOS	12
HIPÓTESIS CIENTÍFICA.....	13
MARCO TEÓRICO.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS	43
ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	53
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	54
CONCLUSIONES	62
LITERATURA CITADA.....	64
ANEXOS	71

RESUMEN

La intubación orotraqueal es un procedimiento el cual se realiza de forma controlada en el quirófano y es un procedimiento de lo más común para la administración de una anestesia general. El objetivo es llevar a un paciente consciente, alerta, orientado, y cooperador, a un estado de anestesia general, esto con una serie de medicamentos que nos ofrecerán analgesia, hipnosis, y bloqueo neuromuscular. Hoy en día existen modelos farmacocinéticos los cuales realizan una predicción de la concentración plasmática y de la concentración en sitio efecto de estos medicamentos. Por esta razón se pretende dar medición cuantitativa y relacionarlo con cambios posterior a la intubación orotraqueal.

En el presente estudio se realiza la medición de la concentración plasmática de los medicamentos fentanil, propofol y cisatracurio, al momento de intubación orotraqueal de pacientes del Hospital General del Estado de Sonora. Los pacientes seleccionados son pacientes sometidos a intubación orotraqueal directa, que van a ser sometidos a anestesia general, pacientes de 18 a 60 años, y no cuentan con alguna falla renal o hepática importante.

Se estudian 32 pacientes, 15 femenino y 17 masculino. Se obtienen medias de la concentración plasmática de fentanil, propofol y cisatracurio, siendo 3.12 ng/ml, 3.0 mcg/ml y 486 ng/ml al momento de la intubación. También se valora los cambios en frecuencia cardiaca, presión arterial media y el movimiento o no de los pacientes al momento de la intubación. Obteniendo nada relación en la concentración plasmática de fentanil con la frecuencia cardiaca al momento de intubación, pero obteniendo importancia la relación existente en la concentración de propofol con la disminución de la presión arterial media. Por

se obtuvo movimiento en 3 de los 32 pacientes por lo cual no se puede relacionar con la concentración plasmática de cisatracurio.

INTRODUCCIÓN

El manejo de la vía aérea avanzado forma parte del entrenamiento de un anesthesiólogo. Este procedimiento si bien existen registros desde 1943, (Cristina Solaz, s.f.), se hace popular en 1905, para administrar medicamentos por vía inhalatoria. Además de permitir una seguridad, para la broncoaspiración, y seguridad en la ventilación y oxigenación del paciente.

La tecnología avanzó en cuestión en la administración intravenosa de medicamentos, los cuales existen registros desde el siglo XVII con Christopher Wren y colegas comenzaron a inducir la conciencia con plumas de ganso, por medio de administración intravenosa de medicamentos. Con el paso de tiempo en el año 1950, se llega la introducción de la aguja Rochester, el cual evolucionó a un catéter sobre la aguja, que hasta hoy en día este acceso venoso es utilizado. (Michel Mrf Struys, 2021)

La inducción intravenosa fue popularizada por el descubrimiento del tiopental en los años treinta. El avance y conocimiento de los medicamentos, introdujo el Propofol, en 1977. El advenimiento de formas de administración y sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, permite predecir la concentración plasmática y saber objetivos terapéuticos de los medicamentos.

El estudio de la relación entre dosis y respuesta se puede dividir en tres aspectos: 1) la evolución temporal de la relación entre una dosis determinada y la concentración plasmática, que se define como farmacocinética; 2) la relación de la concentración en el plasma y/o en el lugar de acción con el efecto clínico, que se define como farmacodinámica,

8

y 3) la consideración conjunta de la farmacocinética y la farmacodinámica, que es necesaria cuando el lugar de acción del fármaco no es la propia sangre. (Michel Mrf Struys, 2021)

Este entendimiento de los anestésicos intravenosos hace posible cuantificar y poder determinar concentraciones plasmáticas objetivo con el fin de realizar ciertas cirugías y/o procedimientos. En caso de estudio el procedimiento a evaluar es la intubación orotraqueal. Que como se explica es el procedimiento de manejo de vía aérea para el cual se lleva a cabo una anestesia.

Siendo un procedimiento realizado de manera electiva, la precisión en la administración de medicamentos debe ser elevada, como primer objetivo la seguridad del paciente y en segundo evitar en lo más de lo posible los efectos adversos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La anestesia general es un procedimiento anestésico en el cual se pretende llevar al paciente de manera segura, rápida y reversible, a un estado de analgesia, hipnosis e inmovilidad, para que se lleve a cabo un evento quirúrgico. Este proceso se divide en tres etapas inducción, mantenimiento y emersión.

Durante la inducción anestésica se utilizan varios medicamentos, para generar un estado óptimo para la intubación orotraqueal. Las dosis administradas de cada uno de los medicamentos, es dependiente de variables como el peso, talla, edad y sexo del paciente. Por otra parte, existen otras variables, las cuales dependen propiamente de los medicamentos, el inicio de acción, dosis máxima, tiempo de eliminación, efectos adversos que estos provocan. El momento de intubación idóneo es dependiente de la interacción de las variables tanto del paciente como del medicamento.

Actualmente existen modelos farmacocinéticos propios de cada medicamento, que ayuda a predecir la concentración plasmática del mismo. De esta manera se obtiene una referencia de cuál es la concentración plasmática objetivo para ciertos procedimientos, en el caso actual para la intubación orotraqueal.

Si la administración de los medicamentos excede la concentración plasmática objetivo existe mayor probabilidad de generar efectos adversos. Al contrario, si la dosis administrada es menor, se puede tener dolor durante la administración, movimiento, falta de relajación neuromuscular, e insatisfacción del paciente.

La intubación orotraqueal es un procedimiento común en nuestro hospital, conocer las mediciones plasmáticas de los medicamentos más comúnmente utilizados nos permitirá estandarizar el uso de estos medicamentos con el fin de disminuir el riesgo de efectos adversos y contribuir al uso racional de los medicamentos

Por esta razón, se pretende describir la concentración plasmática de los medicamentos administrados durante la inducción anestésica al momento de la introducción del tubo endotraqueal, en pacientes del Hospital General del Estado y ver efectos adversos más comunes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Registrar la concentración sitio efecto de los medicamentos administrados durante la inducción intravenosa, para la intubación orotraqueal en secuencia no rápida en pacientes del Hospital General del Estado de Sonora.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Relacionar la concentración sitio efecto de fentanil con aumento de la frecuencia cardíaca posterior a la intubación orotraqueal.
- Establecer si existe relación en la concentración sitio efecto de fentanil con aumento en la tensión arterial media, posterior a la intubación orotraqueal.
- Establecer si existe relación en la concentración sitio efecto de cisatracurio, con la movilidad o reflejo tusígeno al momento de la intubación orotraqueal.
- Establecer si existe relación en la concentración sitio efecto de propofol, con movimiento del paciente.
- Relacionar la concentración sitio efecto de propofol, con el descenso de la tensión arterial media.

HIPÓTESIS CIENTÍFICA

Se espera encontrar que existan diferencias entre la concentración plasmática de los medicamentos durante la inducción intravenosa al momento de la intubación orotraqueal y sus efectos farmacodinámicos.

MARCO TEÓRICO

Anestesia General Balanceada

La administración de la anestesia general tiene como meta primaria, mantener la salud del paciente, bajo un estado analgésico, en hipnosis, e inmovilidad del paciente. Manteniendo siempre estabilidad hemodinámica y adecuada ventilación y oxigenación del paciente. Esta técnica anestésica tiene tres momentos claves, la inducción, mantenimiento, y emersión.

La inducción anestésica tiene como finalidad de una manera segura, rápida, y placentera llevar al paciente a una etapa III de anestesia descrita por Guedel (Richard M, 2016). El mantenimiento es posterior a la inducción hay que mantener el estado de anestesia durante el estímulo quirúrgico, este generalmente se realiza con sedantes inhalatorios y administrando medicamentos para mantener la analgesia. La emersión casi normalmente posterior al término del estímulo quirúrgico es el proceso de retorno de la conciencia y de movimiento, con la suspensión de los medicamentos, así como retiro del tubo endotraqueal.

La inducción anestésica que es el tiempo anestésico con mayor relevancia en este trabajo puede ser llevado a cabo de forma intravenosa e inhalatoria. Ambas técnicas tienen sus ventajas y desventajas. La técnica de elección en adultos es la intravenosa, mientras se suele preferir una técnica inhalatoria en niños, para reducir el estrés de la colocación de la línea intravenosa. Los adultos se tiene preferencia con la vía intravenosa debido, al olor desagradable que puede tener los gases anestésicos, y así como una mayor incidencia a náuseas y vómito postoperatorio. (Thwaites A, 1997 Apr), (GP, 2003 Jun;). Otra ventaja de

la inducción intravenosa es el tiempo que lleva a cabo la inducción, siendo la inhalatoria de varios minutos de inhalación para llevar al paciente a hipnosis.

La ventaja que podría prestar la inducción inhalatoria es cuando es deseable mantener la ventilación espontánea, en aquellos pacientes que no hay problemas del olor e irritación, y en aquellos que tengan un acceso venoso difícil.

Una vez seleccionado el plan farmacológico para la inducción se procede a la administración de los medicamentos, los cuales van a llevar al paciente a una potente depresión respiratoria, con pérdida de la conciencia y con un período de apnea, la cual va a ser controlada y manejada por el anestesiólogo. Esta apnea farmacológica se acompaña de un manejo ventilatorio con bolsa mascarilla para llevar los tiempos de los medicamentos a un máximo de latencia y realizar un manejo definitivo de la vía aérea.

En el manejo de la vía aérea puede ser desde el manejo con un dispositivo de mascarilla laríngea y mantener una ventilación espontánea, el manejo bajo intubación orotraqueal con secuencia estándar, o en aquellas que se lleva a cabo con secuencia rápida.

En aquellos procedimientos en donde la mascarilla laríngea es la idónea, son de manera electiva y que no tengan riesgo de aspiración del contenido gástrico. La secuencia rápida se utiliza en casos de que se tiene ayuno incompleto, cirugía de urgencias y hay un riesgo aumento de aspiración del contenido gástrico, se realizan medidas para realizar de manera ágil la intubación orotraqueal. Por último, la forma electiva de intubación orotraqueal

se utiliza en aquellos pacientes que presentas ayuno y no hay riesgo de aspirado gástrico, se puede o no utilizar bloqueo neuromuscular.

Esta última es de forma electiva lo que más se realiza dentro de quirófano, para asegurar y mantener una vía aérea permeable, además de que ayuda al mantenimiento de la anestesia general.

Una vez realizado el procedimiento y manteniendo los parámetros hemodinámicos estables y ventilación, se procede a iniciar el acto quirúrgico, aquí inicia el mantenimiento de la anestesia y continua con la emersión de esta.

Anestésicos intravenosos

Los medicamentos durante la inducción anestésica son múltiples, con el fin de buscar en cada uno la sinergia entre ellos y los efectos principales de cada uno de ellos.

Sedantes-Hipnóticos

Los sedantes hipnóticos que más se utilizan son propofol, etomidato, y ketamina, siendo el primero de ellos el cual se describe a continuación. Cada uno de ellos tiene ventajas y desventajas, diferentes efectos adversos, diferencias farmacocinéticas lo cual es imprescindible saber y conocer para el anesthesiólogo.

Propofol

Esté fármaco se desarrolló por Imperial Chemical Industries, en los años setenta. En 1977, salió a su distribución, años posteriores tuvo problemas con múltiples reacciones

anafilácticas, lo que motivó a la salida del mercado y posteriormente su ingreso en 1986, con una fórmula nueva. (Glen, 1982).

Características fisicoquímicas.

El propofol es un derivado alquifenol. Estos tienen una característica de ser solubles en lípidos y no solubles. Se hacen diferentes mezclas para convertir la solución, aceite de soja al 10%, fosfolípido de huevo purificado al 1.2% como emulsivo, glicerol al 2.25%, como compuesto de ajuste de la tonicidad e hidróxido sódico como tampón. Esta solución se adiciona con EDTA, tiene un pH 7 y un aspecto blanquecino lechoso por la presencia de pequeñas gotas lipídicas en la disolución.

Farmacocinética

El propofol sufre una reacción de oxidación a 1,4-diisopropiloquinol en el hígado. Ambas moléculas se conjugan con ácido glucurónico para dar lugar a propofol-1-glucoronido, quinol-1-glucoronido, y quinol-4-glucoronido, los cuales se excretan por vía renal. (Vree, 1999). (Bleeker, 2008) Estos metabolitos se creen que son inactivos. Solo una proporción inferior al 1% se excreta inalterado a través de la orina y tan solo un 2% lo hace a través de las heces.

El aclaramiento del propofol es mayor a la irrigación hepática (> 1.5 l/min). Esto se explica por un metabolismo extrahepático o extrarrenal. El metabolismo extrahepático, el cual se ha estudiado en pacientes sometidos a trasplante hepático, el metabolismo principal es el renal. (Takizawa D. H., 2004) (Takizawa D. H., 2005). El metabolismo renal del

propofol aglutina cerca de 30%, lo que explica el aclaramiento mayor al aclaramiento hepático. Otro órgano el cual se estudia como metabolizador extrahepático es el pulmonar. (Kuipers, 1999), (Reekers, 2003)

El propofol tiene un gran efecto hemodinámico, el cual disminuye la irrigación hepática, por este mecanismo se reduce el aclaramiento de otros compuestos de metabolismo hepático, en especial de aquellos con un mayor rendimiento extractivo, (Lichtenbelt, 2010). También es un inhibidor de CYP3A4, actuando de forma competitiva inmediata por el sitio activo entre los fármacos administrados. (Chen, 1995)

La farmacocinética del propofol se explica mediante modelos de dos y tres compartimentos. El propofol es rápidamente eliminado del sistema sanguíneo en monodosis, debido a la redistribución y eliminación. Los modelos de tres compartimentos sobre el propofol, distribución inicial y lenta de 1 a 8 min y de 30 a 70 min con una semivida de eliminación de 4 a 23.5 h. (Vuyk J. O., 2001) (Schüttler, 2000). El volumen de distribución del compartimento central podría situarse entre 6 y 40 l, mientras que en estado de equilibrio rondaría 150 a 700 l.

La constante de equilibrio de Propofol según la supresión de la actividad en el electroencefalograma (EEG) se acerca a 0,3 min, y la semivida de equilibrio ($T_{1/2ke0}$) entre la concentración plasmática y el efecto EEG es de 2,5 min. El efecto máximo comprende de 90 a 100s. La aparición del efecto máximo comprende de 90 a 100 s. El comienzo de la disminución de la presión arterial es notablemente más lento, doble del tiempo, y se eleva con la edad. (Kazama T. I., 1999).

Tiene una elevada tasa de extracción, lo que podría afectar a su aclaramiento al reducir el gasto cardiaco y, por tanto, la irrigación hepática. (Upton, 1999). Se traduce a que las dosis posteriores administradas de Propofol pueden aumentar doblar la concentración por efecto hemodinámico que conlleva el primer bolo.

Farmacodinámica

Efecto Sistema Nervioso Central

El propofol lleva a cabo su acción hipnótica fundamentalmente mediante la potenciación de la corriente de cloro inducida por el ácido γ -aminobutírico (GABA) a través de su unión a la subunidad β principal del receptor de GABA_A. (Krasowski, 2001)

No se conocen con detalle el mecanismo ni la localización exactos de los cambios asociados a la transición del estado de conciencia al de pérdida de conocimiento. Algunos expertos señalan que el funcionamiento adecuado de los circuitos de alerta tronco encefálico talamocorticales es fundamental, mientras que otros afirman que la conciencia está más relacionada con la actividad de la corteza de asociación frontoparietal. A través de su acción sobre los receptores de GABA A en el hipocampo, el propofol inhibe la liberación de acetilcolina tanto en este como en la corteza pre-frontal. (Baker, 2014)

El propofol origina una amplia inhibición del subtipo *N*-metil-d-aspartato (NMDA) del receptor de glutamato mediante la modulación de la activación de los canales de sodio, una acción que podría participar en los efectos del fármaco en el SNC. (Lingamaneni, 2003)

Ejerce un efecto depresivo directo en las neuronas de la medula espinal. En las neuronas de la asta dorsal disociadas de manera pronunciada, actúa a nivel de los receptores de GABA_A y de glicina.

El inicio de la hipnosis tras la administración de una dosis de 2,5 mg/kg es rápido (circulación brazo-cerebro) y alcanza un efecto máximo después de entre 90 y 100 s. La mediana de la dosis eficaz (DE50) de Propofol para la pérdida de conocimiento se sitúa entre 1 y 1,5 mg/kg en la administración en bolo. La duración de la hipnosis depende de la dosis y se sitúa entre 5 y 10 min en dosis de 2 a 2,5 mg/kg. (Gropper, 2020)

La Cp.50 de este compuesto (concentración plasmática necesaria para que el 50% de los sujetos no responda a un estímulo definido) definida para la desaparición de la respuesta a una orden verbal en ausencia de otros fármacos se sitúa entre 2,3 y 3,5 mg/ml. La Cp.50 para impedir el movimiento al realizar una incisión cutánea es de 16 mg/ml; este valor desciende significativamente al aumentar las concentraciones de fentanilo o alfentanilo. (Vuyk J. M., 1997)

La transición al estado de vigilia suele darse a concentraciones inferiores a 1,6 mg/ml, y la orientación aparece a valores por debajo de 1,2 mg/ml cuando la concentración de propofol está decreciendo. (Smith, 1994)

Efecto en el sistema respiratorio

La administración de una dosis de inducción de propofol produce apnea, cuya incidencia y duración dependen de la dosis, la velocidad de la inyección y la preanestesia

concomitante. La inducción con propofol se vincula con una incidencia del 25 al 30% de apnea derivada de sus efectos depresores del sistema respiratorio. La duración de la apnea asociada al Propofol puede superar los 30 s. La incidencia de apnea prolongada (> 30 s) se incrementa como consecuencia de la adición de un opiáceo, ya sea en la preanestesia o inmediatamente antes de la inducción de la anestesia. (Smith, 1994), (Dahan, 2003).

Efectos en el sistema cardiovascular

El efecto más notable corresponde a la disminución de la presión arterial durante la inducción una dosis de inducción de 2 a 2,5 mg/kg ocasiona una reducción del 25 al 40% de la presión sistólica, así como variaciones similares de las presiones media y diastólica. La disminución de la presión arterial se asocia a un descenso del gasto cardíaco / índice cardíaco ($\pm 15\%$), del índice de volumen sistólico ($\pm 20\%$) y de la resistencia vascular periférica (15-25%). El índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo también disminuye ($\pm 30\%$). En lo que se refiere a la función ventricular derecha, el propofol produce una acusada reducción de la pendiente de la relación entre la presión sistólica final del ventrículo derecho y el volumen. A pesar de que la disminución de la presión sistémica tras la administración de una dosis de inducción de propofol puede atribuirse a la vasodilatación. La disminución del gasto cardíaco con posterioridad a la administración de propofol podría deberse a su acción en el impulso simpático del corazón. (De Wit, 2016)

La semivida de equilibrio en el sitio del efecto del propofol se encuentra entre 2 y 3 min para el efecto hipnótico y alrededor de 7 min para el efecto hemodinámico depresivo, lo

que se interpreta que el efecto hemodinámico depresivo se observa posterior a mayor tiempo.
(Kazama T. I., 1999)

Las concentraciones elevadas de Propofol suprimen el efecto isótropo de la estimulación de los receptores adrenérgicos α_1 no así de los α_2 y potencian el efecto de relajación (lusítropo) derivado de la estimulación de los α_2 . Dependiente de la posología y la concentración plasmática.

La frecuencia cardiaca no registra ninguna variación significativa con posterioridad a la administración de una dosis de inducción de propofol. Este fármaco podría restablecer o inhibir los barorreflejos, lo que reduciría la respuesta taquicárdica a la hipotensión.

Las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas tras la administración de una dosis en bolo son notablemente mayores que las observadas con la perfusión continua y pueden alcanzar valores comprendidos entre 80 y 100 $\mu\text{g/ml}$. Los efectos depresores de la vasodilatación y el miocardio dependen de la concentración, por lo que la disminución de la presión arterial asociada al propofol durante la fase de perfusión (mantenimiento de la anestesia) es menos acusada que la observada tras la inducción con un bolo IV. del fármaco.
(Gropper, 2020)

Otros efectos

No tiene efectos en el bloqueo neuromuscular, el propofol no desencadena hipertermia maligna y constituye una opción adecuada en sujetos aquejados de este trastorno.

No incide en la síntesis de corticoides ni la respuesta normal a la estimulación con adren corticotropina, tras la administración de dosis en bolo única o perfusión prolongada.

La mayoría de los sujetos afectados por una respuesta anafilactoide frente al propofol ostentaba antecedentes de reacciones alérgicas. Es posible que no deba utilizarse en sujetos con alergias múltiples. (Mertes, 2002)

El propofol muestra una notable actividad antiemética en dosis pequeñas.

Se requiere cuidado en su administración en paciente con hiper trigliceridemia.

Indicaciones

Se utiliza para la inducción y mantenimiento de la anestesia, así como sedación. La dosis de inducción IV varia de 1 a 2,5 mg/kg. Los rasgos fisiológicos que determinan la dosis adecuada de inducción de la anestesia son la edad, la masa corporal magra y la volemia central. (Kazama T. M., 2003)

El tratamiento preanestésico con un opiáceo o una benzodiacepina, o ambos, reduce notablemente la necesidad de una dosis de inducción. (Minto, 2000)

Efectos adversos o secundarios

A menudo, la inducción de la anestesia con propofol se asocia a dolor en el punto de inyección, mioclonía, apnea, hipotensión y de manera infrecuente, tromboflebitis de la vena en la que se inyecta el fármaco. (Jalota, 2011)

El dolor en el sitio de inyección disminuye al escoger una vena grande, evitar las venas localizadas en el dorso de la mano y añadir lidocaína a la disolución de propofol o bien modificar su formulación. Se han estudiado numerosos fármacos y técnicas de distracción encaminados a reducir el dolor ocasionado por la inyección de propofol.

Opioides

Los opioides se clasifican como naturales, semisintéticos y sintéticos. Los opioides naturales se dividen en dos clases químicas, fenantrenos (morfina y codeína) y bencilisoquinolinas (papaverina). Los opioides sintéticos se clasifican en cuatro grupos, derivados del morfina (levorfanol), derivados del difenilo o de la metadona (metadona, d-propoxifeno), benzomorfanos (fenazocina o pentazocina) y derivados de la fenilpiperidina (meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo).

Mecanismo de acción de los opioides

Cerebro

El control del dolor por los opioides debe considerarse en el contexto de los circuitos cerebrales que modulan la analgesia. Los efectos analgésicos de los opioides se deben a su capacidad para inhibir directamente la transmisión ascendente de la información nociceptiva desde la asta dorsal de la médula espinal y para activar los circuitos de control del dolor que descienden desde el mesencéfalo, a través de la zona superior del bulbo raquídeo ventromedial (RVM) a la asta dorsal de la médula espinal. (Fields H.L., 1991)

Existen varias áreas en el sistema nervioso central que expresan receptores opioides. Las más importantes son la amígdala, la formación reticular del mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal y el bulbo raquídeo ventro medial. Las interacciones se observan en estudios de microinyecciones de morfina en la sustancia gris periacueductal que produce analgesia y este se revierte con naloxona. La estimulación de los receptores en la sustancia gris periacueductal influye en el bulbo raquídeo ventro medial, este modula la transmisión nociceptiva en el asta dorsal de la médula espinal. (Petrovic P., 2002)

La distribución de los receptores opioides en los circuitos descendentes de control del dolor indica una coincidencia sustancial entre los receptores μ y δ . El receptor μ produce analgesia dentro de los circuitos descendentes de control del dolor, por la supresión de la inhibición del ácido γ -aminobutírico de las neuronas que emiten proyecciones al RVM y a la PAG, y neuronas de proyección medular en la RVM. (Fields H.L., 1991)

Médula espinal

Las acciones anestésicas en este nivel se da por un efecto inhibitorio neto en la PAG y RVM, que este procesamiento nociceptivo en la asta dorsal medular. Aumentando la liberación de 5-HT en la asta dorsal medular por activación de neuronas serotoninérgicas en el RVM. (Kimura M., 2014)

Además de la inhibición procesada por vía descendente, existen mecanismos locales en la médula espinal. La sustancia gelatinosa posee múltiples receptores opioides, en este sitio se inhibe la liberación de glutamato y sustancia P desde la neurona sensitiva primaria.

Así también se observa un efecto con los receptores de histamina, los cuales se han observado que un antagonista H1 y un agonista H3 potencian los efectos analgésico y antiedematógenos de la morfina. (Stein T., 2016)

Efectos neurofisiológicos de los opioides

Características de la acción analgésica de los opioides.

Efectos de los opioides en la conciencia

Una de la característica significativa de la analgesia opioide es que normalmente no se asocia a pérdida de conciencia. Por sí solos a dosis altas puede observarse pérdida de la conciencia, pero se comportan de forma impredecible e inconstante. De esta manera siempre se utilizan en combinación con otro inductor. (Streisand J.B., 1993).

En conclusión, se observa que el efecto hipnótico de Propofol se potencia por las concentraciones analgésicas de opioides sin modificar el valor del BIS. El análisis de la respuesta de superficie mostró una sinergia considerable entre opioides e hipnóticos en la sedación y la supresión de respuestas ante diversos estímulos nocivos. (Kern S.E., 2004)

Rigidez muscular

La rigidez inducida por opioides se caracteriza por el aumento del tono muscular, que en ocasiones evoluciona a rigidez grave con los problemas clínicos asociados.

El cierre de las cuerdas vocales es el principal responsable de la dificultad para ventilar con bolsa y mascarilla que se observa después de la administración de opioides. Se

han propuesto mecanismos de rigidez muscular inducida por opioides que involucran al SNC, concretamente a los núcleos del rafe pontino dentro de la formación reticular y al núcleo caudado dentro de los ganglios de la base.

Tamaño de la pupila

La morfina y la mayoría de los agonistas μ y κ provocan constricción pupilar mediante la acción excitadora en los nervios parasimpáticos que inervan la pupila. La luz induce la excitación del núcleo de Edinger-Westphal y provoca constricción pupilar, un reflejo que se inhibe con hipercapnia, hipoxia y nocicepción.

La constricción pupilar es un fenómeno conocido después de la administración de opioides, y el uso de la pupilometría ayudará a orientar la dosis de opioides en el intraoperatorio para optimizar la analgesia.

Efectos respiratorios de los opioides

Se encuentran involucrados receptores μ y κ y la activación del receptor opioide μ en la región del rafe espinal caudal, regula el dolor y la respiración. (Romberg R., 2003)

Efectos en las vías aéreas

Las acciones antitusivas de los opioides son bien conocidas y su origen es central. Los opioides anulan o eliminan las respuestas somáticas y autónomas a la intubación traqueal. Evitan el aumento del tono broncomotor en el asma. Además, el fentanilo también

tiene acciones antimuscarínicas, antihistaminérgicas y antiserotoninérgicas, y puede ser más eficaz que la morfina en pacientes con asma u otras enfermedades broncoespásticas.

El fentanilo, el sufentanilo y el alfentanilo provocaron, curiosamente, una breve tos hasta en el 50% de los pacientes cuando el fármaco se inyectó en bolo intravenoso. El fentanilo, administrado a través de una cánula intravenosa periférica, provocó tos cuando se inyectó rápidamente, pero la incidencia de la tos disminuyó significativamente a medida que aumentó el tiempo de inyección. (Lin J.A., 2005). También se describió que el uso preventivo de fentanilo en dosis de 25 µg administrado 1 min antes de la inyección en bolo de fentanilo (125 o 150 µg) puede suprimir eficazmente la tos inducida por el fentanilo. (Hung K.C., 2010)

Depresión respiratoria

La incidencia de la depresión respiratoria inducida por opioides varía del 0,1 al 37%, dependiendo de la vía de administración del opioide, del tipo de opioide, de la definición y método de monitorización de la depresión respiratoria inducida por el opioide, y de la naturaleza prospectiva o retrospectiva del estudio, y es una causa significativa de muerte y daño cerebral en el perioperatorio.

Las concentraciones plasmáticas de fentanilo de 1,5 a 3 ng/ml se asocian a descensos significativos de la capacidad de respuesta al CO₂. Con dosis mayores de fentanilo (50-100 µg/kg), la depresión respiratoria puede persistir durante muchas horas.

La hiperventilación con hipocapnia aumenta y prolonga la depresión respiratoria postoperatoria después de fentanilo (10 y 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$). La hipercapnia intraoperatoria produce los efectos contrarios. Posibles explicaciones para estos hallazgos son el aumento de la penetración (aumento del fentanilo no ionizado con la hipocapnia) y extracción (disminución del FSC con la hipocapnia) cerebral de los opioides.

Efectos cardiovasculares de los opioides

Mecanismos neurológicos

El efecto predominante y habitual de los opioides en la frecuencia cardíaca es la bradicardia resultante de la estimulación del núcleo vagal central. El bloqueo de las acciones simpáticas también participa en la bradicardia inducida por opioides.

Mecanismos cardíacos

Contractilidad

El fentanilo produce poco o ningún cambio en la contractilidad miocárdica. (Kawakubo A., 1999). Normalmente, la mayoría de las variables hemodinámicas se mantienen sin cambios después de dosis altas de fentanilo.

Conducción del ritmo cardíaco

El fentanilo puede deprimir la conducción cardíaca por un mecanismo mediado por acciones directas en la membrana, en contraposición a las interacciones del receptor opioide. (Weber G., 1995;).

Circulación coronaria

Los opioides no parecen tener ningún efecto significativo vasomotor coronario o sobre el metabolismo miocárdico, no producen fenómenos de robo ni reducen la capacidad de las grandes arteriolas coronarias de responder a los fármacos vasoactivos.

Liberación de histamina.

Los opioides fentanil, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo no aumentan la histamina plasmática, por tanto, la hipotensión es menos frecuente con su administración.

Mecanismos vasculares

Se describe una vasodilatación por activación de los receptores μ 3.

Propiedades físico-químicas

Los opioides son bases débiles. Cuando se disuelven en solución, se disocian en sales protonadas y fracciones de base libre, dependiendo las proporciones relativas del pH y el pK_a . La fracción de base libre es más soluble en lípidos que la fracción de sales protonadas. La alta liposolubilidad facilita el transporte de los opioides en la biofase o el sitio de acción. Por lo tanto, los opioides muy liposolubles tienen un comienzo de acción más rápido. Sin embargo, dado que el receptor opioide reconoce una molécula opioide en la forma protonada, la intensidad de los efectos de los opioides está estrechamente relacionada con la concentración ionizada del fármaco en la biofase.

Todos los opioides están en cierta medida unidos a las proteínas plasmáticas, incluidas la albúmina y la α 1 -glucoproteína ácida. Es solo la fracción libre no ionizada, que constituye la fracción difusible y proporciona el gradiente de concentración que promueve la difusión del opioide desde la sangre al tejido de interés. Por consiguiente, la velocidad de aparición del efecto opioide se ve afectada tanto por la solubilidad en los lípidos como por la unión a las proteínas.

Fentanilo

Para describir el descenso de la concentración plasmática de fentanilo se suele utilizar un modelo tricompartmental. Los pulmones ejercen un importante efecto de primer paso y transitoriamente captan aproximadamente el 75% de la dosis inyectada del fármaco. Aproximadamente el 80% del fentanilo se une a proteínas plasmáticas, y los eritrocitos captan cantidades significativas (40%). El fentanilo es un fármaco de acción relativamente larga, en gran parte debido a esta amplia distribución en los tejidos corporales.

El fentanilo se metaboliza principalmente en el hígado por N -desalquilación e hidroxilación. Los metabolitos comienzan a aparecer en el plasma tan solo 1,5 min después de la inyección. El norfentanilo, el metabolito principal, se puede detectar en la orina hasta 48 h después de la administración intravenosa de fentanilo en los seres humanos.

Factores que afectan a la farmacocinética y la farmacodinámica de los opioides

Edad

Se utilizan menos opioides en pacientes ancianos.

Peso corporal

Cada vez hay más evidencias que señalan que la masa magra corporal es un mejor factor predictivo de la capacidad metabólica que el peso corporal total. El peso corporal ideal, un parámetro estrechamente relacionado con la masa magra corporal y que tal vez más sea más fácil de calcular por el médico, es una alternativa aceptable de la masa magra corporal. Como la obesidad y las enfermedades asociadas han aumentado, y continúan haciéndolo, es frecuente atender a pacientes obesos para anestesia y cirugía.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal tiene implicaciones de gran importancia clínica con respecto a la morfina, la hidromorfona y la meperidina. Para los compuestos de tipo fentanilo, la importancia clínica de la insuficiencia renal es menor. El fentanilo es afectado por la disminución de proteínas, con mayor fracción libre de fentanilo.

Insuficiencia hepática

No hay una relevancia clínica con estos pacientes. Fentanilo no se afecta en insuficiencia hepática.

Cambios acidobásicos

Se demostró que los cambios del pH influyen en la unión a proteínas del fentanilo, el sufentanilo y el alfentanilo, y dan lugar a un aumento de proteínas de unión con alcalosis y a su disminución con acidosis. Estos efectos son mayores con el fentanilo que con el

sufentanilo, y con el sufentanilo que con el alfentanilo. Los cambios relativos de la fracción libre de fármaco con la variación del pH de 7,4 a 7 fueron mucho mayores con el fentanilo (52%) que con el sufentanilo (29%) y el alfentanilo (6%).

Indicaciones

La inducción de la anestesia se logra mediante la combinación de una dosis de carga de fentanilo (2-6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) con un sedante hipnótico, principalmente tiopental o propofol, y un relajante muscular. La anestesia puede mantenerse con concentraciones bajas de anestésicos inhalatorios potentes y más fentanilo (bolos intermitentes de 25-50 μg cada 15-30 min o una perfusión constante de 0,5-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$).

La farmacocinética y la farmacodinámica de los opioides varían considerablemente entre los pacientes. Se ha descrito que la dosis de fentanilo basada en el peso corporal total puede causar una sobredosis en pacientes obesos. Tal como se analizó anteriormente, en este contexto cabe tener en cuenta las consideraciones para la dosificación basada en el peso corporal magro y/o el peso corporal ideal. Sin embargo, una técnica balanceada con fentanilo, ajustando los opioides con antelación a los distintos estímulos y respuestas del paciente y con los datos farmacocinéticos en mente, suele dar lugar a estabilidad hemodinámica y un despertar rápido en un paciente sin dolor. Las dosis repetidas o las perfusiones continuas de fentanilo tienen más probabilidades de dar paso a una depresión significativa de la ventilación espontánea. (Shibutani K., 2005)

Bloqueadores musculares.

El uso de los bloqueadores neuromusculares se da desde las flechas envenenadas con curare. Este grupo de medicamentos se dividen en dos grandes, el primero el cual es despolarizantes y no despolarizantes. En el primer grupo succinilcolina como el principal medicamento (C, 2001) y en el segundo se enfoca en cisatracurio.

Estos brindan un bloqueo neuromuscular pero no hipnosis ni analgesia. Provoca un plano excelente para la cirugía, pero sin hipnosis ni analgesia, ofrece un estado desagradable para el paciente.

El segundo grupo de no despolarizantes se dividen en; esteroideos, bencilisoquinolinas, fumaratos y otros compuestos. De forma alternativa se dividen por su tiempo de acción.

Cisatracurio el principal compuesto para este trabajo forma parte de las bencilisoquinolinas y de acción intermedia. Este grupo de bencilisoquinolinas, es una molécula voluminosa que tienen las funciones amina incorporadas en estructuras anulares rígidas, la distancia entre los grupos amonio se mantiene por cadenas lineales que contienen diéster. (C, 2001)

El atracurio es una bis-benciltetrahydroisoquinolina con nitrógenos isoquinolina conectados por una cadena de hidrocarburos que contiene un enlace diéster. (Stenlake J.B., 1984). Posee cuatro centros quirales en cada uno de los carbonos quirales, adyacentes a las dos aminas. Está compuesto por 10 isómeros. Estos isómeros se han separado en tres grupos

isoméricos geométricos, que se denominan cis-cis, cis-trans y trans-trans en función de la configuración alrededor del sistema de anillos de tetrahidroisoquinolina.

El cisatracurio es el isómero 1R cis -1'R cis del atracurio y comprende casi el 15% del atracurio en peso, pero más del 50%, en términos de actividad bloqueante neuromuscular. Al igual que el atracurio, el cisatracurio experimenta una reacción de eliminación de Hofmann. Es casi cuatro veces más potente que el atracurio, y a diferencia de este no causa liberación de histamina. (Wastila W.B., 1996)

Potencia de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes

La dosis de un fármaco BNM que es necesaria para producir un efecto es su potencia en los bloqueadores musculares se expresa por la depresión del 50, 90 o 95% de la altura de la contracción basal se suele expresar como DE 50, DE 90 y DE 95, respectivamente. Para el Cisatracurio DE50 0.026 (0.015-0.031) mg/kg, DE95 es 0.04 (0.032 – 0.05) mg /kg (107, 108, 109, 371).

Inicio

Para que aparezca el bloqueo neuromuscular deben estar ocupados un número crítico de receptores en la unión neuromuscular, y antes de que el bloqueo sea completo en el músculo aductor del pulgar deben estar ocupados al menos el 90% de los receptores.

Las concentraciones plasmáticas solo tienen una influencia moderada en el tiempo de inicio. Las concentraciones plasmáticas arteriales alcanzan su máximo 25-35 s después de la administración, por tanto, antes del inicio del bloqueo neuromuscular. Esta paradoja se puede

explicar asumiendo que la zona de acción, la unión neuromuscular, está representada por el compartimento efector en el cual la concentración del BNM está directamente relacionada con la magnitud del bloqueo. (Ducharme J., 1993;)

La tasa de transferencia constante hacia el compartimento efector es similar para la mayoría de los BNM de acción intermedia y se corresponde aproximadamente con el flujo sanguíneo de la unión neuromuscular dividido por el coeficiente de distribución unión neuromuscular/plasma. Para cualquier relajante muscular, el factor limitante parece ser el tiempo requerido para que el fármaco alcance la unión neuromuscular, lo que, a su vez, depende del gasto cardíaco, la distancia del músculo (y la unión neuromuscular) desde la circulación central, y el flujo sanguíneo muscular.

Manejo clínico

El objetivo principal del bloqueo neuromuscular durante la inducción de la anestesia comprende la parálisis de las cuerdas vocales y de los músculos mandibulares para facilitar la intubación. La relajación de los músculos respiratorios, especialmente del diafragma, permite una ventilación controlada. La parálisis de los músculos abdominales y del diafragma suele ser necesaria intraoperatoriamente, en especial en las intervenciones quirúrgicas abdominales, robóticas o laparoscópicas.

La elección de la dosis inicial del BNM, el momento de la administración de otra dosis de BNM, el momento de la administración de la anticolinesterasa y la interpretación de

la monitorización precisan un conocimiento de las distintas sensibilidades de los grupos musculares diferentes frente a los BNM.

Aunque la administración de un BNM para facilitar la intubación traqueal sea habitual, se ha propuesto que la combinación de propofol y de un opioide de actuación rápida puede proporcionar unas condiciones de intubación de buenas a excelentes en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se necesita una cantidad relativamente alta de un opioide para obtener unas condiciones satisfactorias de intubación. Mencke et al. han demostrado que la incorporación de atracurio a la combinación de propofol y fentanilo para lograr la inducción mejoró notablemente la calidad de las condiciones de intubación y disminuyó la frecuencia de lesiones en las cuerdas vocales después de la intubación, desde el 42 al 8% y la incidencia de ronquera postoperatoria de 44 a 16%.. (Mencke T., 2003)

Los pacientes intubados en ausencia de un BNM presentan de tres a cuatro veces más puntuaciones de Cormack de 3 a 4, y más frecuencia de dificultad para la intubación (12 frente a 1%). En una cohorte de más de 100.000 pacientes, Lundstrom et al. demostraron que evitar los BNM se relacionaba con unas condiciones más difíciles de intubación traqueal en comparación con su utilización, con un cociente de posibilidades de 1,5. Una revisión Cochrane reciente respaldó el empleo de un BNM (frente a su evitación) con el fin de crear las mejores condiciones para la intubación. (Combes X., 2007;)

Dosificación

Generales

La intensidad del bloqueo máximo depende directamente de la dosis. Si se administra una dosis pequeña de BNM, puede que no se produzca el bloqueo neuromuscular porque la cantidad administrada sea insuficiente para superar el margen de seguridad en la unión neuromuscular. Cuando se administran dosis inferiores a las precisas para causar el 100% del bloqueo neuromuscular, el tiempo necesario para alcanzar el efecto máximo es dependiente del BNM y del flujo sanguíneo muscular e independiente de la dosis administrada. Sin embargo, si la dosis administrada es lo suficientemente alta para causar el 100% del bloqueo neuromuscular, el tiempo requerido para el bloqueo máximo dependerá de la dosis administrada del BNM. Dosis mayores producirán, hasta cierto punto, un comienzo más rápido del efecto.

El incremento de las dosis de BNM más allá de ese punto no disminuirá más el tiempo hasta el inicio del efecto máximo y puede prolongar significativamente la duración total del bloqueo neuromuscular, contribuyendo a una parálisis postoperatoria residual.

Además de un conocimiento general de la farmacodinámica y de la farmacocinética de los BNM y una comprensión de las directrices de la dosificación, una práctica óptima requiere que se ajuste la dosis en función de la variabilidad de las respuestas individuales de los pacientes a los BNM.

Dosis inicial

La dosis inicial del BNM se determina según el motivo de su administración. Convencionalmente, las dosis que se emplean para facilitar la intubación traqueal son el

doble de la DE 95 La administración de una dosis inicial más baja en presencia de cualquiera de los anestésicos inhalatorios potentes puede ser suficiente, pero la dosificación siempre debe orientarse por el control cuantitativo.

Bloqueantes neuromusculares e intubación traqueal

Un comienzo rápido del bloqueo neuromuscular es uno de los requisitos para asegurar con rapidez la vía aérea. Este factor depende de varios parámetros, como el flujo sanguíneo muscular, la velocidad de distribución del fármaco en la unión neuromuscular, la afinidad del receptor, el aclaramiento plasmático del BNM y el mecanismo del bloqueo neuromuscular.

El momento del comienzo disminuye al aumentar la DE 50 . Cuando se emplea un BNM potente, se administran menos moléculas que en el caso de la administración de una dosis equipotente de un fármaco de menor potencia. Debido a este gradiente más bajo de concentración, hace falta más tiempo para que se distribuyan suficientes moléculas de un fármaco potente en la unión neuromuscular. En consecuencia, el tiempo del comienzo del bloqueo es más prolongado.

La determinación de la potencia molar de un fármaco es el resultado final de muchos factores contribuyentes: la potencia intrínseca del fármaco (la DE 50 , que es la concentración de la biofase que produce la disminución de las contracciones en un 50%), la velocidad de equilibrio entre el plasma y la biofase (k_{e0}), la velocidad inicial del aclaramiento plasmático y quizás otros factores. (Naguib M., 2003;)

El inicio del bloqueo máximo en la laringe se corresponde también con el punto en que el músculo aductor del pulgar comienza a mostrar signos palpables de debilidad.

Metabolismo y eliminación

La naturaleza hidrófila de los bloqueantes permite su eliminación sencilla a través de la orina mediante filtrado glomerular, sin reabsorción o secreción tubular. Por tanto, todos los BNM no despolarizantes se eliminan a través de la orina en forma de la molécula original como mecanismo de eliminación principal; los fármacos con una duración de acción larga tienen una velocidad de eliminación que está limitada por el filtrado glomerular (1-2 ml/kg/min).

Bloqueantes neuromusculares de acción intermedia

El cisatracurio se metaboliza por la eliminación de Hofmann a laudanosina y un acrilato monocuaternario. Por el contrario, sin embargo, no se produce hidrólisis de ésteres en la molécula de origen. La eliminación de Hofmann es responsable del 77% de la eliminación total de 5-6 ml/kg/min. Un 23% del fármaco se elimina por medios que son órgano-dependientes, y por el riñón se elimina un 16% de esta cantidad. (Kisor D.F., 1996) Dado que el cisatracurio es cuatro o cinco veces más potente que el atracurio, se produce unas cinco veces menos laudanosina.

Efectos adversos de los bloqueantes neuromusculares

Efectos autónomos

Los BNM tienen poca penetración a través de la barrera hematoencefálica, pero pueden interactuar con los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos dentro del sistema nervioso periférico, en particular de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático y con los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular.

Liberación de histamina

Los compuestos de amonio cuaternario, suelen ser liberadores más débiles de histamina que las aminas terciarias, como la morfina.

El efecto secundario de la liberación de histamina se suele producir tras la administración de los bloqueantes musculares de clase bencilisoquinolina, aunque también se ha descrito con los esteroideos de poca potencia. El efecto suele tener una duración corta (1-5 min), está relacionado con la dosis y no tiene importancia clínica en pacientes sanos.

Manifestaciones clínicas cardiovasculares de los mecanismos autónomos

Hipotensión

Se observa con atracurio y mivacurio.

Bradycardia

Casos con vecuronio y atracurio el cual lo asocian con opioide.. Cuando se combinan con otros fármacos que producen bradicardia (p. ej., el fentanilo), los bloqueantes no vagolíticos, como el vecuronio, el cisatracurio o el atracurio, permiten que este mecanismo

tenga lugar sin oposición. Por tanto, se suele emplear el moderado efecto vagolítico del pancuronio para contrarrestar la bradicardia inducida por los opioides.

Efectos respiratorios

La administración de BNM de tipo bencilisoquinolina (salvo el cisatracurio) se asocia a la liberación de histamina, lo que puede provocar un aumento de la resistencia de la vía aérea y broncoespasmo en pacientes con enfermedad de las vías respiratorias hiperactivas.

Reacciones alérgicas

Las reacciones anafilactoides no presentan un mecanismo inmunitario y se caracterizan por respuestas farmacológicas exageradas en personas muy sensibles y de manera excepcional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Taxonomía y clasificación de la investigación

Se presenta un estudio prospectivo, observacional, descriptivo transversal. Para la comprensión de un proceso ampliamente replicado en el Hospital General del Estado.

Población de estudio y tamaño de muestra

Universo pacientes del Hospital General del Estado de Sonora.

Aproximadamente se dan 1789 anestесias generales en el año, de las cuales 1250 (70%), se estima son secuencia estándar de intubación.

Se obtiene un tamaño de muestra de 30, con un intervalo de confianza 5%, Nivel de confianza 95%. (momentive.ai., s.f.)

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

Paciente mayor de 18 años y menor de 60 años.

Paciente ASA I a III.

Paciente candidato a secuencia estándar de intubación.

Paciente sometido a inducción intravenosa con fentanil como analгésico.

Paciente sometido a inducción intravenosa con propofol como hipnótico.

Paciente sometido a inducción intravenosa que fue premedicado con midazolam o fentanil.

Paciente que se realiza intubación orotraqueal con laringoscopia directa.

Criterios de exclusión

Mujeres embarazadas.

Pacientes con padecimiento motor.

Pacientes sometidos a secuencia de intubación rápida.

Pacientes con enfermedad psiquiátrica incapacitante.

Pacientes con antecedente de falla renal y/o elevación de creatinina por arriba de 1.2 mg/dl

Pacientes con antecedente de falla hepática

Paciente sometido a premedicación con ketamina o dexmedetomidina.

Paciente con previa colocación de tubo endotraqueal.

Paciente con premedicación fentanil.

Paciente con intubación bajo video laringoscopia.

Criterios de eliminación

Aquellos que presenten reacción alérgica a los medicamentos.

Aquellos pacientes que no se llene correctamente el formato de obtención de datos.

Pacientes que hayan recibido premedicación con midazolam, fentanil, y no se haya registrado el tiempo exacto de la misma.

Recursos empleados para la investigación revisar

Los insumos serán proporcionados por el Hospital General del Estado.

Material	Cantidad
Electrodos adultos	150
Jeringa 5 ml	30 piezas
Jeringa 10 ml	30 piezas
Jeringa 20 ml sin aguja.	30 piezas
Aguja 21”	30 piezas
Aguja 22”	30 piezas
Cateter intravenoso Insyte 22 G, 20 G	30 piezas
Equipo para venoclisis normogotero	30 piezas
Mascarilla facial	300 piezas
Circuito adulto circular adulto 60 pulgadas	30 piezas
Bolsa de anestesia desechable 2 lts	30 piezas
Tubos endotraqueales c/globo 7.0, 7.5, 8.0, 8.5	30 piezas
Puntas nasales adulto	30 piezas
Tubo de asp yankahuer c/control	30 piezas
Paracetamol 1 gr/ 100 ml	30 frascos
Dexametasona 8mg/2ml	30 ámpulas

Ketorolaco 30mg/1ml	30 ámpulas
Midazolam 15 mg/5ml	30 ámpulas
Fentanil 0.5 mg/10ml	30 ámpulas
Propofol 200mg/10ml	30 ámpulas
Cisatracurio 10 mg/5 ml	40 ámpulas
Atropina 1 mg s/1ml	40 ampulas
Lidocaína simple 2% amp 50 ml	40 ampulas
Máquinas de anestesia	2 maquinas
Ordenador para base de datos	1 ordenador
App ITIVA	1 aplicación

Procedimiento para la obtención de resultados

Paciente es valorado por el servicio de anestesiología, y cumple con los criterios de inclusión. Se registran las variables, edad, sexo, peso, estatura, calcular peso ideal, calcular peso corregido, ASA.

Al realizar premedicación esta será con dosis de midazolam a 0.03 mg/kg. Dexametasona 4 a 8 mgrs, paracetamol 1 gr, así como el antibiótico a elección. Registrar hora de premedicación.

Paciente ingresa a sala y se coloca monitoreo tipo 1 con electrocardiograma, baumanómetro aerobio y oxímetro de pulso. Se registran los signos vitales basales; frecuencia cardiaca, PAM, Saturación O2.

Se realiza preoxigenación con mascarilla facial a 10 litros por minuto durante 3 a 5 minutos. Se inicia la inducción intravenosa al terminar de administrar el primer medicamento (Fentanil) y se da tiempo 00:00. Se da latencia y se administra lidocaína a 1 mg/kg, se administra minuto y segundo al término de la administración.

Se da el tiempo de latencia de fentanil, y se administra el hipnótico (Propofol) y se registra el minuto y segundo una vez terminado la administración del propofol, se da el tiempo de latencia, así como verificación de poder ventilar al paciente y se administra el bloqueador neuromuscular (Cisatracurio) y se registra el tiempo minuto y segundo al terminar su administración.

Ventilar durante apnea farmacológica, y posterior a latencia de medicamentos, realizar la intubación orotraqueal directa, con laringoscopia ya sea hoja MAC 3 o 4, al introducir el tubo endotraqueal, en la tráquea del paciente se realizar neumotaponamiento y se verifica la correcta colocación del tubo endotraqueal, con capnografía, columna de aire, y auscultación, posteriormente se fija el tubo endotraqueal.

Registrar el tiempo de la intubación orotraqueal.

Una vez verificado y fijado el tubo endotraqueal se registran los signos vitales posteriores (frecuencia cardiaca, PAM, y Sat O2).

Registrar si existe movimiento del paciente durante la intubación.

Registrar si hubo la necesidad de administrar dosis de rescate, para a completar la dosis administrada.

Una vez terminado el registro de datos, se analiza si cumplen los criterios para determinar aumento/descenso de la frecuencia cardiaca y aumento/descenso de la tensión arterial media, para marcarlo como aumento o descenso o sin cambios.

Llenar datos en formato de recolección de datos.

Categorización de variables estadísticas

Variable	Tipo de variable	Definición	Escala de medición	Indicador
Edad	Independiente	Cantidad de años que ha vivido el paciente.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Independiente	Se distingue masculino femenino. Se definirá por las características físicas y biológicas que definen masculino y femenino.	Cualitativo nominal	Sexo: (M) Masculino (F) Femenino
Peso	Independiente	Cantidad de kilogramos que pesa el paciente.	Cuantitativa continua	Kilogramos
Estatura	Independiente	Cantidad de centímetros que mide el paciente.	Cuantitativa continua	Centímetros
ASA	Independiente	Escala de riesgo quirúrgico. Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologist para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del	Ordinal discreta	ASA I ASA II ASA III

		paciente. La clasificación se definirá según características del estado físico del paciente; si se presenta comorbilidad.		ASA IV ASA V ASA VI
Concentración sitio efecto (Cp) Fentanil	Independiente	Concentración en sitio efecto, medido por aplicación ITIVA, en su modelo farmacocinético SHAFER.	Cuantitativa continua	ng/ml
Cp Propofol	Independiente	Concentración plasmática medido por aplicación ITIVA, en su modelo farmacocinético SCHNIDER.	Cuantitativa continua	mcg/ml
Cp Cisatracurio	Independiente	Concentración en sitio efecto, medido por aplicación ITIVA, en su modelo farmacocinético TRAN-TV.	Cuantitativa continua	ng/ml
Tiempo	Independiente	Tiempo de administración de los medicamentos siendo, el tiempo 00:00 cuando se termina de pasar el mismo medicamento.	Cuantitativa discreta	00:00 Minutos:segundos
Momento de intubación	Independiente	Medición en tiempo en la cual se introduce tubo endotraqueal y se realiza comprobación positiva del mismo.	Cuantitativa discreta	00:00 minutos:segundos
Tensión arterial media	Independiente	Se realiza por monitoreo no invasivo, se toma como la primera toma al ingreso a sala, se toma como variable la tensión arterial media.	Cuantitativa continua	mm Hg
Aumento de tensión arterial media	Dependiente	Se realiza por monitoreo no invasivo, se toma posterior a la intubación orotraqueal así como su corroboración	Cualitativa Nominal	Si No

		sea correcta. Aumento de 15 mm Hg o un aumento por arriba 15% de la basal.		
Descenso de tensión arterial media	Dependiente	Se realiza por monitoreo no invasivo, se toma posterior a la intubación oro-traqueal así como su corroboración sea correcta. Descenso de 15 mm Hg o más de 15% de la basal.	Cualitativa Nominal	Si No
Frecuencia cardiaca	Independiente	Se realiza bajo monitoreo no invasivo, se toma la medición del oxímetro de pulso.	Cuantitativa continua	Latidos por minuto (lpm)
Aumento de frecuencia cardiaca	Dependiente	Se realiza bajo monitoreo no invasivo, se toma la medición del oxímetro de pulso. Aumento de 10%, o un aumento por arriba de 90.	Cualitativa Nominal	Si No
Descenso de frecuencia cardiaca	Dependiente	Se realiza bajo monitoreo no invasivo, se toma la medición del oxímetro de pulso. Descenso de 10%, o un descenso por debajo de 50 latidos por minuto.	Cualitativa Nominal	Si No
Movimiento/tos del paciente	Dependiente	Se observa la reacción del paciente durante la intubación oro-traqueal si hay movimiento y/o tos, o quejido del paciente es positivo, si no negativo	Cualitativa Nominal	Positivo Negativo
Necesidad de ajustar dosis.	Dependiente	Es positiva en caso de requerir ajuste de dosis para cualquiera de los medicamentos administrados durante la inducción.	Cualitativa Nominal	Positivo Negativo

		Negativo si no hubo administración extra de medicamentos posterior a la intubación.		
--	--	---	--	--

Análisis de datos por objetivo

Se registrará en un base de datos las variables sociodemográficas y clínicas para cada paciente en el estudio. Las variables farmacológicas se registrarán de acuerdo con el medicamento utilizado. En caso de no contar con la concentración plasmática medida (minutos, horas) después de su administración se excluirá del análisis final.

Se describirán las características de edad, genero, peso y estatura de entre los individuos estudiados con medidas de tendencia central, para cada uno de las Cp de los medicamentos, y ver la distribución de los datos. Media, Moda, Mediana. Valorar sus medidas de dispersión, desviación estándar, rango (Máximos - Mínimos), varianza, coeficiente de variación, error estándar.

Las relaciones específicas entre la incidencia de eventos adversos y el fármaco de elección (descritas a continuación) se evaluará mediante un gráfico de dosis-respuesta en donde se compare la relación entre la concentración plasmática del fármaco y la proporción de los participantes que presenten el desenlace esperado.

También se comparará la incidencia de eventos adversos (descritos a continuación) de acuerdo a las características demográficas mediante una prueba de T de Student.

Registrar la concentración plasmática de los medicamentos administrados durante la inducción intravenosa para la intubación orotraqueal en secuencia no rápida.

Medidas de tendencia central.

Relacionar la concentración plasmática de fentanil con aumento de la frecuencia cardíaca posterior a la intubación orotraqueal.

T de Student

Establecer si existe relación en la concentración plasmática de fentanil con aumento en la tensión arterial media, posterior a la intubación orotraqueal.

T de Student

Establecer si existe relación en la concentración plasmática de cisatracurio, con la movilidad o reflejo tusígeno al momento de la intubación orotraqueal.

T de Student

Establecer si existe relación en la concentración plasmática de propofol, con movimiento del paciente.

T de Student

Relacionar la concentración plasmática de propofol, con el descenso de la tensión arterial media.

T de Student

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio se desarrolló en apego a las disposiciones legales de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; y de conformidad con los principios éticos emanados de la décimo octava Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en 1964 y sus respectivas modificaciones hechas por dicha asamblea.

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, se obtuvo el consentimiento bajo información por escrito de cada participante en el estudio. En él se explicó los efectos adversos, las complicaciones, y riesgos expuestos para una anestesia general a la cual se iba a someter. Para tal efecto, el documento mencionado fue firmado por el/la participante y por el investigador responsable.

Los participantes en el estudio fueron identificados únicamente mediante números en la base de datos que se generó. La recolección de datos solo está disponible para los investigadores involucrados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Relación de concentración plasmática de fentanil con aumento de frecuencia cardiaca post-intubación orotraqueal.

Se encontró que, para los 32 pacientes evaluados, la media de concentración plasmática de fentanil fue de 3.12, la cual mostró una dispersión amplia de los datos con una desviación estándar de 0.72905. Por su parte, la frecuencia cardiaca mostró una media de los datos de 71.66 latidos con desviación estándar de 14.011 (Tabla I), siendo una distribución amplia de los datos. Se determinó que no existe relación entre la concentración plasmática de fentanil y la frecuencia cardiaca después de realizada la intubación orotraqueal (Figura 1), dado que las variables aumentan y disminuyen de manera independiente una de la otra según lo observado en el modelo de correlación estadística ($p > 0.05$).

Tabla I. Estadística descriptiva de la concentración plasmática de fentanil a la intubación y frecuencia cardiaca posterior a la intubación.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Concentración plasmática de Fentanil a la intubación	32	1.74	4.70	3.1200	0.72905	0.532
Frecuencia cardiaca posterior a la intubación	32	45	98	71.66	14.011	196.297
N	32					

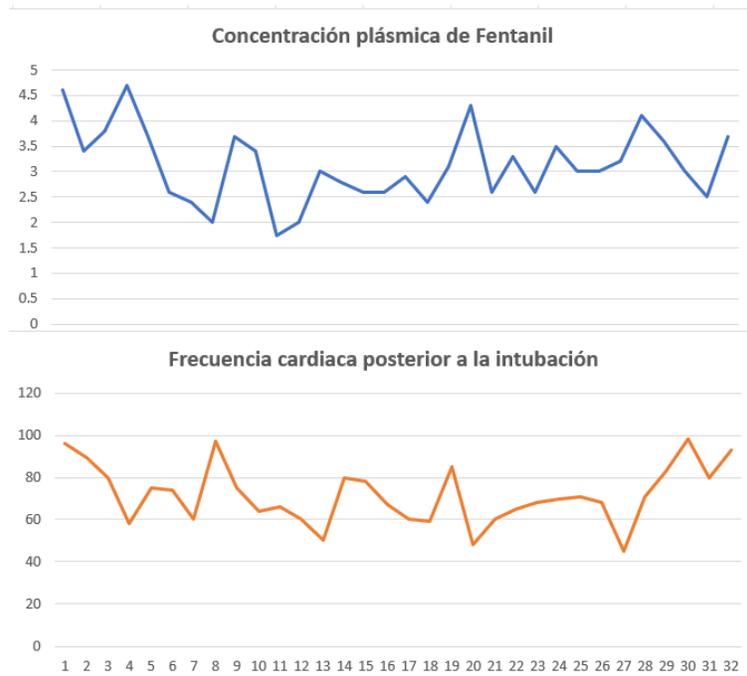


Figura 1. Relación concentración plasmática de fentanil-frecuencia cardiaca posterior a intubación orotraqueal.

La dosis recomendada para la intubación orotraqueal es de 4 ng/ml, la media está por debajo de la misma, pero no se presenta una relación con el aumento de la intubación orotraqueal y la dosis. La frecuencia cardíaca no puede ser relacionada solamente con la dosis administrada de fentanil, se tiene que valorar múltiples variables las cuales nos pueden modificar la frecuencia cardíaca.

Relación de concentración plásmica de fentanil y aumento en tensión arterial media post-intubación orotraqueal.

La presión arterial media después de un proceso de intubación orotraqueal mostró una media de 87.22 para un total de 32 pacientes, mostrando una dispersión de datos bastante

amplia con una desviación estándar de 18.58 y una variancia de 345.209 (Tabla II). Se determinó que no existe relación entre la concentración plasmática de fentanil y la presión arterial media del paciente después de una intubación orotraqueal (Figura 2), observado en una distribución de datos independiente entre sí y con ninguna coincidencia significativa en picos de elevación o depresión ($p>0.05$).

Tabla II. Estadística descriptiva de la presión arterial media después de intubación orotraqueal.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Presión arterial media después de la intubación	32	57	133	87.22	18.58	345.209
N	32					

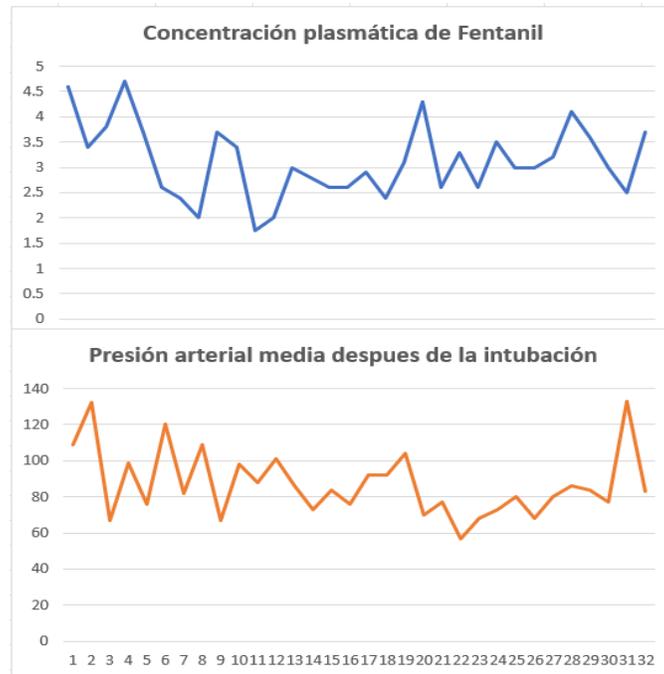


Figura 2. Relación concentración plasmática de fentanil-presión arterial media después del proceso de intubación orotraqueal.

Podemos observar que la relación la concentración plasmática de fentanil con la presión arterial no hay relación, esto se explica por la poca acción que tiene fentanil para disminuir la presión arterial media, explicado por la literatura. El fentanilo produce poco o ningún cambio en la contractilidad miocárdica. (Kawakubo A., 1999).

Relación de concentración plasmática de Cisatracurio y movilidad o reflejo tusígeno del paciente a momento de intubación orotraqueal.

Los datos sugieren que no existen diferencias en la movilidad o reflejo tusígeno del paciente al momento de intubación orotraqueal con respecto a la concentración de Cisatracurio, debido a que se observó una distribución similar entre la variable dependiente

(concentración de Cisatracurio) y la movilidad. Esto se corroboró mediante una prueba U de Mann-Whitney ($p=0.952$). Esto puede deberse a que solo existen tres casos con reflejo tusígeno, siendo estos no suficientes para corroborar la veracidad de los resultados obtenidos a partir de los datos presentados, y donde las distribuciones de ambas variables cualitativas independientes resultan ser no paramétricas, con una distribución no normal representada por un valor de 0.071 y 0.148, respectivamente, para el valor de Shapiro-Wilk (Tabla III).

Tabla III. Estadística descriptiva y estadísticos para determinación del tipo de distribución para la relación de movilidad o reflejo tusígeno frente a intubación orotraqueal y concentración plasmática de Cisatracurio.

Movilidad	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza	Shapiro-Wilk	Valor p de U de Mann-Whitney
Presente	283	546	535	148.769	22132.333	0.071	0.952
Ausente	489.28	834	102	139.311	19407.635	0.148	

La concentración plasmática de cisatracurio no pudo relacionarse con el reflejo tusígeno al momento de la intubación orotraqueal. Esto va de la mano con que se pretende la dosis para que no haya movimiento al momento de la intubación, cuando este está determinado por otras variables. La administración de bloqueador neuromuscular es para facilitar la intubación no para evitar el movimiento del paciente, como lo describe la literatura. El objetivo principal del bloqueo neuromuscular durante la inducción de la anestesia comprende la parálisis de las cuerdas vocales y de los músculos mandibulares para facilitar la intubación.

Relación de concentración plasmática de propofol y movilidad o reflejo tusígeno del paciente a momento de intubación orotraqueal.

Se realizó un análisis de estadística descriptiva para las variables de movilidad presente o nula en pacientes durante intubación orotraqueal, mostrando un 454.67 y 489.28 como media, y 148.769 y 139.11 en desviación estándar, respectivamente para cada variable. La prueba de Shapiro-Wilk para la movilidad de los pacientes en intubación orotraqueal respecto a la concentración de Propofol, arrojó un p value= 0.071 para movilidad del paciente y p value= 0.148 para no movilidad del paciente, lo que indica que los datos no cumplen con distribución normal y son no paramétricos. Considerando esto, se concluye que existen similitudes entre las distribuciones de la concentración de propofol y del reflejo tusígeno de los pacientes frente a intubación orotraqueal p value= 0.808 para la prueba U de Mann-Whitney (Tabla IV).

Tabla IV. Estadística descriptiva y estadísticos para determinación de normalidad y similitud para relación de movilidad o reflejo tusígeno frente a intubación orotraqueal y concentración plasmática de propofol.

Movilidad	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza	Shapiro-Wilk	Valor p de U de Mann-Whitney
Presente	283	546	454.67	148.769	22132.333	0.071	0.808
Ausente	102	834	489.28	139.311	19407.635	0.148	

Relación de concentración plasmática de propofol y descenso de tensión arterial media en pacientes.

Se obtuvo una media de 1.5 con desviación estándar de 0.508 para el descenso de presión arterial, indicando un descenso menor al 15%. La media y desviación estándar en la concentración plasmática de Propofol fueron de 3.0253 y 1.10367, respectivamente (Tabla V). Los datos sugieren que existe una correlación entre el descenso de presión arterial del paciente y la concentración plasmática de propofol; a medida que la concentración de propofol aumenta, el descenso de la presión arterial muestra ser mayor, mientras que es menor cuando el Propofol se encuentra en menores concentraciones (Figura 3).

Tabla V. Estadística descriptiva del descenso de presión arterial en pacientes y la concentración plasmática de Propofol en la intubación oro-traqueal.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Descenso de presión arterial	32	1	2	1.5	0.508	0.258
Concentración plásmica de Propofol	32	1.06	7	3.0253	1.10367	1.218
N	32					

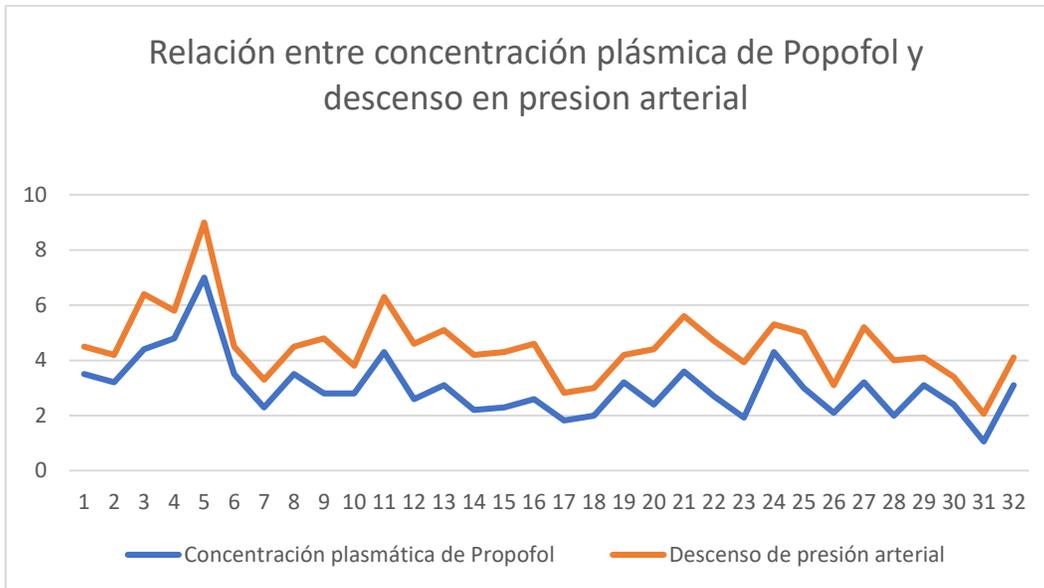


Figura 3. Relación concentración plasmática de Propofol-descenso de presión arterial en pacientes.

Se observa una relación entre la concentración plasmática de propofol con el descenso de la presión arterial media, como lo menciona la literatura. El efecto más notable corresponde a la disminución de la presión arterial durante la inducción una dosis de inducción de 2 a 2,5 mg/kg ocasiona una reducción del 25 al 40% de la presión sistólica, así como variaciones similares de las presiones media y diastólica. (De Wit, 2016)

CONCLUSIONES

Se estudian 32 pacientes, 15 femenino y 17 masculino. Se obtienen medias de la concentración plasmática de fentanil, propofol y cisatracurio, siendo 3.12 ng/ml, 3.0 mcg/ml y 486 ng/ml al momento de la intubación. Siempre con una variación amplia entre los pacientes, tanto para la edad, como en la desviación estándar de cada una de las variables.

Se sabe que la frecuencia cardíaca es una variable valorable ampliamente en la anestesiología, siendo esta dependiente de muchas otras variables no solo dolor , entonces siendo esto el arte de anestesiología, tener una monitorización y saber interpretar el monitoreo con el contexto del paciente, y no solo con el valor que el monitor proporciona. En el estudio no se ve relacionada la dosis de fentanil administrada con el cambio en la frecuencia cardiaca ni en la presión arterial media muy encaminado a lo que dice la literatura que no hay cambios significativos en la frecuencia cardiaca ni cambios en la contractibilidad cardiaca.

Lo que si se encuentra que la determinante con relación es la dosis de propofol administrada con el descenso de la presión arterial, siendo hasta de un 50% los cuales tuvieron valores por arriba del 15% de descenso, este porcentaje esta dentro de lo reportado en la literatura, por esta razón se pretende ver que no existe una sobredosificación de la misma.

Por otro lado el cisatracurio no mostró evidencia si tenía relación con el movimiento. Esto por falta de datos que lo pudieran relacionar.

Por tanto, se concluye en este estudio que el fentanilo no forma parte del descenso de la presión arterial así como el cambio generado en la frecuencia cardiaca. El cuidado mayor es tener con el propofol y ser más específicos en la dosificación de este, por la relación que tiene por el descenso de la presión arterial. No se pudo relacionar el movimiento con el bloqueador neuromuscular, pero si fuese importante poderlo relacionar y observar en posteriores estudios si existe o no la facilidad para la intubación orotraqueal.

Por el último es de suma importancia tener un protocolo para intubación orotraqueal y ser sumamente específico en la selección de los medicamentos, así como sus dosis. Se deben realizar más estudios para poder protocolizar y ser más específico en la administración de los medicamentos. Este procedimiento debe ir mejorando y realizado de forma segura y con un confort importante para los pacientes.

LITERATURA CITADA

- Baker, R. G. (2014). Altered activity in the central medial thalamus precedes changes in the neocortex during transitions into both sleep and propofol anesthesia. *Journal of Neuroscience*, 34(40), 13326-13335.
- Bleeker, C. V.-v. (2008). Recovery and long-term renal excretion of propofol, its glucuronide, and two di-isopropylquinol glucuronides after propofol infusion during surgery. *British journal of anaesthesia*, 101(2), 207-212.
- C, L. (2001). Structure, conformation, and action of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth*, 87: pp. 755.
- Chen, T. L. (1995). Human cytochrome P450 mono-oxygenase system is suppressed by propofol. *Br. J. Anaesth*, 74(5), 558-562.
- Combes X., A. L. (2007;). Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant. impact on postoperative upper airway discomfort. . *Br J Anaesth* , 99: pp. 276.
- Cristina Solaz, J. S. (s.f). *www.librosdeanestesia.com*. Obtenido de <http://www.librosdeanestesia.com/fibroscopia/historia.html>
- Dahan, A. N. (2003). Influence of propofol on the control of breathing. *Advances in Modelling and Clinical Application of Intravenous Anaesthesia*,, 81-92.

- De Wit, F. V. (2016). The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *British Journal of Anaesthesia*, 116(6), 784-789.
- Ducharme J., V. F. (1993;). Importance of early blood sampling on vecuronium pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Pharmacokinet* , 24: pp. 507 .
- Fields H.L., H. M. (1991). Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. . *Annu Rev Neurosci*, 14: pp. 219-245.
- Glen, J. B. (1982). The role of Cremophor EL in anaphylactoid reactions to iv anesthetics. *BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA* , Vol. 54, No. 2, pp. P231-P232.
- GP, J. (2003 Jun;). Inhalational techniques in ambulatory anesthesia. *Anesthesiol Clin North America.*, 21(2):263-72. .
- Gropper, M. A.-K. (2020). *Miller's anesthesia*. España: Elsevier.
- Hung K.C., C. C. (2010). The effect of pre-emptive use of minimal dose fentanyl on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia*, 65: pp. 4-7.
- Jalota, L. K. (2011). Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 342.
- Kawakubo A., F. T. (1999). Comparative effects of etomidate, ketamine, propofol, and fentanyl on myocardial contractility in dogs. *J Anesth*, 13: pp. 77-82.

- Kazama, T. I. (1999). Comparison of the effect-site keOs of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. . *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 90(6), 1517-1527.
- Kazama, T. M. (2003). Comparison of predicted induction dose with predetermined physiologic characteristics of patients and with pharmacokinetic models incorporating those characteristics as covariates. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 98(2), 299-305.
- Kern S.E., X. G. (2004). A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamic interaction in volunteers. . *Anesthesiology*, 100: pp. 1373-1381.
- Kimura M., O. H. (2014). Peripheral nerve injury reduces analgesic effects of systemic morphine via spinal 5-hydroxytryptamine 3 receptors. *Anesthesiology* , 121: pp. 362-371.
- Kisor D.F., S. V. (1996). Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium. *Anesth Analg*, 83: pp. 1065.
- Krasowski, M. D. (2001). Methionine 286 in transmembrane domain 3 of the GABAA receptor β subunit controls a binding cavity for propofol and other alkylphenol general anesthetics. *Neuropharmacology*, 41(8), 952-964.
- Kuipers, J. A. (1999). First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 91(6), 1780-1780.

Lichtenbelt, B. J. (2010). Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. *Anesthesia & Analgesia*, 110(6), 1597-1606.

Lin J.A., Y. C. (2005). Prolonged injection time and light smoking decrease the incidence of fentanyl-induced cough. *Anesth Analg* , 101:pp 670-674.

Lingamaneni, R. &. (2003). Differential interaction of anaesthetics and antiepileptic drugs with neuronal Na⁺ channels, Ca²⁺ channels, and GABAA receptors. *British journal of anaesthesia*, 90(2), 199-211.

Mencke T., E. M. (2003). Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation. A randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 98: pp 1049.

Mertes, P. M. (2002). Unrecognised fatal anaphylactic reaction to propofol or fentanyl. *Anaesthesia*, 57(8), 818-838.

Michel Mrf Struys, A. R. (2021). *Miller, Anesthesia*. España: Elsevier.

Minto, C. F. (2000). Response surface model for anesthetic drug interactions. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 92(6), 1603-1616.

momentive.ai. (s.f.). *Survey Monkey*. Obtenido de Survey Monkey:
<https://es.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/>

Naguib M., a. K. (2003;). Low dose rocuronium for tracheal intubation. *Middle East J Anesthesiol*, 17: pp. 193.

- Petrovic P., K. E. (2002). Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science*, 295: pp. 1737-1740.
- Reekers, M. B. (2003). Basic concepts of recirculatory pharmacokinetic modelling. *Advances in Modelling and Clinical Application of Intravenous Anaesthesia*, 19-26.
- Richard M, P. (2016). *Manual de procedimientos de Anestesia cínica del Massachussetts General Hospital*. Philadelphia, PA 19103: Wolters Kluwer.
- Romberg R., S. E. (2003). Comparison of morphine-6-glucuronide and morphine on respiratory depressant and antinociceptive responses in wild type and mu-opioid receptor deficient mice. *Br J Anaesth*, 91:pp. 862-870.
- Schüttler, J. &. (2000). Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. . *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 92(3), 727-738.
- Shibutani K., I. M. (2005). Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. *Br J Anaesth*, 95: pp. 377-383.
- Smith, C. M. (1994). The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*, , 81(4), 820-8.
- Stein T., S.-S. E. (2016). Histaminergic pharmacology modulates the analgesic and antiedematogenic effects of spinally injected morphine. . *Anesth Analg* , 123: pp. 238-243.

- Stenlake J.B., W. R. (1984). Biodegradable neuromuscular blocking agents. 6. Stereochemical studies on atracurium and related polyalkylene di-ester. *Eur J Med Chem*, 44.
- Streisand J.B., B. P. (1993). Fentanyl-induced rigidity and unconsciousness in human volunteers. Incidence, duration, and plasma concentrations. *Anesthesiology*, 78: pp. 629-634 .
- Takizawa, D. H. (2004). Propofol concentrations during the anhepatic phase of living-related donor liver transplantation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 76(6), 648-649.
- Takizawa, D. H. (2005). Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 102(2), 327-330.
- Thwaites A, E. S. (1997 Apr). Inhalation induction with sevoflurane: a double-blind comparison with propofol. *Br J Anaesth*, 78(4):356-61. .
- Upton, R. N. (1999). Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. *Anesthesia & Analgesia*, 89(3), 545.
- Vree, T. B. (1999). Direct high-performance liquid chromatography determination of propofol and its metabolite quinol with their glucuronide conjugates and preliminary pharmacokinetics in plasma and urine of man. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 721(2), 217-228.

- Vuyk, J. M. (1997). Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 87(6), 1549-1562.
- Vuyk, J. O. (2001). Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *British journal of anaesthesia*, 86(2), 183-188.
- Wastila W.B., M. R. (1996). Comparative pharmacology of cisatracurium (51W89), atracurium, and five isomers in cats. *Anesthesiology*, 85: pp. 169.
- Weber G., S. G. (1995;). Direct cardiac electrophysiologic effects of sufentanil and vecuronium in isolated guinea-pig hearts. *Acta Anaesthesiol Scand*, 39: pp. 1071-1074.

ANEXOS

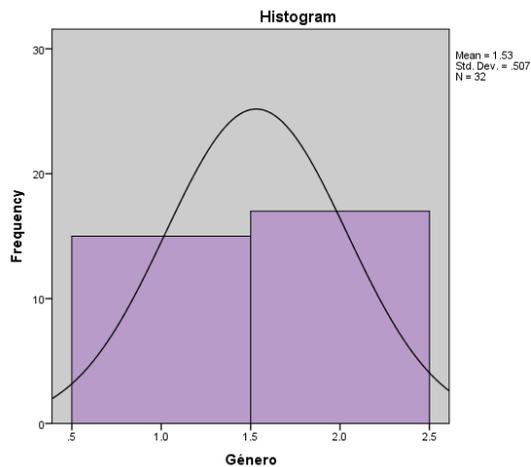
Anexo 1. Datos descriptivos para la edad de los pacientes

Edad (años)						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Edad	32	18.00	60.00	41.7813	14.99835	224.951
N válida	32					

Anexo 2. Datos descriptivos y de frecuencia para el sexo de los pacientes

Sexo					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valido	F	15	46.9	46.9	46.9
	M	17	53.1	53.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

Anexo 3. Histograma de frecuencias para el sexo de los pacientes



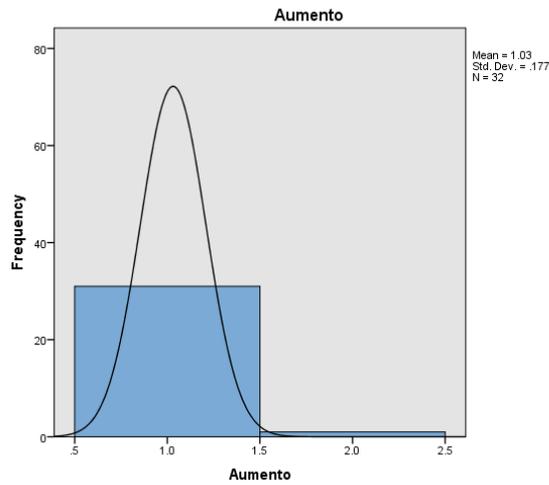
Anexo 4. Medidas descriptivas para el peso y altura de los pacientes evaluados

Peso y estatura						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Kg	32	47	114	76.66	15.366	236.104
Cm	32	150	185	166.81	7.777	60.480
N válida	32					

Anexo 5. Datos de frecuencia en el aumento de la FC de los pacientes

Aumento en Frecuencia Cardiaca					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<15%	31	96.9	96.9	96.9
	>15%	1	3.1	3.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

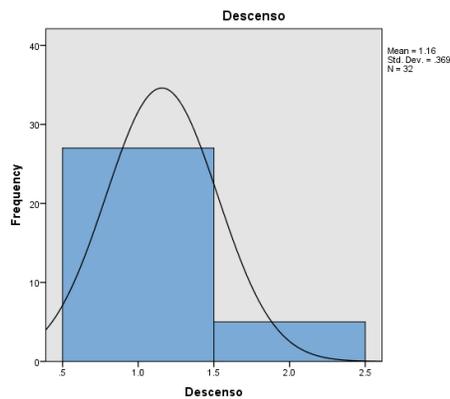
Anexo 6. Histograma de frecuencias para el aumento de FC



Anexo 7. Descenso de la FC en los pacientes

Descenso en Frecuencia Cardíaca					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<15%	27	84.4	84.4	84.4
	>15%	5	15.6	15.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

Anexo 8. Histograma del descenso de FC en la muestra



Anexo 9. Estadística descriptiva para la concentración de fentanil

Concentración de Fentanil						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Concentración Plasmática de Fentanil a la intubación orotraqueal	32	1.74	4.70	3.1200	.72905	.532
N válida	32					

Anexo 10. Estadística descriptiva para la concentración de cisatracurio

Concentración de Cisatracurio						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Concentración plasmática de Cisatracurio a la intubación orotraqueal	32	102	834	486.03	138.067	19062.418
N válida	32					

Anexo 11. Estadística descriptiva para la concentración de propofol

Concentración de Propofol						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Concentración plasmática de Propofol	32	1.06	7.00	3.0253	1.10367	1.218
N válida	32					

Anexo 12. Estadística descriptiva para la FC anterior a intubación

Frecuencia cardiaca anterior a intubación orotraqueal						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Frecuencia cardiaca	32	56	103	76.78	13.774	189.725
N válida	32					

Anexo 13. Estadística descriptiva para la FC posterior a intubación

Frecuencia cardiaca posterior a intubación orotraqueal						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Frecuencia cardiaca	32	45	98	71.66	14.011	196.297
N válida	32					

Anexo 14. Estadística descriptiva para cambio de la FC (valores en %)

Cambio en % de la frecuencia cardiaca						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Cambio de % en frecuencia cardiaca	32	-20.93	15.60	-4.6603	9.75463	95.153
N válida	32					

Anexo 15. Estadística descriptiva para la presión arterial media anterior a intubación orotraqueal

Presión arterial media anterior a intubación orotraqueal						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Presión arterial media	32	65	132	102.34	16.800	282.233
N válida	32					

Anexo 16. Estadística descriptiva para la presión arterial media posterior a intubación orotraqueal

Presión arterial media posterior a intubación orotraqueal						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Presión arterial media	32	57	133	87.22	18.580	345.209
N válida	32					

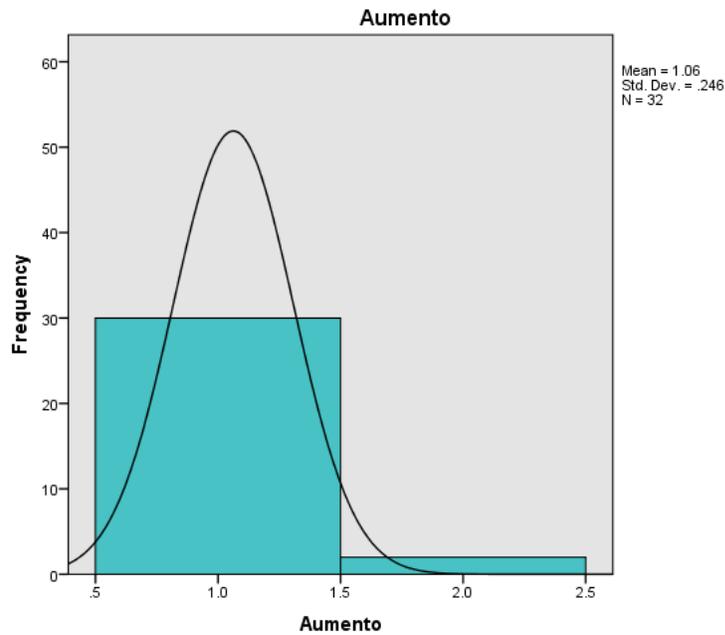
Anexo 17. Estadística descriptiva para cambio en la presión arterial media

Cambio en % de la presión arterial media						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza
Cambio en % de la presión arterial media	32	-81.90	35.15	-17.3656	23.07269	532.349
N válida	32					

Anexo 18. Aumento en presión arterial media

Aumento en presión arterial media					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<15%	30	93.8	93.8	93.8
	=>15%	2	6.3	6.3	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

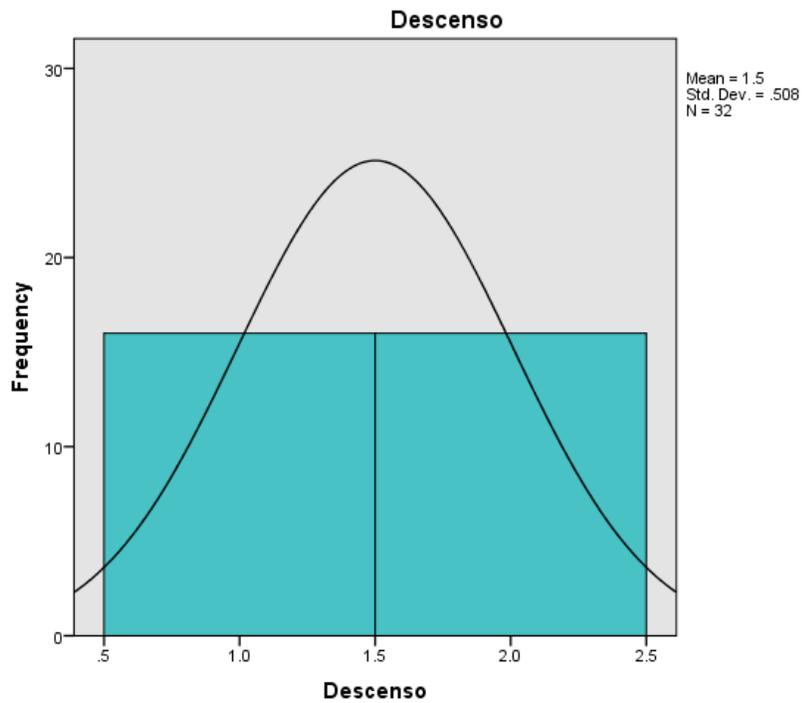
Anexo 19. Histograma de la distribución del aumento de la presión arterial media



Anexo 20. Descenso de presión arterial media

Descenso de presión arterial media					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<15%	16	50.0	50.0	50.0
	=>15%	16	50.0	50.0	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

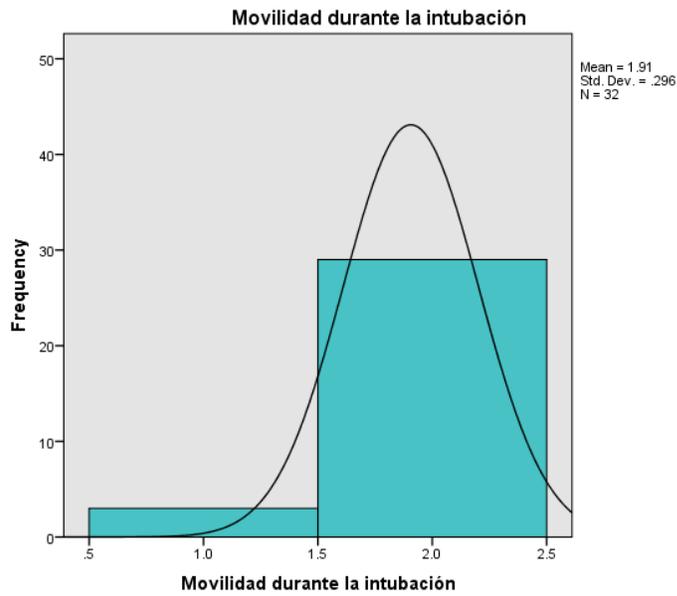
Anexo 21. Distribución del descenso de presión arterial media



Anexo 22. Movilidad de paciente durante la intubación

Movilidad de paciente durante intubación orotraqueal					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	3	9.4	9.4	9.4
	NO	29	90.6	90.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

Anexo 23. Distribución de la movilidad durante la intubación



Anexo 24. Ajuste dosis inmediata de la intubación orotraqueal

Ajuste dosis inmediata de la intubación orotraqueal					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	3	9.4	9.4	9.4
	NO	29	90.6	90.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

Anexo 25. Distribución del ajuste de dosis inmediata de la intubación

