

11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.**

50  
29

**PROPOFOL/ALFENTANIL EN INFUSION  
CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA  
TOTAL VS PROPOFOL/FENTANIL**

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL DIPLOMADO EN  
**A N E S T E S I O L O G I A**  
P R E S E N T A:  
DRA. ROCIO GARCIA VILLEDA

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA EN SALUD S.S.

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIDAD EN:

ANESTESIOLOGIA

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

DEPARTAMENTO DE : A N E S T E S I A

TESIS DE POSTGRADO

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA  
ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL VS PROPOFOL/FENTANIL.

REALIZADA POR:

DRA. ROCIO GARCIA VILLEDA

PARA OBTENER DIPLOMADO EN:

A N E S T E S I O L O G I A.

ASESORES DE TESIS:

DR. EUGENIO LUIS AGUSTIN GUTIERREZ MEJIA

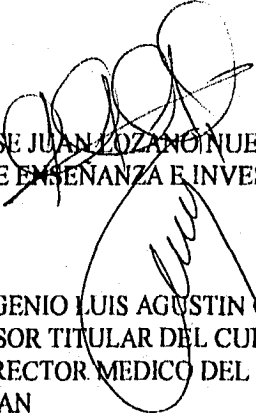
DRA. MA. MARICELA ANGUIANO GARCIA

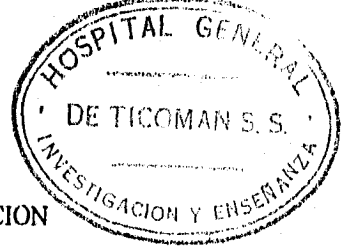
DRA. ANDREA PEREZ FLORES

DR. IRINEO MUÑOZ ARREOLA


MEXICO, D.F. FEBRERO 1996

PROPOFOL/ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA  
ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL VS PROPOFOL/FENTANIL

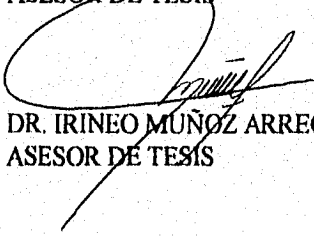
  
DR. JOSE JUAN TOZANCO NUEVO  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

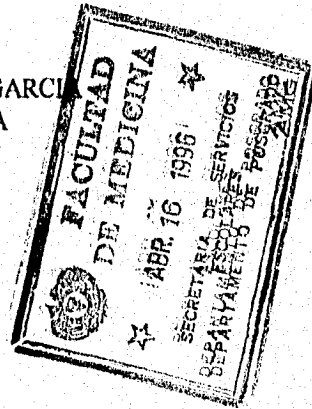


DR. EUGENIO LUIS AGUSTIN GUTIERREZ MEJIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
SUBDIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL GENERAL DE  
TICOMAN

  
DRA. Ma. MARICELA ANGUIANO GARCIA  
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIA

  
DRA. ANDREA PEREZ FLORES  
ASESOR DE TESIS

  
DR. IRINEO MUÑOZ ARREOLA  
ASESOR DE TESIS



## DEDICATORIA

### A MIS PADRES:

Ya que a ustedes les debo lo más valioso que tengo, la vida; y además de que siempre me han apoyado en todo, tanto moral como económicamente, y me han sabido orientar, ayudar y dar toda la comprensión y cariño que he necesitado. MUCHAS GRACIAS.

### A MIS HERMANAS:

Gaby, Liz y Laura; porque ustedes supieron comprenderme, apoyarme y ayudarme en el transcurso de toda esta etapa de mi vida, y me brindaron mucho más que apoyo; me brindaron cariño. Y siempre creyeron en mí. GRACIAS.

### A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS:

Porque siempre me brindaron apoyo, y cuando me sentí triste supieron escucharme y decir las palabras exactas para seguir adelante. GRACIAS.

### A MIS MAESTROS:

Porque tuvieron la suficiente paciencia para enseñarme, orientarme y preocuparse por mi formación. GRACIAS.

### A MIS PACIENTES:

Porque gracias a ellos pude realizar este triunfo que ahora tengo.

## INDICE

TITULO .....	1
RESUMEN .....	2
SUMMARY .....	4
INTRODUCCION .....	6
PROBLEMA .....	43
HIPOTESIS .....	44
OBJETIVOS .....	45
JUSTIFICACION .....	46
MATERIAL Y METODOS .....	48
RESULTADOS .....	59
GRAFICAS .....	64
ANALISIS DE RESULTADOS .....	80
CONCLUSIONES .....	83
BIBLIOGRAFIA .....	85

**Propofol/Alfentanil en infusión continua para  
Anestesia General Intravenosa Total (AIVT).**

## RESUMEN:

La anestesia intravenosa cobró auge a partir de 1969 con la aparición de analgésicos opiáceos potentes, como el fentanil, el sufentanil y el alfentanil. El objetivo del estudio fue valorar si la analgesia producida por propofol/alfentanil es adecuada en la anestesia intravenosa total de acuerdo a los cambios hemodinámicos en comparación con propofol/fentanil. Se incluyeron 35 pacientes para cirugía abdomino-pélvica electiva o de urgencia de ambos sexos, ASA (SOCIEDAD AMERICANA DE ANESTESIOLOGIA) I-II, divididos en 2 grupos: grupo A estudio (20 pacientes) y grupo B control (15 pacientes). Los métodos estadísticos utilizados fueron la t de Student y la t pareada. Durante el periodo transanestésico los parámetros hemodinámicos observados en el grupo A fueron: presión arterial media (PAM)  $95.2 \pm 5$  mmHg y frecuencia cardíaca (FC) de  $88.6 \pm 12.2$  lat/min y en el grupo B: PAM  $86.1 \pm 4.2$  mmHg y FC de  $81.1 \pm 5.5$  lat/min, estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ), sin embargo, clínicamente presentaron estabilidad hemodinámica; y para el periodo postanestésico se observó en el grupo A: PAM Y FC de  $100.2 \pm 8.8$



mmHg y 87.6 +/- 10.9 lat/min respectivamente y para el grupo B: PAM y FC de 88.4 +/- 2.1 mmHg y 85.2 +/- 2.6 lat/min respectivamente, estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). A ningún paciente de ambos grupos se le revirtió el efecto del opiáceo. Conclusión: la analgesia producida por alfentanil a las dosis utilizadas en este estudio son adecuadas para alcanzar el plano anestésico-quirúrgico para cirugía abdomino-pélvica en la anestesia intravenosa total.

## SUMMARY:

Intravenous anesthesia has become popular since 1969 as a result of the discovery of more powerful intravenous anesthetics such as fentanyl, sufentanil and alfentanil. The aim of this study is to see whether or not the intravenous anesthesia with propofol/alfentanil is adequate in comparison to the one given with propofol/fentanyl. Cardiovascular stability was taken into account.

Thirty five men and women patients underwent gastrointestinal and pelvic elective and emergency surgeries. The patients were all classified ASA I-II.

The patients were divided into group A and group B. Group A was composed of twenty patients who constituted the study group. Group B was composed of fifteen patients who constituted the control group.

The statistical analysis of the results was made with the Student t test and the paired t test.

The mean arterial pressure and the heart rate were both monitored during the anesthesia.

A mean arterial pressure of  $95.2 \pm 5$  mm Hg and heart rate of  $88.6 \pm 12.2$  beats per minute were observed within group A; whereas a

a mean arterial pressure of 86.1 +/- 4.2 mmHg and a heart rate of 81.1 +/- 5.5 beats for minute were observed within group B.

Statistically, this data are significant (  $p < 0.05$  ); however hemodynamic stability was observed.

By the time patients were in the post anesthesia care unit, a mean arterial pressure of 100.2 +/- 8.8 mmHg and a heart rate of 87.6 +/- 10.9 beats for minute were registered in group A. A mean arterial pressure of 88.4 +/- 2.1 mmHg and a heart rate of 85.2 +/- 2.6 beats for minute were registered in group B. Once again, this data are statistically significant (  $p < 0.05$  ). There was no need to reverse the narcotic effects in both groups.

**Conclusion:** When gastrointestinal and pelvic surgery are performed, the surgical stage of the intravenous anesthesia can be achieved thanks to the analgesia provided by alfentanil at the doses recommended in the study.

## INTRODUCCION:

Durante muchos años, la anestesia general se realizó recurriendo a un anestésico volátil que se empleaba como agente único, aunque no debemos olvidar a los pioneros que utilizando protóxido de nitrógeno, escribieron páginas brillantes en la historia de la anestesia.

En una u otra circunstancia, el fin único y último era asegurar la pérdida de la conciencia, conseguir una relativa supresión de la percepción dolorosa y alcanzar algo así como un esbozo de relajación muscular.

Los primeros anestésicos tales como el éter y el cloroformo, tenían en efecto, suficiente potencia para que con ellos se pudiese alcanzar algo a lo que se dio en llamar “plano suficiente de anestesia”.

¿Qué era en realidad este “plano suficiente de anestesia”? Algo que hoy nos produce terror, pues llegaba a él a través de una depresión que se extendía desde el córtex a los distintos niveles del sistema nervioso central, para afectar en definitiva, profundamente, a un cierto número de funciones vitales tales como la respiración y la circulación al precio de una intoxicación difícilmente controlable sobre cuyo riesgo no es necesario que nos extendamos. (1)

La anestesia intravenosa cobró importancia desde principios de siglo, con el uso de agentes derivados del opio, como la morfina, y a través de otros productos. (4)

Más adelante hicieron su aparición los barbitúricos, de éstos es el tiopental el que ha funcionado desde 1944, el cual se encomendó principalmente la misión de asegurar la inducción de la anestesia la cual permitía como ventaja máxima, acortar el tiempo necesario para la pérdida de la conciencia del enfermo suprimiendo la desagradable fase de excitación que era la regla en la inducción con los agentes volátiles entonces utilizados. (2)

Comienza entonces un periodo que ya no terminará, al menos hasta nuestros días, el caracterizado por la asociación de varios agentes para la consecuencia de una anestesia general.

El siguiente paso fue el dado al asociar los barbitúricos a los agentes gaseosos, y rápidamente se demostró que las asociaciones de los diversos agentes resultaban beneficiosas en el sentido de permitir una disminución de las dosis totales que cada uno de ellos habrían sido necesarias en el caso de emplearlos solos como agentes únicos.(3)

La técnica se enriquece con un nuevo producto, que enseguida ocupa un lugar de excepción. Este producto fue el curare, era pertinente separar los conceptos, y comenzó a hablarse como de dos cosas diferentes, de "pérdida de conciencia" y de "supresión del tono muscular".

En efecto, en intervenciones quirúrgicas muy dolorosas se puso de manifiesto que el barbitúrico y el protóxido de nitrógeno no eran suficientes para realizar anestias sin incidentes. En esos casos, volvieron a los agentes volátiles como halotano, éter y cloroformo, con los que lograban bloquear las reacciones neurovegetativas, sin que apareciese la importante depresión cardiovascular y respiratoria que provocan obligatoriamente las dosis elevadas de barbitúricos.(1)

En la idea de aumentar el factor analgésico de la anestesia se comenzó a utilizar la morfina y sus derivados.

En razón de sus numerosos efectos secundarios y de su largo tiempo de acción, que acarrea despertares muy tardíos e importantes depresiones respiratorias al final de la intervención, su empleo fue muy limitado.

Sin embargo, fueron muchos los autores que reconocieron que con la administración de morfina durante la anestesia se reducían de forma notable las cantidades de anestésicos generales utilizados y se atenuaban las reacciones neurovegetativas tan frecuentes en el curso de ciertos actos quirúrgicos.

A partir de 1973, la noción de la anestesia general se escinde en los que parecía ser sus tres elementos principales: a) pérdida de la conciencia, b) disminución del tono muscular, y c) supresión de la percepción dolorosa, y en consecuencia de las reacciones neurovegetativas por ella producidas.(4)

Es probable que la separación de los diferentes elementos que constituyen la anestesia general haya sido demorada por el hecho de que los anestésicos generales son todos, en mayor o menor grado, susceptibles de hacer aparecer a diferentes dosis la hipnosis, la relajación muscular y la analgesia.

Es importante hacer énfasis de la importancia que ha generado el desarrollo de anestésicos endovenosos, los cuales son menos tóxicos que los anestésicos inhalatorios usados en los quirófanos.

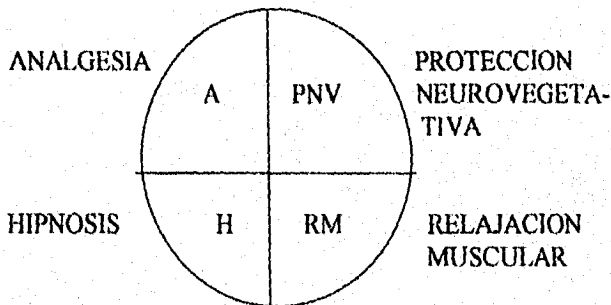
Así, tenemos que éste es el único medio disponible para prevenir la contaminación.(4)

A partir de 1951 en Francia tras los trabajos de Laborit y Fluguenard, llevó a una nueva definición de anestesia general.(1)

A partir de entonces la anestesia general se define como un todo, de cuatro elementos;

- HIPNOSIS
- RELAJACION MUSCULAR
- ANALGESIA
- PROTECCION NEUROVEGETATIVA

#### COMPONENTES FUNDAMENTALES DE LA ANESTESIA





Cada uno de ellos se obtiene gracias a la utilización de fármacos diferentes, combinados adecuadamente y que proporcionan unas excelentes condiciones de operabilidad con intoxicación mínima y, recuperaciones muy rápidas, pues al existir entre estos productos una interesante serie de interacciones, su posología se ve disminuida en forma importante.

También aparece un nuevo concepto, el de que no siempre será necesario utilizar los cuatro elementos de la anestesia general.

Esto cobra auge importante debido a la aparición de analgésicos opiáceos potentes, y relajantes musculares con diferentes características, tiempo y mecanismo de acción, modificando el curso de la anestesia trascendentalmente.

Con el paso de los años y sobre todo de la década anterior cobra un auge importante y fundamental en el desarrollo de la anestesiología, la anestesia general con fármacos administrados por vía intravenosa exclusivamente. En este tipo de técnica anestésica se tiene como elementos principales a un analgésico potente (opiáceo), un hipnótico y un relajante muscular.

Fundamentos teóricos de las técnicas de administración de fármacos intravenosos.

El objetivo de la administración de anestésicos (intravenosos o inhalatorios), es alcanzar ó mantener rápidamente niveles de anestesia y posteriormente conseguir una rápida recuperación al acabar su administración.

Antes el uso de fármacos por vía intravenosa (IV) estaba limitado por las propiedades de los fármacos IV de que se disponía. La idea principal ha sido proporcionar fármacos con aclaramiento plasmático rápido y una corta vida de eliminación. Estos cambios en las características farmacocinéticas de los agentes IV disponibles en la actualidad ha conducido a que su utilización no se reserve exclusivamente para la inducción, sino también se utilicen para el mantenimiento de la anestesia.

Para mantener la anestesia se han empleado fármacos IV mediante la administración de dosis elevadas únicas, o dosis intermitentes menores o bien la infusión continua. Una dosis elevada única IV, produce concentraciones plasmáticas excesivas por encima

de valores terapéuticos. Lo anterior se puede decir es importante porque ocasiona efectos secundarios muy delicados. La administración de bolos intermitentes no produce ese pico exageradamente alto, pero ocasiona continuos cambios en las concentraciones plasmáticas y en los efectos hemodinámicos.

Para conseguir una concentración estable de un fármaco se requiere su infusión continua en consonancia con sus propiedades farmacocinéticas. Esto teóricamente conllevará a un mejor control de la profundidad de la anestesia, una reducción en la cantidad total de fármaco utilizado y, una más rápida recuperación de la anestesia tras cesar la perfusión. La administración IV de un fármaco para conseguir una concentración plasmática predeterminada tampoco es la situación óptima, dado que la profundidad de la anestesia estará influenciada no sólo por la concentración del fármaco, sino también por el grado de estímulos aplicados al paciente. Esta variabilidad, que depende de los estímulos quirúrgicos y de la farmacodinamia, implica que cualquier técnica de administración de fármacos por vía IV permita al

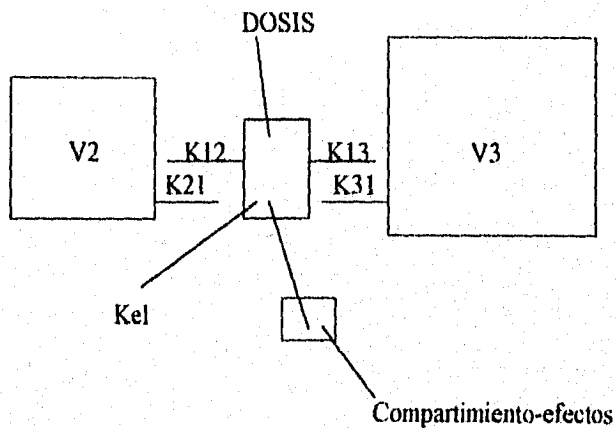
anestesiólogo ajustar las concentraciones plasmáticas del fármaco anestésico según la situación quirúrgica y la respuesta del paciente. (6)

Hay que considerar que una vez que se alcance el equilibrio relativo, la concentración del fármaco en el receptor o cerebro seguirá igual, por lo tanto, cuando se desarrollan esquemas de dosificación de fármacos se deben considerar siempre sus características farmacocinéticas. Para alcanzar rápidamente una concentración plasmática determinada con fármaco IV, se requiere una dosis de carga y una perfusión que disminuya exponencialmente, para proporcionar un incremento posterior en la concentración plasmática determinada con el cálculo inicial, se necesita una dosis de carga complementaria y un incremento en la velocidad de perfusión. En última instancia el éxito de la anestesia IV dependerá de su capacidad de proporcionar resultados y ventajas comparables a la de los anestésicos inhalatorios potentes.

Por ejemplo: etomidato, propofol, fentanil, alfentanil; proporcionan un rápido comienzo de la anestesia, una fase de mantenimiento estable y una rápida recuperación.

El desarrollo de nuevos anestésicos IV y de técnicas de administración ha posibilitado que estos agentes puedan ser administrados de forma similar a como se realiza con los anestésicos inhalatorios. Por lo tanto se deben conocer los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos que guían la anestesia IV y los aparatos utilizados para su administración óptima. (7)

A continuación se presenta un esquema de modelo farmacocinético tricompartmental que muestra los procesos básicos que suceden tras la administración IV de un fármaco. (4)



$K_{el}$  = Constante de eliminación.

$K_{12}$  y  $K_{21}$  = Constantes de intercambio entre el primer compartimiento y el segundo.

$K_{13}$  y  $K_{31}$  = Constantes de intercambio entre el primer compartimiento y el tercero.

Histeresis = Es el tiempo que tarda un fármaco desde su administración IV hasta llegar a su sitio de acción.

En última instancia el éxito de la anestesia intravenosa dependerá de su capacidad de proporcionar resultados y ventajas comparables a la de los anestésicos inhalatorios potentes.

Las propiedades farmacológicas y fisicoquímicas de las que un anestésico intravenoso ideal debe poseer incluyen:

- 1.- Elevada solubilidad en agua, no irritante a los tejidos y estable en solución con una prolongada vida.
- 2.- Un rápido (tiempo de circulación brazo-cerebro) e igual inducción de anestesia sin alteraciones en la actividad excitatoria.
- 3.- Sin reacciones de hipersensibilidad.

4.- Carente de efectos depresores sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio.

5.- Producir disminución del metabolismo de órganos principales que excedan el decremento de la perfusión de órganos.

6.- Rápida eliminación (corta vida media de eliminación) y/o biotransformación en inactivo, sin metabolitos tóxicos para minimizar su acumulación con administración prolongada.

7.- Rápida e igual emergencia sin efectos secundarios y subanestésicos.

8.- Propiedades analgésicas post-operatorias con niveles subanestésicos.

La anestesia intravenosa total (AIVT) típicamente involucra uso de una combinación de hipnótico/sedante, analgésico opiode y droga relajante neuromuscular.

#### ALFENTANIL:

La mejor comprensión de las acciones de los fármacos opiáceos ha estimulado la búsqueda de compuestos más específicos y menos tóxicos.

En 1969, esta búsqueda resultó en el desarrollo del opiáceo sintético llamado fentanil. Aunque el fentanil está relacionado estructuralmente con la meperidina, es un analgésico más potente con una duración de acción más corta. El sufentanil, un compuesto más potente que el fentanil, pero de duración de acción más corta, fue sintetizado en 1974. En comparación con el fentanil, el sufentanil demostró ser superior en bloquear las respuestas del estrés y podría ser apropiado para los procedimientos quirúrgicos más prolongados.

En anestesiología, se utilizan opiáceos para proporcionar sedación preoperatoria y analgesia intra y postoperatoria. Recientemente, se han utilizado grandes dosis de opiáceos para inducción de la anestesia, en un intento para proporcionar estabilidad cardiovascular y limitar las respuestas neurovegetativas. Todos los opiáceos utilizados clínicamente pueden causar depresión respiratoria, lo cual puede resultar en una hospitalización más prolongada para el paciente ingresado originalmente para cirugía en el mismo día. El opiáceo ideal en este ambiente debería tener un amplio margen de inocuidad y una acción de comienzo rápido y corta duración, y que al

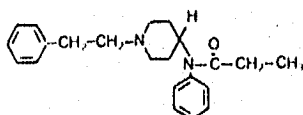


mismo tiempo proporciona analgesia, anestesia y , posiblemente amnesia.

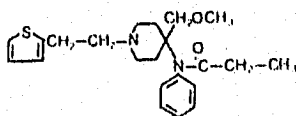
El clorhidrato de alfentanil es un nuevo opiáceo sintético derivado del fentanil. Sintetizado por primera vez en 1976.

El alfentanil es un monoclóhidrato de N-(1-(2-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il) -4-(metoximetil)-4-piperidinil-N-fenilpropanamida.

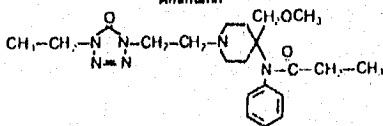
Fentanil



Sufentanil



Alfentanil



## ESTUDIOS EN ANIMALES:

En los estudios realizados en animales, el alfentanil ha demostrado ser aproximadamente 140 veces más potente que la meperidina, 30-73 veces más potente que la morfina, tener la cuarta parte de potencia que el fentanil y la sexagésimasexta parte de potencia que el sufentanil como analgésico. (8)

## ESTUDIO EN HUMANOS:

### POTENCIA Y COMIENZO DEL EFECTO:

La potencia analgésica y el comienzo del efecto del alfentanil en los sujetos humanos sometidos a varios procedimientos quirúrgicos son semejantes a los observados en animales. Dependiendo del tipo y la duración de la cirugía, el alfentanil tiene aproximadamente de una cuarta a una décima parte de la potencia del fentanil sobre una base de peso, y tiene aproximadamente un tercio de la duración de acción del fentanil. En varios procedimientos relativamente no estresantes con una duración aproximada de 10 minutos, se encontró que una dosis inicial de carga de alfentanil en una relación 4:1 en comparación con el fentanil, proporcionan protección contra las respuestas hemodinámicas

a las manipulaciones quirúrgicas. Para los procedimientos de mayor duración (20-30 minutos) podría requerirse una relación de 10:1 (alfentanil/fentanil). Por lo tanto, la potencia relativa del alfentanil y el fentanil depende de la situación clínica específica y del punto final clínico deseado. Hay poca información disponible acerca de la potencia comparativa del alfentanil y el sufentanil en humanos. Como el sufentanil es 5-10 veces más potente que el fentanil; se espera que sea 20-40 veces más potente que el alfentanil.

Cuando se usa para inducción el alfentanil tiene un comienzo de acción significativamente más rápido que el fentanil. (9)

Los reflejos son suprimidos al máximo, determinados por la falta de respuesta a la voz y a la colocación de una vía aérea nasofaríngea, después de 1.5 a 2 minutos, con supresión significativa a los 30 segundos. También se encuentra que las alteraciones electroencefalográficas se presentan en forma significativamente más rápida con el alfentanil (media: 1.1 minutos) que con el fentanil (media: 6.4 minutos). Aunque el tiempo para el comienzo de acción del alfentanil es más corto que de cualquier opiáceo, sigue siendo

significativamente más prolongado que el tiopental, que es el agente inductor de referencia. Con todos los opiáceos, la velocidad del comienzo de acción depende principalmente de factores tales como la dosis, la velocidad de administración y la premedicación.

#### RELACION ENTRE LA CONCENTRACION PLASMATICA Y EL EFECTO:

Suponiendo una relación directa entre la concentración plasmática del alfentanil, su concentración en el sitio de acción y la intensidad de su efecto, parece ser que podría requerirse diferentes concentraciones para bloquear los estímulos quirúrgicos de varias intensidades. Por ejemplo, cuando se usó alfentanil en combinación con una mezcla de óxido nitroso-oxígeno para cirugía abdominal inferior, se requirieron concentraciones plasmáticas medias en el intervalo de 322-338 ng/ml para proporcionar anestesia adecuada durante la cirugía intraabdominal, pero para bloquear las respuestas al cierre quirúrgico del abdomen fueron suficientes concentraciones más bajas (por ejemplo, 250 ng/ml).

En otro estudio, las concentraciones plasmáticas medias de 200-400 ng/ml fueron adecuadas para cirugía intraabdominal y las de 100-200 ng/ml para cirugía superficial. Cuando se usa alfentanil para suplementar anestésicos inhalados, una concentración media de 200-500 ng/ml deberá proporcionar analgesia adecuada y protección contra los estímulos quirúrgicos. El uso concomitante de otros fármacos por parte del paciente también puede ejercer influencia en el efecto analgésico y anestésico. La medicación preanestésica con lorazepam, diazepam o propanolol reduce los requerimientos del alfentanil durante toda la operación, así como la frecuencia de los episodios hipertensivos. (10)

El concepto de un intervalo terapéutico (ventana terapéutica) ha sido definido para muchos fármacos. Sin embargo el intervalo terapéutico de los opiáceos puede variar en forma substancial en un grupo de pacientes en observación, y depende principalmente de la presencia de otros agentes anestésicos. Hay poca información disponible acerca del efecto de varios estados patológicos, la edad o el uso concurrente de otros fármacos sobre el intervalo terapéutico de los

opiáceos. En la práctica clínica la dosis de un opiáceo a menudo es ajustada para obtener el efecto deseado. Debido a la acción de comienzo rápido y corta duración del alfentanil, se espera obtener fácilmente un control rápido de las respuestas hemodinámicas.

#### FARMACOCINETICA:

El alfentanil tiene propiedades fisicoquímicas únicas, que son particularmente importantes en la caracterización de su farmacodinámica en los humanos. Igual que otros derivados del fentanil, el alfentanil es una amina terciaria. Con una constante de ionización de 6.5, aproximadamente 90% del alfentanil permanece no ionizado en el pH fisiológico, lo cual es 4-10 veces mayor que la fracción no ionizada de otros opiáceos. La liposolubilidad del alfentanil, medida por medio del coeficiente de partición entre las fases heptánica y acuosa, es intermedia entre la del fentanil, que es intensamente lipófilo, y la morfina, que es muy poco soluble.

**ABSORCION:** Hasta la fecha, hay poca información disponible acerca de la absorción de alfentanil después de su administración por

diferentes vías. Los estudios futuros deberán definir la cinética del alfentanil en las vías de administración seleccionadas.

**DISTRIBUCION:** Después de su inyección intravenosa, el alfentanil se distribuye en el cuerpo de acuerdo con un modelo compartimental doble o triple. Cuando el alfentanil es descrito por medio de un modelo de compartimiento triple, se han obtenido valores de la vida media de 1.3, 9-14 y 70-99 minutos, para las fases de distribución rápida, distribución lenta y eliminación, respectivamente. Aproximadamente 90% de la dosis es eliminado del plasma en los primeros 30 minutos después de una inyección intravenosa. Esta rápida declinación inicial de la concentración plasmática se debe principalmente a la distribución del alfentanil en órganos altamente perfundidos, tales como el cerebro.

El alfentanil se fija a las proteínas plasmáticas en un grado mayor que cualquier otro narcótico opiáceo. Tiene una fuerte afinidad por la glucoproteína ácida alfa-1 (GAA), y existe una lineación lineal significativa entre la concentración de GAA y la fracción libre del alfentanil. El alfentanil tiene un grado moderado de afinidad de

fijación a la albumina y se fija en forma insignificante a otras fracciones protéicas o a los eritrocitos. En un intervalo de concentraciones plasmáticas de 10-100 ng/ml, aproximadamente 90% del alfentanil se fija a las proteínas del plasma.

Sin embargo, en concentraciones plasmáticas muy altas, el alfentanil exhibe fijación no lineal, lo cual resulta en una reducción del porcentaje fijado. Con las concentraciones de menos de 100 ng/ml y menores de 1.0, 10 y 100 mcg/ml, respectivamente, la fijación de alfentanil a las proteínas plasmáticas es de alrededor de 89, 84, 67 y 35% respectivamente. Es sumamente probable que esta falta de linealidad, sea resultado de la saturación de algunos sitios de fijación en las proteínas plasmáticas, en particular los de la glucoproteína ácida alfa-1.

Varios investigadores que han evaluado la farmacocinética del alfentanil consecutiva a la administración de dosis intravenosas de 50-125 mcg/kg han demostrado concentraciones plasmáticas máximas en el intervalo de 0.5-1.0 mcg/ml de uno a dos minutos después de la inyección intravenosa. Sin embargo, en todos estos estudios el



alfentanil fue medido en sitios venosos. Una concentración plasmática más alta de alfentanil en la sangre arterial antes de que concluya la fase de distribución podría resultar en una fracción libre más alta, lo cual puede ser considerado como una ventaja, ya que el alfentanil libre es el que atraviesa la barrera hematoencefálica y es responsable de sus efectos farmacológicos. En los humanos, el alfentanil tiene un volumen de distribución en estado estable relativamente pequeño, que es entre 0.35 y 1.0 L/kg, o sea, 10-20% del volumen correspondiente del fentanil y 20-50% del volumen del sufentanil.

El volumen de distribución más bajo del alfentanil es resultado de su mayor grado de fijación protéica y su liposolubilidad más baja. No hay información disponible de la captación real de alfentanil por los órganos en los humanos. En un estudio en ratas con radiografía de cuerpo entero, se demostró que hay una extensa distribución y que las concentraciones más altas a los 8 minutos se encuentran en el hígado, el riñón, el pulmón y el músculo esquelético, y que la concentración más baja es la cerebral. El alfentanil atraviesa la placenta con una relación fetal/materna de aproximadamente 0.3. (11)

**METABOLISMO Y ELIMINACION:** En los estudios animales, el alfentanil es metabolizado casi totalmente por el hígado, en un gran número de metabolitos inactivos, con menos de 1% de eliminación en la orina en forma de fármaco intacto. El coeficiente de extracción hepática del alfentanil, calculado por la relación entre su aclaramiento sistémico y el flujo plasmático hepático estimado, es entre 0.3 y 0.6, lo cual significa que tiene un grado bajo a moderado de extracción hepática.

Mientras que el aclaramiento del fentanil se aproxima al valor del flujo sanguíneo hepático y es independiente de la fijación protéica, el alfentanil es aclarado más lentamente, con valores tan bajos como 15% en comparación con los del fentanil (12.6 contra 82.3 litros/hora). Podría esperarse que tanto el grado de fijación protéica como la función hepática intrínseca influyan en el aclaramiento sistémico del alfentanil.

Cuando se administra a sujetos jóvenes y de edad madura, para varios procedimientos quirúrgicos, el alfentanil tiene una vida media de eliminación de 70-99 minutos, independiente de la dosis o la vía de

administración. La vida media de eliminación del alfentanil es considerablemente más corta que la del fentanil. Esta diferencia fue demostrada óptimamente por Bower y Hull cuando ambos fármacos fueron estudiados en forma simultánea en dosis equivalentes en el mismo paciente. La vida media de eliminación del alfentanil también es más corta que la del sufentanil. (12)

Características fisicoquímicas y farmacocinéticas del alfentanil, fentanil y sufentanil

Características	Alfentanil	Fentanil	Sufentanil	Referencias
pKa	6.5	8	8.4	16
% no ionizado en el pH fisiológico	89	20	8.5	16
Coefficiente de partición en octanol- agua				
(relación con la morfina)*	145	8.933	9.550	16
% de fijación proteica	90**	92	80	18
Volumen de Distribución en estado estable (l/Kg)	0.35-1.0	2-3	3-5	16-18
Aclaramiento (ml/Kg/min)	3-8	9-14	10-22	16
Vida media de eliminación (Horas)	1.5	2.7	3	17-18

\* Una medida de liposolubilidad

\*\* Exhibe fijación no lineal en concentraciones plasmáticas muy altas

#### EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD:

**ENFERMEDAD HEPATICA:** Como el metabolismo en el hígado es la ruta principal de eliminación, la función hepática puede influir en la farmacocinética y los efectos opiáceos del alfentanil. Ferrier y otros, estudiaron la cinética del alfentanil en 11 pacientes cirróticos y 10 pacientes

con función hepática aparentemente normal. La vida media de eliminación en los pacientes cirróticos fue más del doble (219 contra 90 minutos), ésto atribuido a la reducción de la función hepatocelular. En los pacientes cirróticos, se reportó un grado más bajo de fijación protéica y un mayor volumen de distribución, factores que pueden prolongar potencialmente la vida media de eliminación del alfentanil.

**INSUFICIENCIA RENAL:** En pacientes con insuficiencia renal se han observado cambios en el grado de fijación protéica que han resultado en un mayor volumen de distribución del alfentanil en estado estable. Sin embargo, ni el aclaramiento sistémico ni la vida media de eliminación del alfentanil son alterados en esta población de pacientes.

**EDAD:** También se ha demostrado que el aclaramiento sistémico del alfentanil en los pacientes de edad avanzada disminuye en un promedio de 30%, con un aumento en la vida media de eliminación a un valor promedio de 137 minutos, sin cambios significativos en los volúmenes de distribución. La prolongación de la vida media de eliminación en los pacientes de edad avanzada podría ser secundaria a la actividad disminuida de las enzimas hepáticas en esta población.

Por otra parte, como los pacientes ancianos parecen ser más sensibles los efectos de los opiáceos, se debe administrar dosis más bajas de alfentanil en esta población de pacientes así como en las personas con deterioro de la función hepática. Aunque el aclaramiento del alfentanil en los niños de cinco a ocho años de edad es semejante al de los adultos, la vida media de eliminación es mucho más corta (aproximadamente 40 minutos). Sin embargo, no hay información adecuada que apoye el uso de alfentanil en niños menores de 12 años de edad. El aclaramiento del sufentanil se reduce en los pacientes muy pequeños (neonatos) y en los de edad avanzada.

**OBESIDAD:** La obesidad es otra situación en donde la farmacocinética del alfentanil puede ser alterada. Bentley y otros, demostraron prolongación de la vida media de eliminación del alfentanil en estos sujetos (172 minutos). Se demostró que el aclaramiento sistémico disminuyó en los sujetos obesos en un promedio de más de 50%, sin cambios significativos en el volumen de distribución. No se proporcionó información acerca de la función hepática en estos pacientes. Se ha demostrado que la concentración

sérica de glucoproteína ácida alfa-1 es más alta en los pacientes obesos; una posible explicación de este aclaramiento más bajo podría ser un grado mayor de fijación a las proteínas.

## USOS CLINICOS Y EFICACIA

### PROCEDIMIENTOS CORTOS:

Gracias a la corta duración de acción del fármaco, ha surgido entusiasmo inicial a favor del uso del alfentanil en procedimientos quirúrgicos cortos y la cirugía menor. Kay y Cohen examinaron el uso del alfentanil en combinación con etomidato para procedimientos urológicos y ginecológicos. Utilizaron 0.5 mg con 20 mg de etomidato y fueron comparados con la combinación de fentanil con etomidato. Los pacientes no fueron intubados, sin embargo, si estaba indicado la ventilación asistida. Estos autores encontraron que el mantenimiento de la anestesia fue fácil con todas las combinaciones, pero que la recuperación del conocimiento en los pacientes que recibieron alfentanil fue más rápida que en los pacientes que recibieron fentanil. Este estudio no examinó la frecuencia de náusea y vómito. (16)

Rosow y otros hicieron una comparación del alfentanil y fentanil en procedimientos quirúrgicos cortos. Encontraron que cuando estos fármacos utilizados en una relación posológica de 1:10 (2 mcg/kg de fentanil vs 20 mcg/kg de alfentanil), el alfentanil proporcionó un efecto opiáceo más pronunciado sin que aumentaran los efectos secundarios ni se prolongara el tiempo de recuperación. Administraron fentanil, alfentanil y cloruro de sodio inyectable antes de la administración de 3 mg/kg de tiamilal sódico para la inducción de la anestesia. Para mantenimiento se utilizaron dosis adicionales de la medicación en estudio, sin agentes inhalados ni relajantes musculares. Se examinaron el tiempo de recuperación (medido como el tiempo hasta la respuesta a las órdenes verbales y hasta la orientación en cuanto a la persona, el tiempo y el lugar); así como los efectos adversos inmediatamente después de la cirugía y 24 hrs. después.

Cuando se utiliza alfentanil para procedimientos quirúrgicos cortos, la consideración del efecto analgésico máximo es importante. Si un paciente es sometido a un procedimiento de 15 minutos de duración, la incisión quirúrgico primaria tiene lugar a los 5 minutos, el

uso de un agente con comienzo de acción rápido podría ser apropiado. El fentanil era recomendado como el fármaco de elección en esta situación clínica, sin embargo su efecto máximo puede presentarse tan tarde como a los 10 minutos, y la depresión respiratoria puede prolongarse postoperatoriamente. (17)

#### COMPARACION DE LA ADMINISTRACION EN BOLO Y EN INFUSION

El alfentanil parece ser un agente útil para obtener anestesia cuando se administra por infusión. De Lange y otros utilizaron infusiones de alfentanil en pacientes sometidos a operaciones de derivación de las arterias coronarias, porque en estos pacientes las infusiones proporcionaron mayor estabilidad que los bolos intermitentes. (10)

#### INDUCCION:

Gracias a su rápido comienzo de acción el alfentanil tiene posibilidad de ser usado como agente inductor. Nauta y otros examinaron el alfentanil para inducción en tres grupos de pacientes.

(11) El grupo 1 estaba formado por 20 pacientes no medicados



sometidos a procedimientos de cirugía general bajo anestesia con halotano. El grupo 2 estuvo compuesto de 9 pacientes con enfermedad de la válvula mitral y el grupo 3 debían ser sometidos a cirugía de corazón abierto. A estos pacientes se les administró alfentanil a dosis de 50 mcg/kg/mint., hasta la pérdida del conocimiento. Los autores registraron el tiempo de inducción las arritmias, la rigidez de la pared torácica y el dolor producido por la inyección, así como los cambios de los indicadores cardiovasculares. Encontraron que el alfentanil fue un agente útil para la inducción, pero advirtieron una elevada frecuencia de rigidez de la pared torácica (de hasta 75%), movimientos aleatorios de las extremidades, especialmente en los pacientes del grupo 1 que no estaban premedicados, y una elevada frecuencia de náusea y vómito (39%). Con estas grandes dosis, pudieron extubar a los pacientes tan pronto como a los 51 minutos después de la inducción, no parece ser un sustituto adecuado de los agentes como el tiopental, debido a su elevada frecuencia de rigidez troncal. (18)

## EFFECTOS ADVERSOS:

La bradicardia y la hipotensión son efectos adversos comunes de los opiáceos. Estos cambios cardiovasculares probablemente tienen su origen en el sistema nervioso central y son mediados por el nervio vago. La magnitud de estos cambios depende de la dosis, la velocidad de administración y el uso concomitante de otros agentes hipotensores. El alfentanil no produce ninguna alteración hemodinámica significativa cuando se administra a pacientes con una mala función cardiovascular perioperatoria, la velocidad de administración de alfentanil debe ser ajustada para prevenir la hipotensión pronunciada. En estos pacientes, cuando se administra alfentanil durante dos a tres minutos, o en forma de infusión, los efectos hemodinámicos son semejantes a los observados con la administración más rápida en pacientes sanos.

Cuando se usan dosis altas, todos los opiáceos son capaces de producir depresión respiratoria profunda, que requiere ventilación asistida. Los efectos del alfentanil o el fentanil sobre la función respiratoria han sido comparados en varios estudios clínicos. Aunque ambos fármacos producirán depresión respiratoria significativa, la

recuperación de la depresión respiratoria consecutiva a la administración de alfentanil es significativamente más rápida. Igual que el fentanil, el alfentanil no parece inducir liberación de histamina ni los efectos cardiovasculares y pulmonares asociados. Otros efectos adversos son rigidez muscular, náusea y vómito. (18)

#### PROPOFOL:

En los últimos años se ha difundido ampliamente el uso del propofol como anestésico intravenoso para inducción y sostén o mantenimiento de la anestesia general, y también para sedación durante la anestesia local y regional. Ha tenido amplia aceptación, más bien por la calidad y rapidez de recuperación del sujeto de la anestesia, sea por vía intravenosa rápida o goteo continuo.

Su núcleo químico es el di-isopropil-fenol, conocido en la etapa de desarrollo por las siglas ICI 35,868 y que se presenta como una solución al 1% en cremophor E1 al 16%. La reformulación de la droga es una emulsión de huevo-aceite-glicerol, que eliminó las reacciones de hipersensibilidad que ocurren con la fórmula original. (13)

## FARMACOCINETICA:

Una evaluación preeliminar farmacocinética reveló un elevado porcentaje de aclaramiento y relativamente una vida media de eliminación breve después de inyección en bolos o infusiones cortas.

El propofol tiene mayor liposolubilidad que otros agentes de inducción, con lo cual su redistribución desde el cerebro es más rápida y se acelera la recuperación de la conciencia.

El envejecimiento tiene un efecto importante en la farmacocinética del propofol, en el que las necesidades del propofol son menores para inducción y conservación de la anestesia, los ancianos muestran un menor volumen de distribución y una vida de eliminación más larga, al grado que disminuyen las dosis necesarias. A la diferencia del anciano, los niños tienen un volumen mayor de distribución y un índice más grande de depuración a extracción del propofol que los adultos, y por tal razón las dosis necesarias son mayores, en miligramos por kilogramo.

Una importante ventaja del uso de propofol para anestesia general es su rápida emergencia. (14)

## INDUCCION DE LA ANESTESIA

La dosis de propofol para inducción de anestesia es de 2 a 2.5 mg/kg en el adulto, en el anciano, la dosis es de 1 a 1.5 mg/kg y conviene que el goteo intravenoso sea lento.

En la inducción de la anestesia con propofol es necesario cuidar la pérdida de la conciencia y no la pérdida del reflejo palpebral. La inducción de la anestesia se acompaña de un decremento de la presión arterial mayor que el que surge con otros agentes de inducción más utilizados. La consecuencia es que el propofol es más eficaz para aplacar la respuesta hemodinámica a la intubación, y puede utilizarse en forma segura e inocua para inducir la anestesia en individuos con coronopatía. Se sabe de reacciones anafilactoides al propofol, pero son raras. Se advierte reactividad cruzada entre dicho anestésico y otros productos de esta categoría, y es mejor no usarlo en individuos con el antecedente de anafilaxia a los miorelajantes.

## EFFECTOS EN EL APARATO RESPIRATORIO

La inducción de la anestesia con propofol ocasiona apnea en 20% de los pacientes, aproximadamente. La incidencia de esta

complicación puede aminorarse con un ritmo más lento de administración. El propofol, disminuye la respuesta ventilatoria del dióxido de carbono, y la duración de este efecto también es mayor de la que se observa con el tiopental. Además el propofol no posee efectos broncodilatadores, a diferencia de los que tienen los agentes volátiles.

#### EFFECTOS EN EL APARATO CARDIOVASCULAR

La disminución de la presión arterial después de la administración de una dosis de inducción de propofol se acompaña de estabilidad de la frecuencia cardíaca, y ella, se debe a un reajuste de la respuesta de barorreceptores a la bradicardia, a pesar de la disminución en la presión arterial.

El propofol ocasiona hipotensión, pero la frecuencia cardíaca estable constituye una ventaja, y el anestésico puede utilizarse en individuos con enfermedad coronaria, sin efectos adversos en el riego al miocardio. El anestésico en cuestión al parecer tiene un efecto inotrópico negativo conforme disminuye el gasto cardíaco, en caso de

haber disminuci3n de la resistencia vascular sist3mica, y una precarga estable. (15)

## EFFECTO DEL PROPOFOL EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El propofol, de manera an3loga a otros sedantes-hipn3ticos, produce depresi3n de la funci3n del sistema nervioso central, que depende de la dosis, el f3rmaco en cuesti3n al parecer ejerce su acci3n en dicho sistema al potenciar la transmisi3n GABA3rgica.

El propofol intensifica la uni3n del 3cido gamma amino but3rico (GABA) su complejo receptor en un sitio distinto del que ocupan los receptores de barbit3ricos y benzodiacepinas.

El propofol, de forma semejante a otros agentes de inducci3n disminuye el metabolismo cerebral, la presi3n de riego cerebral y hace que aminore correspondientemente la presi3n intracraneal.

## PROPOFOL PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL

(AIVT)

El propofol se ha vuelto el agente más indicado para obtener la hipnosis durante la anestesia intravenosa total. La anestesia intravenosa total con propofol puede ser una alternativa en vez de la que se logra con agentes por inhalación durante cirugía.

Junto con un opiáceo, se requiere de una velocidad de goteo de 100 a 200 mcg/kg/min., para evitar el movimiento en reacción al estímulo quirúrgico. Sin embargo, la dosis necesaria de propofol varía con el grado de estímulo quirúrgico. La distribución de propofol es rápida, y por ello es importante administrar coadyuvantes para asegurar que la anestesia tenga una profundidad apropiada. (17)



**PROBLEMA:**

**¿Será el alfentanil un opiáceo endovenoso capaz de producir suficiente analgesia en la Anestesia General Intravenosa Total?**

## HIPOTESIS:

El alfentanil es un opiáceo intravenoso capaz de producir suficiente poder analgésico combinado con un hipnótico (propofol) para proporcionar Anestesia General Intravenosa total adecuada, superior a la combinación propofol/fentanil.

## OBJETIVOS :

- Valorar si la analgesia producida por el alfentanil en combinaci3n con propofol es adecuada en la anestesia intravenosa total de acuerdo a los cambios hemodinámicos.
- Cuantificar el tiempo del despertar a partir de la discontinuaci3n de la infusi3n intravenosa del propofol/alfentanil.
- Calificar el estado de amnesia y analgesia en el postanestésico inmediato.
- Valorar si el uso de alfentanil constituye dentro de la t3cnica de anestesia intravenosa total, un recurso de f3cil disponibilidad.

## JUSTIFICACION :

Consideramos que el uso de propofol/alfentanil en infusión continua para anestesia intravenosa total, es una alternativa más en la práctica de la anestesia que traerá mayores beneficios al paciente por sus características que reúnen estos fármacos, en comparación con otros que se usan más comúnmente.

Es importante, además hacer mención sobre los efectos nocivos que producen los anestésicos inhalatorios sobre todo el aparato inmunológico, hígado, riñón e incluso predisposición en mujeres de presentar abortos. Es por esto que se requiere tener en cuenta a un grupo de anestésico intravenosos como alternativa para proporcionar una anestesia adecuada.

Se puede considerar además que en una anestesia intravenosa total se ahorra el uso de vaporizadores y su calibración en forma rutinaria.

El uso de la anestesia intravenosa total tiene su mayor justificación en que disminuye la toxicidad producida por agentes

anestésicos inhalatorios tradicionales, así como la disminución de la  
polución ambiental existente en el quirófano y sala de recuperación.

**DISEÑO :**

**MATERIAL Y METODOS:**

**El presente estudio es de carácter:**

- Experimental
- Longitudinal
- Comparativo
- Prospectivo

**GRUPO DE ESTUDIO:**

**Este estudio se llevó a cabo en el Hospital General de Ticomán de la S.S. en un lapso de 7 meses (junio del 95 a diciembre del 95).**

**Se incluyeron 35 pacientes de ambos sexos y se dividieron en dos grupos uno de 20 pacientes y el otro de 15 pacientes.**

**Grupo A: Estudio, Alfentanil/propofol.**

**Grupo B: Control, Fentanil/propofol.**

**Ambos grupos sometidos a cirugía abdomino-pélvica electiva o de urgencia.**

La captación de los pacientes se llevó a cabo en la consulta externa en la valoración preanestésica de cirugía electiva, donde se les explicó sobre el estudio y se contó con su aprobación por escrito (se anexa formato), y en el servicio de urgencias a los pacientes de cirugía urgente.

#### GRUPO A (ESTUDIO):

Pacientes sometidos a procedimientos de cirugía abdomino-pélvica bajo anestesia intravenosa total (AIVT), manejados con alfentanil/propofol en un periodo de 7 meses en cirugía electiva o de urgencia, de ambos sexos, en el Hospital General de Ticomán.

#### GRUPO B (CONTROL):

Pacientes sometidos a procedimientos de cirugía abdomino-pélvica bajo anestesia intravenosa total (AIVT), manejados con fentanil/propofol.

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

Para la realización de este estudio se tomaron en cuenta las siguientes características de cada paciente:

- Sexo: Ambos sexos.
- Edad: 15 a 50 años.
- Peso: De 40 a 80 kilogramos.
- Pacientes de cirugía electiva o de urgencia.
- Cirugía: Colectomía, Histerectomía, Prostatectomía, Apendicectomía, o Laparatomía Exploradora.
- Riesgo anestésico: ASA: ( Sociedad Americana de Anestesiología) I-II.
- Exámenes preoperatorios dentro de parámetros normales.

#### CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- Pacientes hipertensos.
- Pacientes diabéticos.
- Pacientes con enfermedad hepática.
- Pacientes con historia de alergia o atopia.



- Pacientes con asma.
- Pacientes con inestabilidad hemodinàmica.
- Pacientes con antecedentes de ingesta crònica de sedantes o psicotròpicos.

**CRITERIOS DE ELIMINACION:**

- Pacientes a los cuales haya necesidad de aplicar otro opiáceo.
- Pacientes a los cuales haya necesidad de aplicar algùn otro anestésico.

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

En los quirófanos del Hospital General de Ticomán S.S. se llevó a cabo el estudio sobre propofol/alfentaui en infusión continua para AIVT, comparada con propofol/fentanil, en un lapso de 7 meses (junio del 95 a diciembre del 95).

El total de pacientes incluidos fue de 35, divididos en dos grupos al azar, de 20 y 15 pacientes cada uno.

En ambos grupos preoperatoriamente se instalaron dos cáteter en vena periférica en región antecubital de ambos miembros superiores con punzocat No. 17.

Se monitorizaron a los pacientes en quirófano mediante esfigmomanómetro, estetoscopio precordial, cardioscopio y oxímetro de pulso. Se tomaron las constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardiaca, SaO<sub>2</sub> (saturación de oxígeno).

Posteriormente se les realizó la medicación.

## GRUPO A :

ESTUDIO: Encontrándose el paciente en quirófano se le medicó con sulfato de atropina a dosis de 10 mcg/kg de peso y diacepam a dosis de 100 mcg/kg, además también se calculó la dosis de inducción del alfentanil a 60 mcg/kg de peso, de la cual se le administró un tercio de la dosis como medicación, posteriormente se le administró el resto de la dosis como inducción, inmediatamente se le administró bromuro de vecuronio a dosis de 100 mcg/kg de peso para facilitar la intubación orotraqueal, posteriormente de 1 a 2 minutos se administró propofol 2 mg/kg de peso como dosis de inducción, y bajo ventilación asisto-controlada, mediante mascarilla facial a flujos altos de oxígeno de 8 lts. por minuto, se realizó laringoscopia directa con hoja tipo Maschintong No. 3 y se procedió a intubar con sonda tipo Maguill de acuerdo a cada paciente.

Iniciándose inmediatamente la infusión intravenosa continua del alfentanil a dosis de 70 mcg/kg/hr, diluido en 100 ml de solución, ya sea glucosada al 5% o fisiológica, con microgotero durante una hora. Más infusión intravenosa de propofol a dosis de 8-10 mg/kg/hr, diluidos en

200 ml de soluci3n, ya sea glucosada al 5% o fisiol3gica, en dosis de mantenimiento administrados por la misma via intravenosa.

La ventilaci3n fue manual controlada a 14 respiraciones por minuto con oxigeno a 3,5 lts/min. Utilizando el circuito anestésico de tipo circular semicerrado.

Manteniendo el bloqueo neuromuscular con bromuro de vecuronio a dosis de 40 - 50 mcg/kg de peso cada 25-30 minutos.

El c3lculo de lquidos se realiz3 por hora tomando en cuenta las p3rdidas por ayuno, p3rdidas insensibles, exposici3n quir3rgica, diuresis y sangrado.

Se coloc3 a todos los pacientes sonda Foley de rutina, para cuantificar la diuresis.

La infusi3n del alfentanil se descontinuo faltando 10-15 minutos del t3rmino de la cirugia y la infusi3n del propofol se descontinuo faltando 5 a 10 minutos antes del t3rmino de la cirugia.

## GRUPO B:

**CONTROL:** Encontrándose el paciente ya en quirófano se le medicò con sulfato de atropina a dosis de 10 mcg/kg de peso y diacepam a dosis de 100 mcg/kg de peso, previa monitorizaciòn y toma de constante vitales.

Posteriormente se administrò fentanil a dosis de 1-2 mcg/kg de peso como dosis de carga, pasados 3 minutos se administrò bromuro de vecuronio a dosis de 100 mcg/kg de peso para facilitar la intubaciòn oro-traqueal, posteriormente al minuto se indujò con propofol a dosis de 2 mg/kg de peso, y bajo ventilaciòn asistida controlada, mediante mascarilla facial a flujos altos de O<sub>2</sub> de 8 lts/minut., posteriormente se realizò laringoscopia directa con hoja tipo Maschintong No. 3, y se procediò a intubar con sonda tipo Maguill de acuerdo a cada paciente.

Iniciándose inmediatamente la infusiòn intravenosa continua del fentanil a dosis de acuerdo a kilogramo de peso segùn el esquema de Paul White, diluido en 100 ml de soluciòn glucosada al 5% con microgotero durante 1 hr., màs infusiòn intravenosa continua del propofol a dosis 8-10 mg/kg/hr., diluidos en 200 ml de soluciòn

glucosada al 5% en dosis de mantenimiento, administrándose por la misma vía intravenosa.

Al igual que el grupo estudio, la ventilación fue manual controlada a 14 respiraciones por minuto con oxígeno a 3.5 lts/min., utilizando el circuito anestésico del tipo circular semicerrado.

Manteniendo el bloqueo neuromuscular con bromuro de vecuronio a dosis de 40-50 mcg/kg de peso cada 25-30 minutos.

El cálculo de líquidos se realizó por hora, tomando en cuenta las pérdidas por ayuno, pérdidas insensibles, exposición quirúrgica, diuresis y sangrado.

Se colocó a todos los pacientes sonda Foley de rutina para cuantificar líquidos.

La infusión del fentanil se discontinuó faltando 10-15 minutos del término de la cirugía y la infusión del propofol se discontinuó de 5 a 10 minutos antes del término de la cirugía.

En ambos grupos la emergencia fue por lisis gradual del anestésico, realizando la extubación orotraqueal, previa aspiración de secreciones y

presencia de reflejos de protección (reflejo de deglución, nauseoso y tusígeno).

Se trasladó a todos los pacientes a la sala de recuperación con una calificación de la escala de Aldrete de entre 8 - 10. Esta escala toma como puntos importantes: la actividad muscular, respiración, circulación, estado de conciencia y coloración de tegumentos.

Se vigiló la presencia de efectos colaterales; como cefalea, náuseas, vómito, depresión respiratoria, salivación y euforia.

También se valoró el estado de amnesia y el estado de hipnosis postanestésico.

El estado de amnesia se calificó como:

- Excelente: Cuando el paciente no recordó hechos desde el momento en que se medicó.
- Buena: Cuando vagamente recordó algún suceso en el periodo mencionado.
- Mala: Cuando recordó más de un suceso.

Se evaluó el estado de hipnosis en el postanestésico, calificándolo de la siguiente manera:

- Despierto: 3
- Somnoliento: 2
- Duerme pero responde: 1
- No despierto: 0

Se le preguntó a los pacientes su opinión con respecto a su despertar calificándolo así:

- Muy agradable: 3
- Agradable: 2
- Aceptable: 1
- Desagradable: 0



## RESULTADOS:

En el presente estudio el universo de pacientes fue de un total de 35, con predominio del sexo femenino 68.6 % (24 pacientes), en comparación con el sexo masculino del 31.4 % (11 pacientes). (Gráfica 1). Correspondiendo al grupo A: sexo femenino 11 pacientes (55 %) y al sexo masculino 9 pacientes (45 %) ; y para el grupo B: sexo femenino 13 pacientes (86.6 %) y al sexo masculino 2 pacientes (13.4%). (Gráfica 2)

Las edades fluctuaron para el grupo A entre 16 y 46 años con un promedio de 26.3 años y para el grupo B el rango fue de 15 a 52 años con un promedio de 32.7 años . (Gráfica 3)

Para el grupo A el peso osciló entre 44 y 75 kg de peso con un promedio de 60.2 kg y para el grupo B de 50 a 73 kg de peso con un promedio de 60.4 kg. (Gráfica 4)

El tipo de cirugía para el grupo A fue electiva en 8 pacientes (40 %) y de urgencia en 12 pacientes (60 %) ; y para el grupo B fue electiva programada en los 15 pacientes (100 %).

Las cirugías realizadas para el grupo A fueron: colecistectomía 3 (15 %), histerectomía total abdominal 4 (20 %), apendicectomía 8 (40 %), laparatomía exploradora 4 (20 %) y exéresis de quiste de ovario 1 (5 %) ; y para el grupo B: histerectomía total abdominal 8 (53.3 %), colecistectomía 4 (26.6 %), exéresis de quiste de ovario 2 (13.3 %) y hemicolectomía 1 (6.6 %). (Gráfica 6)

En relación a los parámetros hemodinámicos durante el periodo preanestésico ; para el grupo A se observó: frecuencia cardiaca (FC) de 86.6 +/- 14.9 latidos por minuto, y para el grupo B: 80.7 +/- 9.7 latidos por minuto, estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) (Gráfica 7). Una presión arterial media (PAM) para el grupo A: 102.9 +/- 12 mmHg, y para el grupo B: 85.2 +/- 7.9 mmHg, estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). (Gráfica 8). Durante el periodo transanestésico para el grupo A la FC fue de 88.6 +/- 12.2 latidos por minuto, y para el grupo B: fue de 81.1 +/- 5.5 latidos por minuto, estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). (Gráfica 9). La PAM para el grupo A fue de 95.2 +/- 5 mmHg, y para el grupo B fue de 86.1 +/- 4.2 mmHg, estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). (Gráfica 10). Durante el periodo postanestésico para el grupo A la FC fue de 87.6 +/- 10.9 latidos por minuto, y para el grupo B fue de

85.2 +/- 2.6 latidos por minuto, estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). (Gráfica 11). La PAM para el grupo A fue de 100.2 +/- 8.8 mmHg y para el grupo B fue de 88.4 +/- 2.1 mmHg, estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). (Gráfica 12)

La SaO<sub>2</sub> (saturación de oxígeno) para el grupo A fue de 96.1 +/- 2 % y para el grupo B fue de 96 +/- 1.5 %. (Gráfica 13)

En 2 pacientes (10 %) del grupo A y en 3 pacientes (20 %) del grupo B, se revirtió el efecto del relajante muscular con neostigmina.

En ninguno de los pacientes de ambos grupos se revirtió el efecto del opiáceo.

La duración de la infusión continua para el grupo A fue: para propofol 76.2 +/- 42.4 min; y para el alfentanil 68.5 +/- 41.1 min; y para el grupo B: para propofol 110.2 +/- 5.3 min; y para el alfentanil 99.5 +/- 5 min.

Las dosis totales para el grupo A fueron: propofol 8.8 mg/kg/hr, con una dosis total de 643.7 mg, y para el alfentanil 68 mcg/kg/hr, con una dosis total de 4.8 mg. En relación al grupo B el promedio de

propofol fue de 9.8 mg/kg/hr de un total de 1036 mg y para el fentanil fue un promedio de 6.4 mcg/kg/hr con una dosis total de 582 mcg.

Los tiempos, tanto quirúrgico (T Qx) como tiempo anestésico (TA), para el grupo A fueron: T Qx 78.5 +/- 42.9 min, TA 91.5 +/- 40.6 min ; y para el grupo B: T Qx fue de 169.4 +/- 5.6 min y TA 127.9 +/- 5.4 min.

Todos los pacientes de ambos grupos presentaron en el posanestésico SaO<sub>2</sub> del 96 % .

La opinión del paciente con respecto al despertar, en el grupo A fue: un despertar muy agradable 9 pacientes (45 %), agradable 9 pacientes (45 %) y aceptable 2 pacientes (10 %). Para el grupo B: 13 pacientes (86.6 %) presentaron un despertar muy agradable y 2 pacientes (13.4 %) un despertar agradable. (Gráfica 14)

La valoración del estado de amnesia para el grupo A fue: excelente en 15 pacientes (75 %), no recordando hechos desde el momento de la medicación, buena en 5 pacientes (25 %) , con un recuerdo vago desde la medicación; y para el grupo B fue: excelente en 10 pacientes (66.6 %) y buena en 5 pacientes (33.3 %). (Gráfica 15)

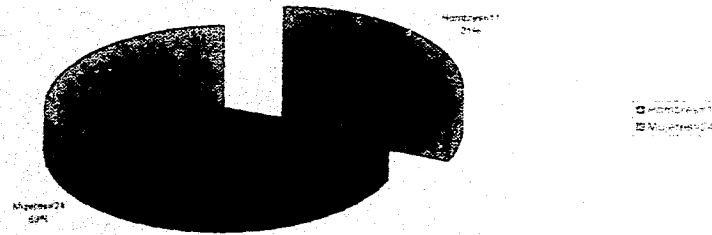
Los efectos colaterales que se presentaron fueron en el grupo A: 1 paciente (5 %) presentó espasmo del masetero (el cual se revirtió con la administración del relajante) ; mientras que para el grupo B: 4 pacientes (26.6 %) presentó náusea y vómito 2 pacientes (13.3 %). (Gráfica 16)

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

DISTRIBUCION POR SEXO

GRUPO TOTAL

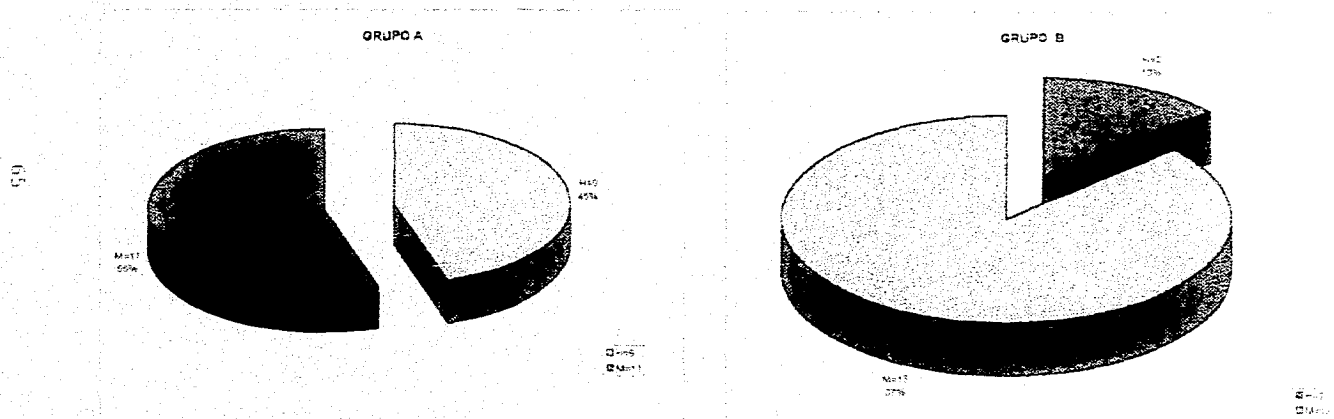
69



GRAFICA 1

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

DISTRIBUCION POR SEXO

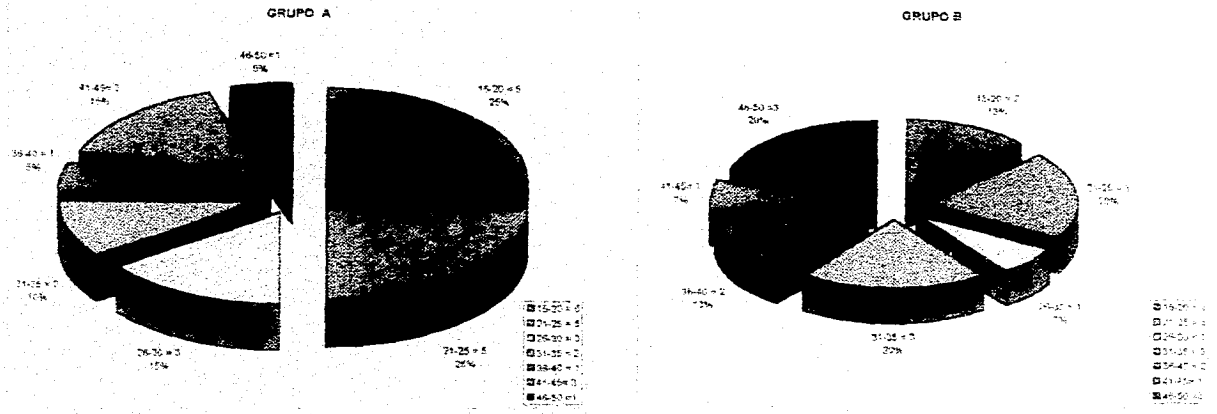


GRAFICA 2

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

DISTRIBUCION POR EDAD

99

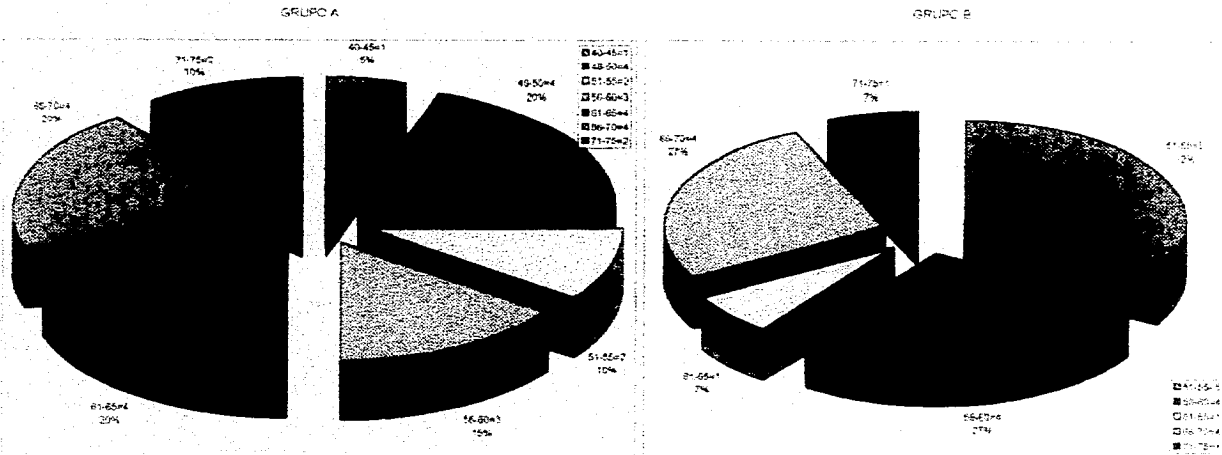


GRAFICA 3



PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

DISTRIBUCION POR PESO

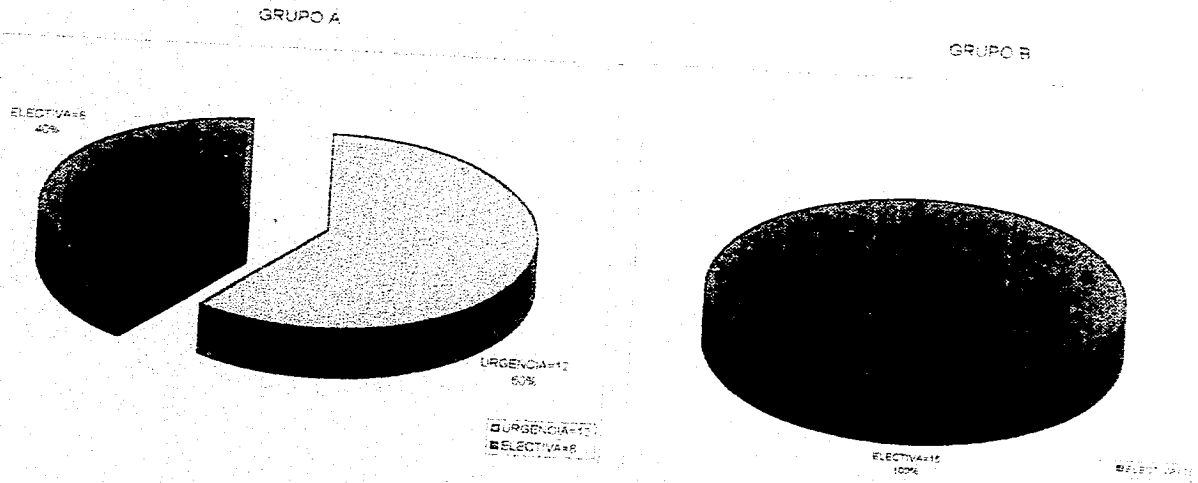


GRAFICA 4

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

DISTRIBUCION POR TIPO DE CIRUGIA

89



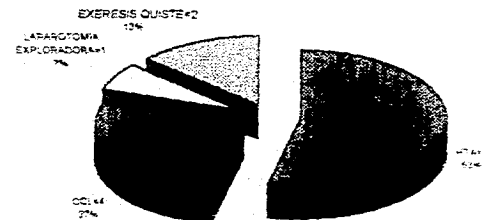
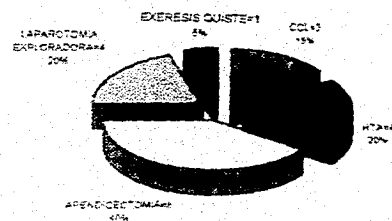
GRAFICA 5

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

DISTRIBUCION POR TIPO DE CIRUGIA

GRUPO A

GRUPO B



GRAFICA 6

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

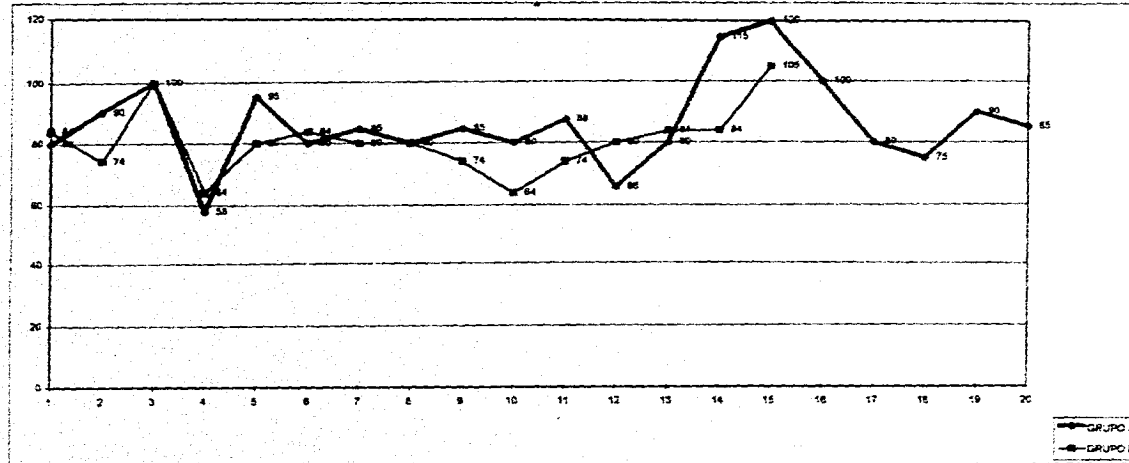
FRECUENCIA CARDIACA PERIODO PREANESTESICO

GRUPO A  
PROPOFOL/ALFENTANIL

GRUPO B  
PROPOFOL/FENTANIL

70

L  
A  
T  
I  
D  
O  
S  
  
P  
O  
R  
  
M  
I  
N  
U  
T  
O



PACIENTES

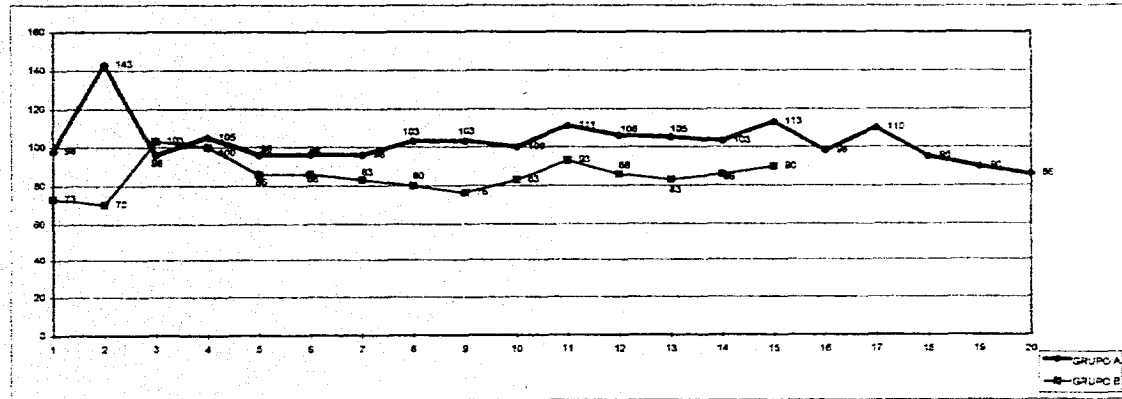
GRAFICA 7

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

PRESION ARTERIAL MEDIA (PAM) PERIODO PREANESTESICO

GRUPO A  
PROPOFOL/ALFENTANIL

GRUPO B  
PROPOFOL/FENTANIL



PACIENTES  
GRAFICA 8

71

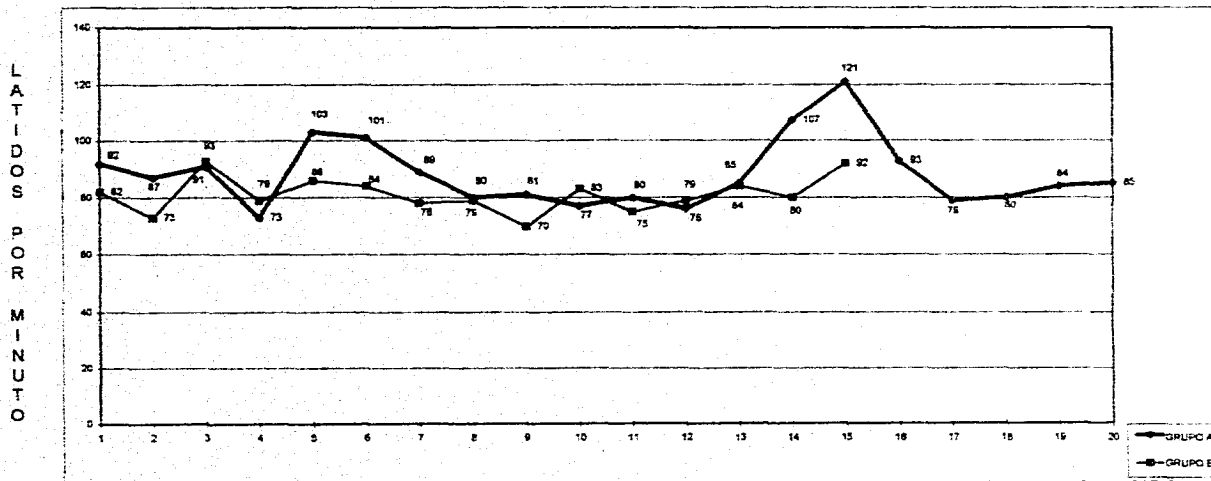
EE  
9

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

FRECUENCIA CARDIACA, PERIODO TRANSANESTESICO

GRUPO A  
PROPOFOL/ALFENTANIL

GRUPO B  
PROPOFOL/FENTANIL

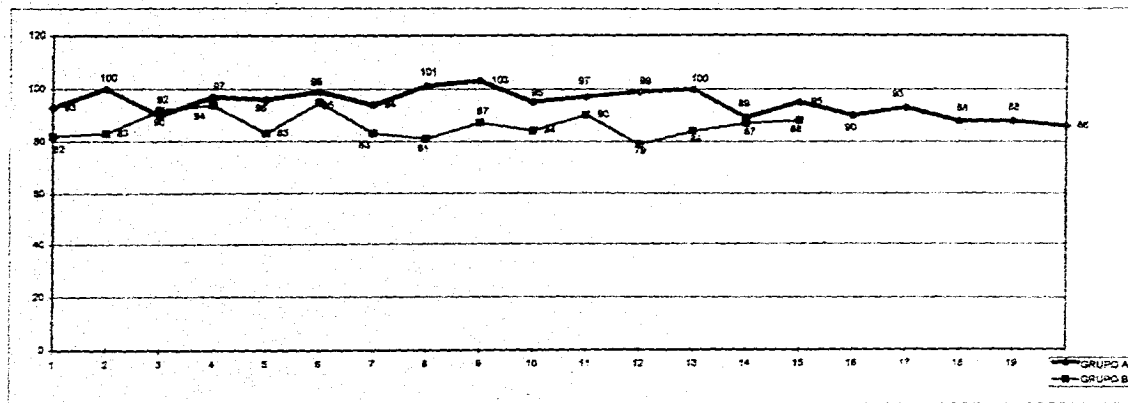


GRAFICA 9

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
 VS PROPOFOL / FENTANIL  
 PRESION ARTERIAL MEDIA (PAM) PERIODO TRANSANESTESICO

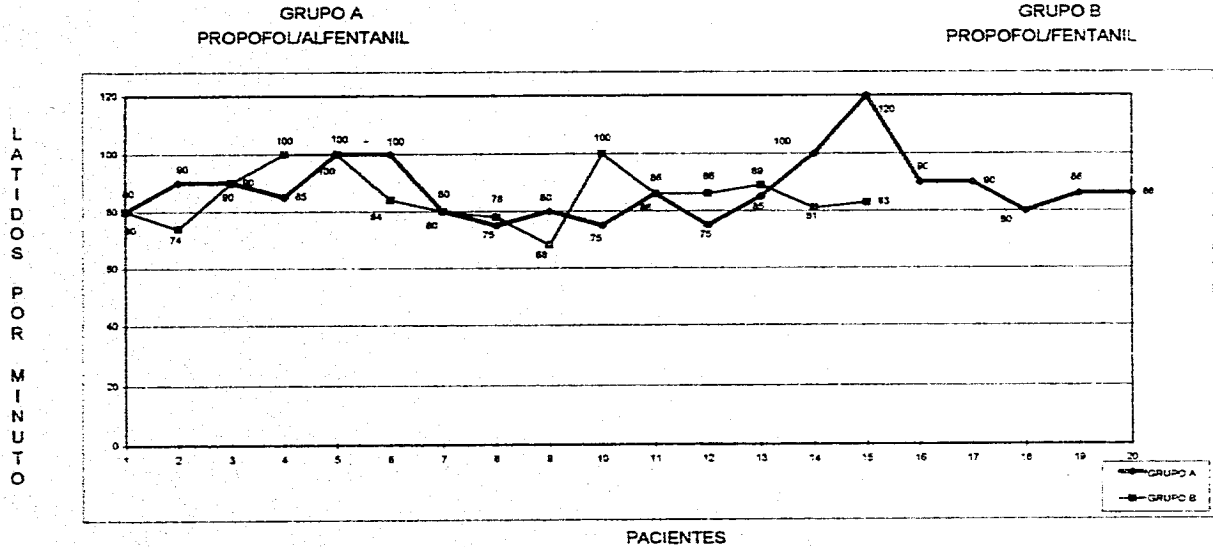
GRUPO A  
 PROPOFOL/ALFENTANIL

GRUPO B  
 PROPOFOL/FENTANIL



PACIENTES  
 GRAFICA 10

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
 VS PROPOFOL / FENTANIL  
 FRECUENCIA CARDIACA PERIODO POSTANESTESICO



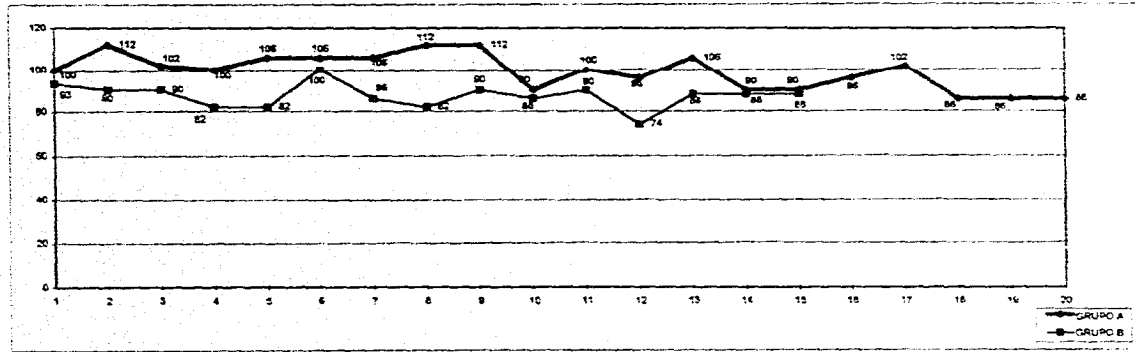
GRAFICA 11



PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
 VS PROPOFOL / FENTANIL  
 PRESION ARTERIAL MEDIA (PAM) PERIODO POSTANESTESICO

GRUPO A  
 PROPOFOL/ALFENTANIL

GRUPO B  
 PROPOFOL/FENTANIL

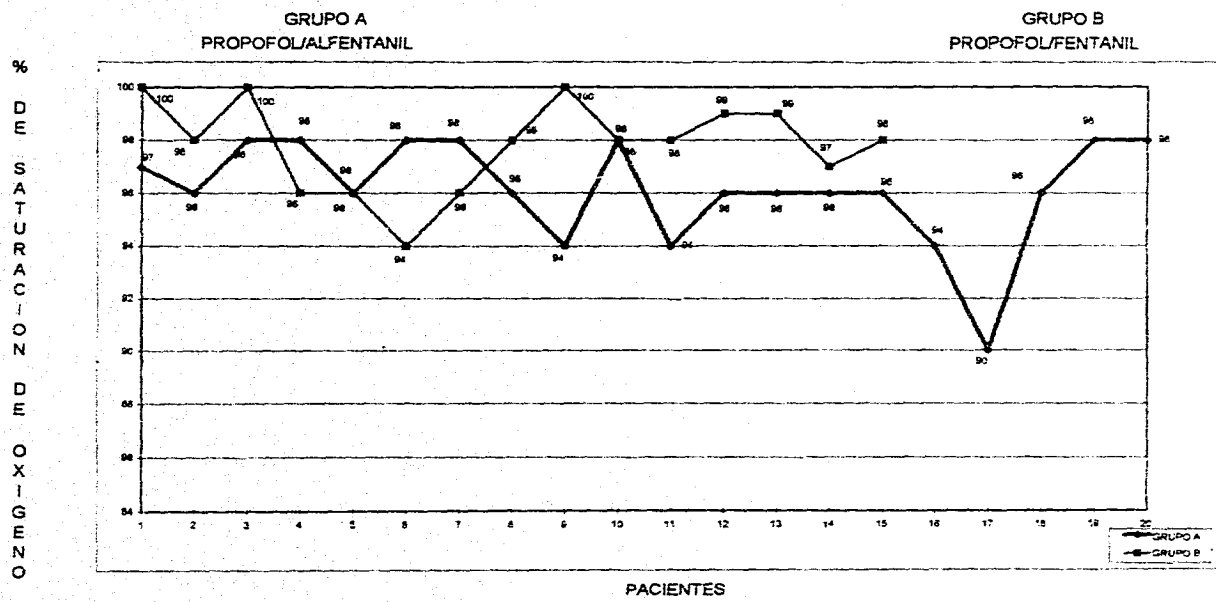


PACIENTES  
**GRAFICA 12**

75

E E E B

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
 VS PROPOFOL / FENTANIL  
 SATURACION DE OXIGENO (SaO2) PERIODO POSTANESTESICO



GRAFICA 13

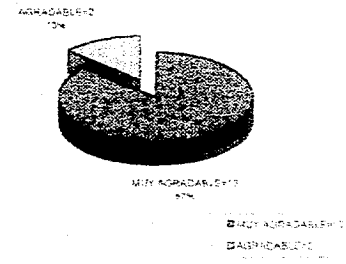
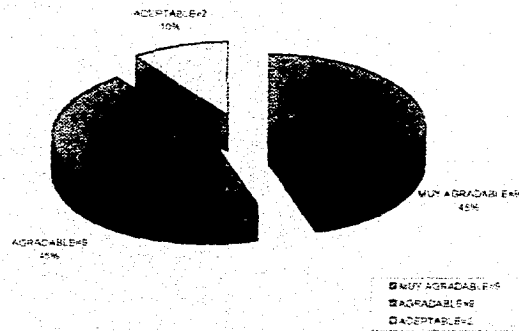
76

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

OPINION DEL PACIENTE CON RESPECTO AL DESPERTAR

GRUPO A

GRUPO B



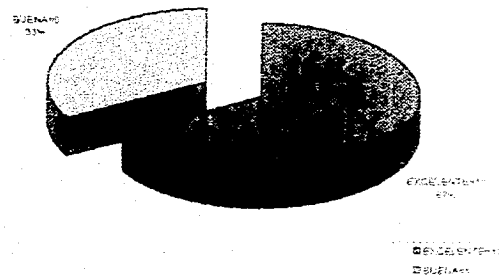
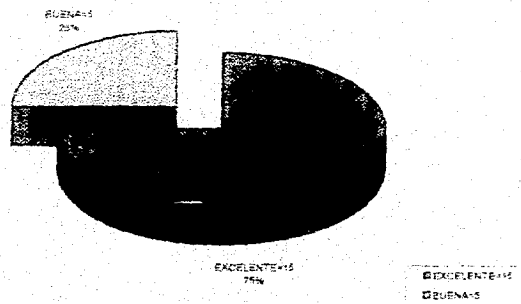
GRAFICA 14

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

VALORACION DEL ESTADO DE AMNESIA

GRUPO A

GRUPO B



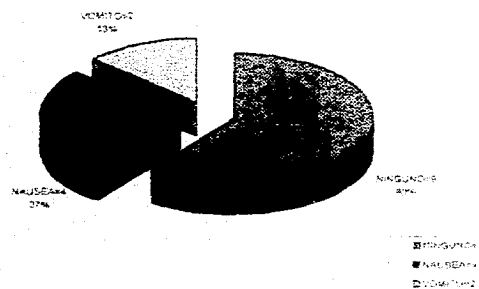
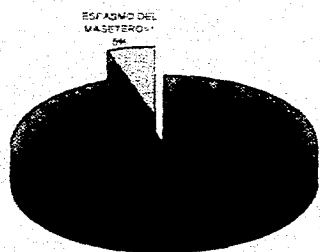
GRAFICA 15

PROPOFOL / ALFENTANIL EN INFUSION CONTINUA PARA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL  
VS PROPOFOL / FENTANIL

EFFECTOS COLATERALES

GRUPO A

GRUPO B



GRAFICA 16

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES Y ENSEÑANZA EN ENFERMERIA  
CARRERA DE ENFERMERIA  
MEXICO, D.F. 2010

## ANALISIS DE RESULTADOS

En el estudio realizado se compararon 2 técnicas anestésicas intravenosas totales con diferente opiáceo (alfentanil/fentanil).

Se observó que en el periodo preanestésico la PAM del grupo estudio fue de  $102.9 \pm 12$  y el grupo control de  $85.2 \pm 7.9$  mmHg, siendo estadísticamente significativo. Tomando en cuenta que ninguno de los 2 grupos recibió medicación preanestésica, además que en el grupo estudio se incluyeron cirugías de urgencia, mientras que en grupo control solamente se incluyeron cirugías electivas. Así mismo la FC fue mayor en el grupo estudio (A) que en el grupo control (B). Durante el periodo transanestésico la PAM en el grupo A fue mayor que en el grupo B:  $95.2 \pm 5$  y de  $86.1 \pm 4.2$  mmHg respectivamente. Siendo estadísticamente significativo; sin embargo clínicamente presentaron estabilidad hemodinámica.

Sabemos que el propofol produce hipotensión y bradicardia, y aunado al uso de opiáceos estos efectos son más evidentes. La magnitud de estos cambios depende de la dosis, la velocidad de la administración y al uso concomitante de agentes hipotensores. Sin embargo, en este estudio se mantuvieron hemodinámicamente estables;

y esto habla de que con estas técnicas usadas se logra un buen plano anestésico-quirúrgico.

En el periodo postanestésico inmediato tanto la PAM como la FC en el grupo A, fue mucho mayor que en el grupo B habiendo significancia estadística y clínica. Y aunque a ningún paciente se le revirtió el efecto del opiáceo, y no se valoró la analgesia postoperatoria, estos valores presentados en el grupo A pueden deberse a que la vida media de eliminación del alfentanil es considerablemente más corta que la del fentanil. Siendo éste último el más adecuado para analgesia postoperatoria por su vida media de eliminación más prolongada.

Ningún paciente en el postanestésico presentó desaturación de O<sub>2</sub>, ni depresión respiratoria.

Hubo 2 pacientes (10%) del grupo A y 3 (20%) del grupo B, en los que hubo la necesidad de revertir el efecto del relajante muscular.

El despertar de los pacientes fue rápido y muy aceptable, por lo que valoramos que ambos opiáceos manejados adecuadamente de acuerdo a sus dosis y a su vida media de eliminación, pueden ser manejados indistintamente.

Cabe mencionar que en el grupo A un paciente (5%) presentó espasmo del masetero conociendo que éste, además de la náusea y el vómito son efectos adversos de los opiáceos.



## CONCLUSIONES

1.- La analgesia producida por el alfentanil, a las dosis utilizadas en el presente estudio, son adecuadas para alcanzar el plano anestésico-quirúrgico.

2.- Los cambios hemodinámicos que se presentan con el uso del alfentanil/propofol comparado con el de fentanil/propofol en infusión continua para AIVT son mínimos y ofrecen una mayor estabilidad hemodinámica, sobre todo en el periodo de intubación.

3.- El tipo de despertar en el grupo estudio (A) fue más agradable y más rápido, que en el grupo control (B); debido a su vida media de eliminación.

4.- La amnesia producida en ambos grupos fue similar.

5.- Los efectos colaterales que se presentaron fueron mínimos; en el grupo A, sólo un paciente (5%) sufrió espasmo del masetero, mientras que el grupo B, 4 (26.6%) presentó náusea y 3 (13.3%) presentó vómito.

6.- La AIVT con propofol/alfentanil es una buena alternativa, para llevar al paciente a un buen plano anestésico-quirúrgico, con buena

estabilidad hemodinámica, con un despertar agradable, con una buena amnesia y un mínimo de efectos colaterales.

## BIBLIOGRAFIA

1.- Nakda F. M.A.: "DE LA NEUROLEPTOANALGESIA A LA NEUROLEPTOANESTESIA", 2da. edició, España, Editorial Salvat, 1980, pp 3-7.

2.- Aldrete J.A.: "TEXTO DE ANESTESIOLOGIA, TEORICO-PRACTICO", Tomo I, Editorial Salvat, reimpressió 1991, pp 443-459.

3.- Prys-Roberts C.: "FARMACOCINETICA DE LOS ANESTESICOS", Editorial Manual Moderno, 1986, pp 103-115.

4.- Dundee W. J.: "ANESTESICOS INTRAVENOSOS", Serie de Anestesia, Editorial Salvat, No. 4, 1982, pp 41-57, 181-192.

5.- Ecjert M. : "PHARMACOKKENETISCHES VERHATLETN MIDAZOLAM", Einbeck, 1990, Vol. 9, pp 23-24.

6.- White P.: "CLINICAL USES OF INTRAVENOUS ANESTHESIC AND ANALGESIC INFUSIONS", Anesth-Analg., 1989, Vol. 68, pp 161-171.

7.- Vuyk J., Hennis P.J., et al.: "COMPARISON OF MIDAZOLAM AND PROPOFOL IN COMBINATION WITH ALFENTANIL FOR TOTAL INTRAVENOSA ANESTHESIA", Anesth-Analg., 1990, Vol. 71, pp 645-650.

8.- Monk T. G., Rater J.M., White P.F.: "COMPARISON OF ALFENTANIL AND KETAMINE INFUSIONS IN COMBINATION WITH MIDAZOLAM FOR PATIENTS LITHOTRIPSY", *Anesthesiology*, 1991, Vol. 74, No. 6, pp 1023-1029.

9.- Janssen P.A.: "THE DEVELOPMENT OF NEW SYNTHETIC NARCOTICS", *Opioids in anesthesia*, Stoneham, MA: Butterworth Publishers, 1984, pp 37-44.

10.- Scott J.C., Ponganis KV.: "EEC QUANTIFICATION OF NARCOTIC EFFECT: THE COMPARATIVE PHARMACODYNAMICS OF FENTANYL AND ALFENTANIL", *Anesthesiology*, Vol. 62, 1985, pp 234-241.

11.- Rosow C.E.: "CLINICAL EVALUATION AND COMPARISON OF TWO INDUCTION DOSES OF ALFENTANIL, WITH AND WITHOUT DIAZEPAM", *Lanssen clinical research report* 1984 Dec.

12.- Meuldermans W. et al. : "PROTEIN BINDING OF THE ANALGESICS ALFENTANIL AND SUFENTANIL IN MATERNAL AND NEONATAL PLASMA", *Eur J Clin Pharmacol.* Vol. 30, 1986, pp 217-219.

13.- Gillies G.W.A. and Leen N.V.: "THE EFFECTS OF SPEED OF INJECTION ON INDUCTION WITH PROPOFOL", *Anaesthesia*, Vol. 44, 1989, pp 386-388.

14.- Marsh B. White M. : " PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF PROPOFOL INFUSIONS DURING GENERAL ANESTHESIA", *Anesthesiology*, Vol. 69, 1988, pp 348-356.

15.- Ffarcsi, R. Baile, et al.: "TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA FOR LAPAROSCOPY", *Anaesthesia*, Vol. 44, 1989, pp 60-63.

16.- Ghassem E. et al.: "CLORHIDRATO DE ALFENTANIL: UN NUEVO ANALGESICO NARCOTICO DE CORTA DURACION DE ACCION PARA PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS", *Clinical Pharmacy*, Vol. 6, 1987, pp 275-282.

17.- M. Jenstrup, et al.: "TOTAL I.V. ANAESTHESIA WITH PROPOFOL/ALFENTANIL OR PROPOFOL/FENTANIL", *British Journal of Anaesthesia*, 1990, Vol. 64, pp 717-722.

18.- James G., et al.: "THE PHARMACOKINETICS OF  
ALFENTANIL (R39209) A NEW OPIOID ANALGESIC",  
*Anesthesiology*, Vol. 57, 1982, pp 439-443.