



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

**ESTABILIDAD HEMODINÁMICA CON CLORHIDRATO DE
REMIFENTANILO**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA: DRA YESHICA RESÉNDIZ ALVAREZ

TUTOR DE TESIS

**DR. JUAN HEBERTO MUÑOZ CUEVAS
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO**

MÉXICO D.F. 2008



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.

DR. JUAN HEBERTO MUÑOZ CUEVAS
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TUTOR DE TESIS
DR. JUAN HEBERTO MUÑOZ CUEVAS
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

COORDINADOR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ANESTESIOLOGIA
DRA. PAULINA GONZALEZ NAVARRO

DRA. YESHICA RESENDIZ ALVAREZ
MEDICO RESIDENTE DE ANESTESIOLOGÍA

DEDICATORIA :

A Dios por iluminarme y permitirme concluir mis estudios

A mis padres por brindarme sus consejos y apoyo en todo momento, los quiero mucho

A mis hermanas Paty y Rox por escucharme y apoyarme, las quiero pequeñas

A mis abuelas por su cariño y comprensión

A los doctores que compartieron sus conocimientos conmigo durante mi formación

A mis amigos por estar conmigo en el momento preciso gracias Shearim, Karen, Vane, Lore, Angy, Carla, Sab, Pepe, Alfonso F., Dra. Yuliana, Dra. Rivera, Dr. Muñoz, Dra Gómez, Dra Paulina

A Antonio Mendoza por su paciencia en la revisión de la tesis

A todas las personas que de una u otra forma contribuyeron en mi formación

A mi profesión y a mis pacientes

GRACIAS A TODOS

CONTENIDO :

<i>Portada</i>	<i>1</i>
<i>Dedicatoria</i>	<i>3</i>
<i>Marco Teórico</i>	<i>5</i>
<i>Objetivo</i>	<i>9</i>
<i>Justificación</i>	<i>9</i>
<i>Material y Métodos</i>	<i>10</i>
<i>Resultados</i>	<i>12</i>
<i>Discusión</i>	<i>15</i>
<i>Conclusión</i>	<i>17</i>
<i>Bibliografía</i>	<i>20</i>

MARCO TEORICO

El estudio de la farmacología de los diferentes agentes anestésicos empleados para producir inconciencia, relajación neuromuscular y analgesia en los últimos años ha impactado en el desarrollo de medicamentos a los que se le ha modificado su perfil farmacocinético para mejorar su mecanismo de acción tratando de optimizar su rango terapéutico, asociado a una eliminación independiente de la vía hepática y a la vez que los efectos secundarios sean mínimos, con la consecuente optimización de los recursos en la práctica diaria de la anestesiología.

En el manejo de la analgesia perioperatoria se ha puesto de manifiesto que los opioides y los anestésicos locales son elementos fundamentales en cualquier técnica anestésica, ya que de ellos depende fundamentalmente el control de la respuesta hemodinámica al estímulo nociceptivo durante el transoperatorio; sin embargo existen estudios recientes donde se demuestra que los anestésicos halogenados actúan en médula espinal interactuando con receptores específicos para producir inmovilidad ante un estímulo doloroso, lo que pudiera indicar una cierta acción analgésica del sevofluorano y desflurano (1).

Se describe la utilización de las técnicas de infusión de agentes intravenosos aplicados a la práctica clínica, basado en los estudios previos de los perfiles farmacocinéticos de los hipnóticos y analgésicos opioides relacionados al stress quirúrgico (2). Estudios farmacogenéticos, han demostrado que pueden existir metabolizadores lentos y/o rápidos en función de la acción de opioides, y que la intensidad de la respuesta puede modificarse de acuerdo a la variabilidad farmacocinética de cada individuo, tomando en cuenta la interacción de medicamentos al asociar drogas para producir el estado anestésico y del perfil farmacológico de los agentes anestésicos modernos (3). La mayoría de los agentes intravenosos hipnóticos y opioides empleados por tiempos de perfusión largos en el período anestésico, tienen vidas medias sensibles al contexto prolongadas, acumulándose su concentración plasmática y por lo tanto retardando el despertar del paciente; este concepto introducido por Hughes y Glass es de mucha importancia en la clínica al administrar fármacos intravenosos (4).

En años recientes se han sintetizado nuevos agentes anestésicos que tienen la característica de presentar un rápido inicio de acción, una constante de disociación y tiempo de histéresis breve (5), potencia en relación al efecto clínico deseado, así como tasas de aclaramiento más rápidas, por lo que el efecto, en el caso de inconciencia con propofol se ha demostrado desde hace más de 2 décadas, y su permanencia en el ámbito de la Anestesiología ha sido indiscutible para continuar presente e incluso con innovaciones para modificar su fórmula y hacer más racional su administración (6).

En el caso de analgesia quirúrgica, tomando en cuenta los parámetros farmacocinéticos relacionados con la cualidad de tener un metabolismo plasmático, se ha demostrado que el Remifentanilo desde 1997 al ser metabolizado por esterases plasmáticas inespecíficas, ha ofrecido ciertas ventajas en la familia de los opioides tradicionales durante la práctica de la anestesiología. (7, 8,9,10). Para un mejor control del efecto clínico deseado, es de gran importancia la precisión en la administración de estos agentes intravenosos.

El uso de jeringas y buretas graduadas de manera rutinaria para la perfusión de fármacos intravenosos tienen el inconveniente de no administrar una dosis constante de la droga, al presentar irregularidades en la tasa de infusión o de mantenimiento, y no son el recurso óptimo para la dosificación, esto ha permitido evolucionar a las bombas o dispositivos de infusión electromecánicos o incluso con sistemas TCI (11,12), que son utilizadas día a día como elementos indispensables en el manejo perioperatorio por el anestesiólogo, en función de mejorar el desempeño en el quirófano y áreas de cuidados postanestésicos, ya que permite una adecuada tasa de dosificación durante un tiempo establecido ayudando a que los rangos de infusión sean más precisos en función de modificar la concentración del medicamento en plasma y sitio efector para obtener y mantener una ventana terapéutica apropiada a cada fármaco específico para obtener el efecto clínico deseado (13,14).

Estos dispositivos electromecánicos han evolucionado y de ser equipos que siguen siendo confiables en el volumen que administran, han mejorado sus funciones al ofrecer mejor versatilidad en los rangos de titulación del efecto conforme a peso, edad, unidades y/o volúmenes a infundir.

Existen equipos en el mercado con software de tipo poblacional que ajustan la concentración plasmática e incluso pueden calcular la concentración en sitio efector de cada paciente (Diprifusor Graseby 3500, Base Primea Fresenius, Remifusor PK Asena Alaris), ofreciendo mejor precisión en las tasas de perfusión y mayor seguridad en función de la dosis administrada haciendo una práctica más racional y predecible para el anestesiólogo moderno (15).

El remifentanilo se ha comparado en infusión manual y en perfusores de jeringa, sin encontrar gran diferencia en la recuperación, orientación, consumo de hipnótico intravenoso y alta postoperatoria, sin embargo se demostró que requiere mayor vigilancia por parte del anestesiólogo para la titulación del efecto (16).

Las características esenciales y deseables de un dispositivo o perfusor de agentes intravenosos es que debe ser ligera, adaptable, segura en el flujo continuo tanto en bolo como infusión, precisa, con calculadora interna, cebamiento automático, presión a 250 torr y con alarmas de desconexión, oclusión y entrada de aire a la tubería; hay gran variedad de marcas que casi cumplen con los requisitos mínimos, sin embargo hasta la fecha no hay un dispositivo ideal, pero la tendencia es que sea tan sencillo y práctico como un vaporizador de agente inhalatorio (17).

El Clorhidrato de Remifentanilo es un opioide sintético, que al igual que otros opioides es un agonista potente de receptores μ , el cual posee características farmacodinámicas similares a este tipo de agentes, ofreciendo las mismas ventajas clínicas de cualquier opioide como serían: analgesia, sedación, ansiólisis, disminución de la respuesta al estímulo nocivo, estabilidad cardiovascular; todo esto con el objeto de disminuir los requerimientos de anestésicos inhalatorios y/o intravenosos. Hay que tener presente los efectos colaterales no deseados de los opioides: depresión respiratoria, parálisis muscular, letargia, disforia, prurito, euforia, náusea, vómito y depresión miocárdica; y pueden aparecer de la misma manera.

Lo interesante es su perfil farmacocinético que difiere de todos los opioides sintetizados hasta el momento actual. Dentro de sus características tiene una unión a proteínas del 70 al 90% (a alfa I glucoproteína ácida), su metabolismo es por esterasas plasmáticas inespecíficas, lo que le confiere un grado de seguridad en pacientes con problemas hepáticos y renales (18,19); tiene

dos metabolitos que son el GI94219 y el GI90291 que para fines prácticos son inactivos (20); dependiendo la referencia la tasa de aclaramiento es de 40 ml/kg/min, vida media sensible al contexto de 3 minutos, constante keo es de 1.1 minuto, vida media de eliminación de 3 a 10 minutos (8,9,10).

Todo lo anterior le confiere un inicio de acción y de recuperación rápido lo que puede hacer más predecible su administración para controlar la concentración en plasma y sitio de efector (“efecto on-off”) (21,22); ya que permite ajustar el control de la respuesta hemodinámica durante el transoperatorio y presenta sinergia importante con anestésicos inhalados y agentes intravenosos (23,24). Sin embargo, tiene la desventaja de eliminar el efecto analgésico en función del tiempo después del cese de su administración.

Esto ha implicado que el anestesiólogo se involucre más en el manejo perioperatorio del paciente, ya que a partir del cese de la infusión disminuye rápidamente su efecto analgésico, por lo que el control del dolor postoperatorio es una prioridad con el empleo de remifentanilo, por lo que se ha requerido del diseño de protocolos de manejo dolor postoperatorio con diversidad de medicamentos y técnicas anestésicas; siendo aún controversial sus resultados en función de medicina basada en evidencias.

Algunos estudios relacionados a analgesia postoperatoria para control de dolor han dado buenos resultados con la administración de morfina intravenosa a dosis de 0.100 a 0.300 mg/kg o morfina por vía peridural o subdural (25,26). El empleo de ketamina intraoperatoria a dosis de 0.15 mg/kg o en infusión continua (27) han demostrado que el consumo de morfina postoperatoria puede disminuir sus requerimientos de dosificación y frecuencia de administración, además actúa también previniendo la hiperalgesia que se presenta en relación al receptor NMDA posterior a infusiones prolongadas (28,29,30).

El uso de fármacos adyuvantes como los Alfa 2 agonistas como la clonidina por vía epidural o la dexmedetomidina en infusión intravenosa también mejoran la calidad y duración de la analgesia y disminuyen los requerimientos de morfina en el postoperatorio (31). incluso el uso de remifentanil en el postoperatorio en infusión a dosis variables pero menores a las que proveen

analgesia quirúrgica ha mostrado ser de utilidad en el áreas de recuperación (32), incluso en el perioperatorio en cirugía cardiaca (33).

OBJETIVO

Es un estudio retrospectivo con el propósito de conocer las características farmacológicas de pacientes que se someten diversos tipos de cirugías y que presentan estabilidad hemodinamica, empleando clorhidrato de remifentanilo como agente analgésico opioide de mantenimiento, para el manejo de técnicas de anestesia balanceadas e intravenosas; así como documentar que el empleo de bombas electromecánicas de infusión es un método adecuado para titular la velocidad de administración del volumen en el que se afora el agente opioide, y que de acuerdo a esta dilución, requiere mayor o menor velocidad de infusión para alcanzar y mantener la concentración en plasma con el objeto de modificar la repuesta hemodinámica durante el acto anestésico conforme al estímulo nocivo.

JUSTIFICACION.

El manejo de infusiones de opioides siempre ha sido controversial para el anestesiólogo, esto debido a que el opioide clásico que es el fentanilo tiene algunos inconvenientes para el manejo perioperatorio, ya que se emplea en bolos inicial y subsecuentes, sin embargo sus características farmacocinéticas como su aclaración plasmática, metabolismo hepático, liposolubilidad y su prolongado contexto sensitivo de vida media, le confiere una eliminación lenta; por lo que no es frecuente utilizarlo en técnicas de infusión continua por la dificultad de predecir el momento del cese de infusión para la resolución de los efectos clínicos y también de presentar efectos colaterales no deseados (5, 34, 35).

Considerando que el empleo de bombas de infusión electromecánicas por parte del anestesiólogo en quirófano son una buena alternativa para la administración más precisa de fármacos intravenosos en el transoperatorio (13, 14, 15, 16, 17). y que por muchas razones son subutilizadas en el área de anestesiología, pues generalmente solo se emplean en las unidades de terapia intensiva, o cuando se requiera uso de medicamentos específicos como es el caso de administrar fármacos cardiovasculares en quirófano.

El remifentanilo posee un perfil farmacocinético diferente a los opioides clásicos Y puede ofrecer al paciente un evento anestésico donde el control de la respuesta hemodinámica por el estímulo nocivo sea tolerado, adecuado y mantenido el tiempo que se requiera. La sinergia con agentes anestésicos y/o intravenosos según sea el caso, permite una disminución de la concentración plasmática del agente de mantenimiento requerida para alcanzar la concentración en sitio efector, hablando de anestesia intravenosa o disminución del CAM, en función de la administración de vapores anestésicos (11, 12).

En relación a la pérdida de la conciencia existen parámetros que actualmente pueden monitorizar la respuesta de la actividad cerebral, como sería el Índice Biespectral que permite interrelacionar el valor de depresión de la actividad cerebral en concordancia a la administración de agentes farmacológicos que inducen a la pérdida de la conciencia, como sería la asociación de opioides-hipnóticos-agentes halogenados (24, 40, 41). De acuerdo a modelos de respuesta de superficie, que pueden ser agonistas y/o antagonistas, permitiendo la titulación de fármacos en función de la concentración plasmática o cerebral, relacionado a la interacción de los medicamentos administrados y del tiempo requerido para alcanzar el efecto clínico. Esto permite cierta predicción sobre la regulación de la intensidad de la depresión en la actividad cerebral, que permite regular el grado de hipnosis.

El inicio de acción, mantenimiento y emersión del estado anestésico asociado a un control de la respuesta hemodinámica por el opioide perfundido, puede ser regulado en base a los parámetros farmacocinéticos de la combinación de los diversos agentes farmacológicos administrados (4,5,11).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se programaron en el Hospital General de México, 47 pacientes para diferentes tipos de cirugía en los Servicios de Urología, Ortopedia, Cirugía General, Gastroenterología y Cirugía Plástica. Conforme al manual de procedimientos del Servicio de Anestesiología a todos los pacientes se les realizó valoración preoperatoria para determinación de riesgo anestésico-quirúrgicos,

planeación del plan anestésico perioperatorio e información al paciente y familiares así como la obtención del consentimiento informado.

Se incluyeron pacientes de ambos géneros, de edades comprendidas entre 18-81 años, ASA I-II, sin antecedentes de alergias conocidas a medicamentos, sin tratamiento de dolor por alguna causa previa. Siendo descartados los pacientes que presentaran hemorragia masiva durante el evento quirúrgico en cuestión.

Se planea manejo con Anestesia Balanceada y Anestesia Intravenosa Total, con intubación orotraqueal en circuito circular, monitorización tipo I, (ECG, SpO2, Presión arterial no invasiva) así mismo se monitoriza Tren de Cuatro para relajación neuromuscular e índice Biespectral con el objeto de evaluar la memorización transoperatoria; medicación preanestésica metoclopramida 10 mgs, dexametasona 8 mgs, ranitidina 50 mg y ketorolaco 30 mgs.

Se manejan con Bombas de Infusión (Baxter Colleague, Graseby 3500 y Medex 3500) para el calculo del perfil farmacocinético y la velocidad de infusión del Clorhidrato de Remifentanilo acorde a las concentraciones plasmáticas referidas en la literatura, de acuerdo al peso ideal y NO real de cada paciente, habiendo aforando 2 miligramos en 100 mililitros de solución fisiológica para manejar una dilución de 20 microgramos por mililitro.

Se inició una perfusión durante 3 o 4 minutos de Remifentanilo a 0.250 mcg/kg/min, iniciando la inducción con propofol acorde a valores de Indice Biespectral en dosis que mostraran disminución de Bis a 40, siendo éstas evidentes a dosis entre 1.0 a 1.5 mg/kg, Intubación orotraqueal con succinilcolina 0.5 mgs/kg, mantenimiento con propofol, desflurano, sevofluorano e isofluorano de acuerdo a valores de Bis entre 40 - 60, Oxígeno 100% a razón de 2 litros/minuto, relajación neuromuscular con cisatracurio, rocuronio y vecuronio de acuerdo a la estimulación del tren de cuatro durante el mantenimiento anestésico, para conseguir adecuada relajación neuromuscular (No se revirtió a ningún paciente).

Se titularon los rangos de infusión de Remifentanilo y agente anestésico de acuerdo a Monitorización con Bis, monitorizando la respuesta hemodinámica durante el tiempo que se

requiriera. Se mantuvo control y reposición de líquidos y sangre dentro de los límites normales sin evidenciar datos de hipovolemia en ningún paciente.

Así mismo 60 minutos previos a la finalización de la cirugía se administró analgesia acorde al tipo de cirugía: cirugía con dolor leve con ketorolaco 30 mg y, metamizol 1 mg, cirugía con dolor severo con sulfato de morfina 100-200 microgramos por kilogramo de peso, así con metamizol 2 grs (lento y diluido en 250cc), se administró morfina peridural en 15 casos.

Al finalizar el procedimiento quirúrgico, se emergen los pacientes de acuerdo a Bis, para el estado de conciencia, Tren de cuatro para relajación neuromuscular y escala visual análoga (EVA) para control del dolor.

El cálculo de la dosis total de medicamentos se llevo a cabo por kilogramo, por hora, por minuto y posteriormente entre el aclaramiento plasmático teórico de cada medicamento.

RESULTADOS

Total de pacientes 47 (23 pacientes masculinos y 24 femeninos)

Edades entre 18 a 81 años

ASA I-II E

Tipo de anestesia: 11 anestias generales endovenosas y 36 anestias generales balanceadas.

Relajantes musculares transanestésicos : Rocuronio en 20 casos a dosis de 10 a 55 mg, Vecuronio

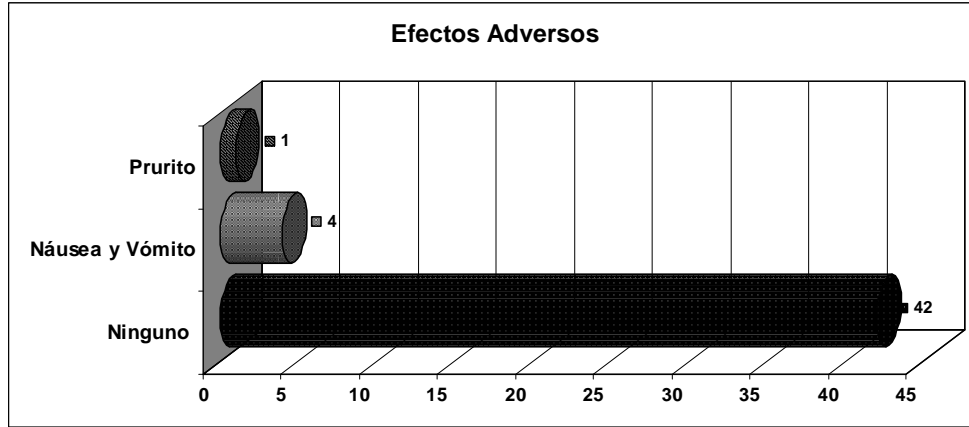
en 2 casos de 6 a 8 mg, Cisatracurio en 25 casos a dosis de 3 a 12 mg.

Agente halogenado (en los casos de AGB) : Sevoflurano en 14 casos a 0.4 - 2.5 Vol %,

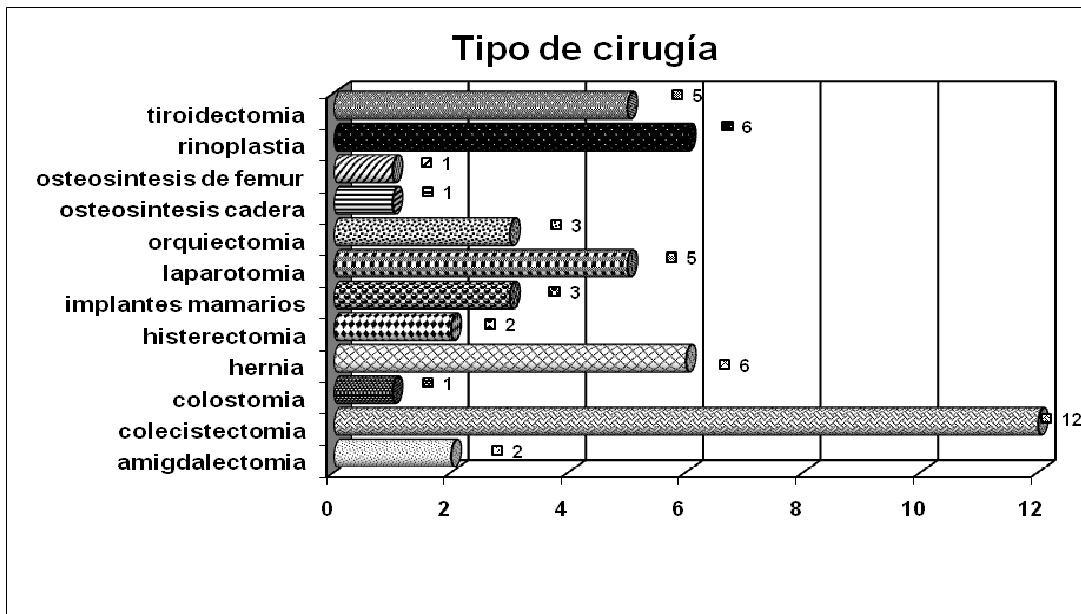
Desflurano en 19 casos a 2 – 8 Vol %, Isoflurano en 3 casos a 0.3 – 2 Vol %

Posterior al evento quirúrgico se evaluó la intensidad al dolor con la escala visual análoga encontrándose entre 2 y 3 dentro de las 2 primeras horas postquirúrgicas y entre 3 y 5 24 horas después de la cirugía.

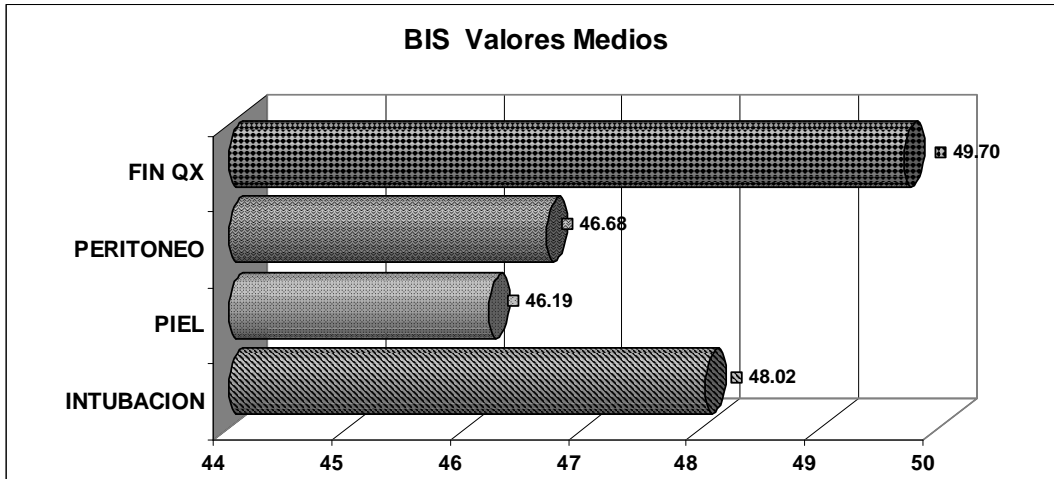
Se presentó náusea y vómito en 4 casos y prurito en 1 caso.



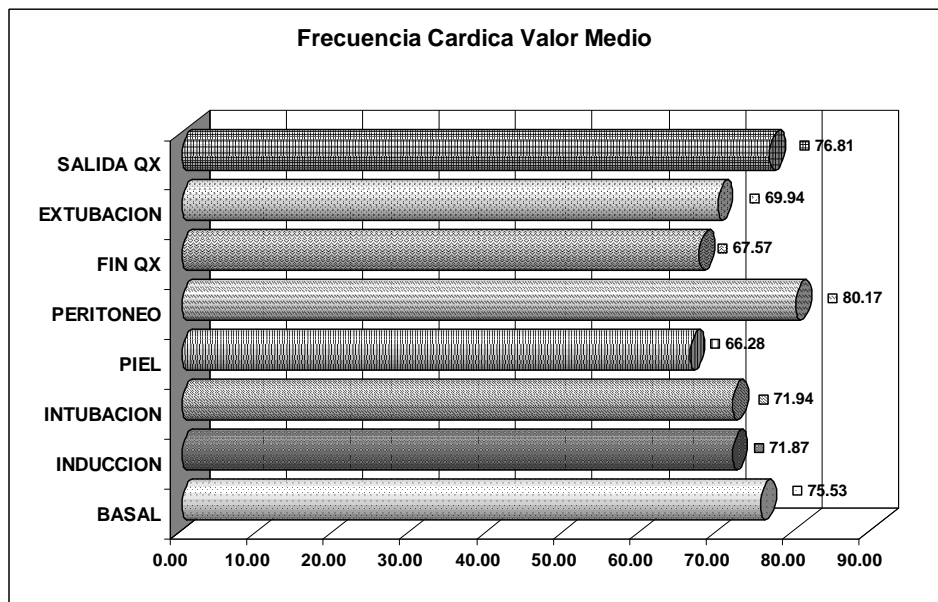
Se realizaron 47 cirugías, de las cuales fueron 5 tiroidectomías, 6 rinoplastías, 1 osteosíntesis de fémur, 1 osteosíntesis de cadera, 3 orquiectomías, 5 laparotomías, 3 implantes mamarios, 2 histerectomías, 6 plastías inguinales, 1 colostomía, 12 colecistectomías y 2 amigadelctomías.



El rango de edad de los pacientes estuvo entre 18 y 81 años, siendo la media de 43 años.



Durante la cirugía se registró los valores de BIS y se encontró que durante todo el acto anestésico-quirúrgico el paciente se mantuvo en rango de BIS de entre 40 y 50 con lo que se puede demostrar que el paciente se mantuvo con hipnosis total durante la cirugía.



La frecuencia cardiaca de los pacientes se mantuvo estable durante todo el acto quirúrgico, manteniéndose entre 66 y 80 latidos por minuto

DISCUSIÓN

El empleo de opioides intravenosos durante el transoperatorio para atenuar la respuesta hemodinámica al estímulo nocivo, es una práctica habitual para el anestesiólogo desde siempre, sin embargo muchos de los opioides tradicionales tienen un perfil farmacocinético caracterizado por alta liposolubilidad, fijación a proteínas, metabolismo hepático, aclaramiento plasmático bajo, vía de eliminación renal; según la duración y la vía de administración, ya sea en bolos o en infusión se puede retrasar la emersión del evento anestésico; además la aparición de efectos colaterales como: rigidez torácica, depresión respiratoria, náusea, vómito, prurito y retención urinaria también pueden ser elementos que modifiquen de manera importante la evolución del manejo anestésico-quirúrgico, anestésico-diagnóstico y anestésico-terapéutico.

Glass y Shafer, desde los años 90 han sugerido que por su perfil farmacológico, es necesario la infusión continua de opioides para mantener una concentración plasmática constante y con mínimas modificaciones en el transoperatorio, siendo una alternativa eficaz infundirlos con dispositivos mecánicos y automatizados, mejor que la práctica manual (equipos de normo o microgoteros) (5,13,14,15,16,17).

Es importante no dosificar en función del peso real (38, 39) a la vez que la intensidad de estímulo quirúrgico es variable durante el acto anestésico,(36, 37). Y que de alguna manera debe alertar sobre los tiempos y estímulos diversos durante cirugía.

Habiendo iniciado esto con simulaciones farmacocinéticas se puede demostrar que la práctica de la infusión con dispositivos adecuados (bombas volumétricas, CACI, TCI) permiten una titulación de la concentración necesaria para obtener el efecto clínico, minimizando las variaciones que implica la técnica manual donde la fuerza de gravedad puede interferir con la velocidad de administración con la consecuente dosificación inadecuada.

La aceptación de este tipo de técnica ha sido cuestionada en virtud de que el anestesiólogo no está habituado para administrar medicamentos con este tipo de dispositivos, no obstante día a día es mayor el número de bombas o dispositivos de administración que se emplean en el transoperatorio. Asociado a esto, los perfiles farmacológicos de algunos agentes empleados en

anestesiología se han modificado en su distribución central, en su tiempo de latencia y en su tasa de aclaración; con lo que ha mejorado el control del efecto en la biofase (propofol, cisatracurio, sufentanilo, remifentanilo) permitiendo una mejor predicción para el inicio y terminación de la acción farmacológica.

El clorhidrato de remifentanilo es un agente opioide agonista mu, que posee las mismas acciones farmacodinámicas que cualquier agonista, sin embargo su perfil farmacocinético le confiere características únicas comparadas con cualquier otro opioide, ya que su potencia es casi similar al fentanilo, pero con menor tiempo de inicio de acción, por alcanzar el sitio efector más rápido y por ende un menor tiempo de histéresis; al ser su metabolismo por esterasas plasmáticas inespecíficas (sin tener radio de extracción hepática), su vida media sensible al contexto es breve y tasa de aclaramiento rápida (40-60 ml/kg/mn), independientemente del género, duración de la infusión, dosificación total (7,8,9,10,22, 38, 39); estas propiedades le están permitiendo ocupar un papel en la anestesia moderna, donde el control de la respuesta hemodinámica puede ser regulado y predecible siendo muy similar a la regulación del vaporizador de agentes anestésicos inhalados.

Sin embargo al cesar la administración de remifentanilo el principal efecto adverso es la aparición de dolor intenso y si este no se ha manejado desde el punto de vista perioperatorio con un protocolo de dolor analgesia preventiva, la aparición de éste será inminente, por lo que el anestesiólogo debe ser responsable de ofrecer una alternativa de manejo desde el preoperatorio, así como dar continuidad de analgesia adecuada en el transoperatorio congruente al estímulo nocivo y adaptar el control de dolor en el postoperatorio.

Los pacientes presentaron buena respuesta hemodinámica en relación al estímulo quirúrgico en el transoperatorio, ya que se les aplicó a todos ellos alguna técnica de analgesia preventiva de acuerdo al tipo de cirugía (dolor leve, moderado y severo) y el control de dolor en las primeras 24 horas fue satisfactorio en el 97% de los pacientes. Es importante mencionar que la sinergia entre agentes hipnóticos y halogenados con el remifentanilo se evaluó con la monitoreo de valores de Bis en rangos adecuados con baja concentración de agente halogenado y modificando la CAM entre 0.6-1.6%.(24)

Al manejar concentraciones de este tipo, la emersión del procedimiento anestésico fue catalogada como rápida, ya que la mayoría de los pacientes presentaron ubicación en tiempo, persona y espacio en un lapso de 5-13 minutos después del cierre de la infusión de remifentanilo y del agente anestésico de base.

Sin embargo los rangos de infusión del opioide se ajustaron para obtener un control de la respuesta hemodinámica que no excediera el 10% del valor basal. Poniendo de manifiesto que la interacción sinergia entre opioide-halogenado y opioide-hipnótico es un factor determinante para el bloqueo del estímulo nociceptivo y que al asociarse con un estado de inconciencia inducida por fármacos, permita una adecuación del estado anestésico con la posibilidad de predecir la emersión anestésica.

CONCLUSIÓN

Actualmente las técnicas anestésicas se han beneficiado con el advenimiento de medicamentos con características farmacológicas basadas en metabolismo extrahepático, altas tasas de aclaramiento y con potencia adecuada para el efecto clínico deseado.

A la vez la tecnología ha permitido mejorar los dispositivos de administración de agentes anestésicos con vaporizadores termocompensados y presurizados que permiten evaluar el CAM administrado para obtener inconciencia; sin embargo al hablar de agentes intravenosos, las bombas o perfusores de infusión continua siguen actualizando sus componentes para optimizar la administración de fármacos, que debido a sus diferentes propiedades farmacocinéticas, requerimos emplear más de un agente anestésico durante el acto perioperatorio para alcanzar un estado de anestesia adecuada que incluya hipnosis, bloqueo neuromuscular, analgesia quirúrgica, control de dolor postoperatorio y prevención de efectos colaterales como náusea y vómito.

La evolución del “bolo manual” a la infusión continua ha permitido que los dispositivos y/o bombas modernas mejoren en función de precisión al administrar valores en unidades, microgramos o miligramos por kilo, por hora, por minuto, basado en el perfil farmacocinético del medicamento. Hay que tomar en consideración que existen dispositivos o bombas de perfusión en las que se programa la concentración plasmática de acuerdo a un software poblacional que tiene integrado el dispositivo de perfusión y que solo requieren incluir en los datos del paciente como son: edad y peso ideal del paciente.

Este constante perfeccionamiento en los sistemas tradicionales de perfusión intravenosa continua ha permitido que se ajusten la dosis sin detener el dispositivo, y sin llevar a cabo cálculos diversos para ajustar la titulación del fármaco, ya que estos equipos son capaces de hacer estas funciones en segundos y sin alterar la dinámica de su manejo.

Con esto las bombas volumétricas tradicionales quedan en desventaja ya que la precisión de estas consiste en ajustar el volumen (ml / hora) de acuerdo a las necesidades del paciente, pues

se ha demostrado que se requieren concentraciones variables según la intensidad del estímulo nocivo, y en caso de requerir un ajuste de dosis se tendría que reprogramar cada vez que se modifique la velocidad de infusión. Así mismo el anestesiólogo debe calcular matemáticamente la dosis que debe administrar por hora en función del peso del paciente.

La anestesiología, como en todas las profesiones médicas requiere la actualización constante por parte del anestesiólogo, no solo en el quirófano, sino como médico perioperatorio, es por eso que la importancia en el cambio de actitud por parte del especialista para ofrecer un manejo integral que incluya también el control del dolor mediante protocolos de analgesia multimodal; aunado al desarrollo de fármacos con perfiles farmacológicos más predecibles, la posibilidad de automatización de infusiones continuas de fármacos intravenosos asociados a un efecto clínico adecuado, que puede ser monitorizado con la novedosa tecnología para tratar de cuantificar la actividad cerebral.

Todo esto basado en la administración de agentes intravenosos y/o halogenados que difunden rápidamente para alcanzar concentraciones en el sitio efector. El uso de vaporizadores de diferente tecnología, ofrecen en la actualidad una buena alternativa para mejorar la práctica de la anestesia general que se emplea en todo el país de manera rutinaria; sin embargo la perfusión intravenosa de agentes anestésicos es en la actualidad una buena alternativa de manejo y consideramos que deben llevarse a cabo más estudios que permitan demostrar que la Anestesiología está en evolución continua asociada a tecnología y farmacología de punta que permita optimizar los recursos materiales con los que se labora en cada hospital, sin demeritar la calidad que se ofrezca al paciente que requiere atención por parte del anestesiólogo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Campagna JA, *Mechanisms of Actions of Inhaled Anesthetics*. *N Engl J Med* 2003; 348:2110-2124.
- 2.- White P, *Clinical Uses of Intravenous Anesthetic and Analgesic Infusions*. *Anesth Analg* 1989; 68:161-171.
- 3.- Martínez-Oliva C. *Variaciones Interindividuales en el Metabolismo de Fármacos: Analgésicos Opiáceos*, *Rev Soc Esp Dolor* 2000 7; 97:101
- 4.- Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR: *Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs*. *Anesthesiology* 1992; 76:334-41.
- 5.- Steven L. Shafer, M.D., John R. Varvel, M.D.: *Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics, and Rational Opioid Selection*; *Anesthesiology*, 74:53-63, 1991
- 6.- Muñoz-Cuevas JH. *Propofol: Ayer y Hoy*. *Rev Med de Anestesiología*. Vol. 28 Número 3 Julio-Septiembre 2005 pp 148-158
- 7.- Egan TD. *Ramifentanyl versus Alfentanyl: Comparative Pharmacokinetics*. *Anesthesiology* 1994; 81, A 373.
- 8.- Glass, Peter S. A. MB, ChB, FFA(SA); Gan, Tong J. MB, BS, FRCA, FFARCSI; Howell, Scott MD . *A Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl* . *Anesthesia & Analgesia: Volume 89(4S) Supplement October 1999 p 7*
- 9.- Hartmut Biirckle, MD*, Stuart Dunbar, MDt, and Hugo Van Aken, MD, PhD. *Remifentanyl: A Novel, Short-Acting, mu-Opioid*. *Anesth Analg* 1996;83:646-51.
- 10.- Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. *The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers*. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-92.
- 11.- Albartin A. *Effects of Two Target-controlled Concentrations (1 and 3 ng/ml) of Remifentanyl on MAC Bar of Sevofluorane*. *Anesthesiology* 2004; 100:255-259
- 12.- De Castro V. *Target-controlled Infusion for Remifentanyl in Vascular Patients Improves Hemodynamics and Decreases Remifentanyl Requirement*. *Anesth Analg* 2003; 96: 33-38
- 13.- Shafer S. *Pharmacokinetics of Fentanyl Administered by Computer-Controller Infusión Pump* *Anesthesiology* 1990, 73: 1091-1102.
- 14.- Glass P. *Pharmacokinetic Model – Driven of Fentanyl: Assesment of Accuracy*. *Anesthesiology* 1990, 73; 1082 – 1090.

- 15.- Avram M. *Using Front-end Kinetics to Optimize Target-Controlled Drug Infusions.* *Anesthesiology* 2003; 99: 1078-1086.
- 16.- Fragen R. *Is an Infusión Pump necessary to Safely Administer Remifentanyl?* *Anesth Analg* 2000; 90, 3 : 713-716.
- 17.- Egan T. *Target- Controlled Drug Delivery.* *Anesthesiology* 2003, 99: 1214- 19.
- 18.- Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease.* *Anesthesiology* 1996; 84: 812-20.
- 19.- Shlugman D, Dufore S, Dershwitz M, et al. *Respiratory effects of remifentanil in subjects with severe renal impairment compared to matched controls [abstract].* *Anesthesiology* 1994;81:A1417.
- 20.- Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, et al. *Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery.* *Anesthesiology* 1993; 79: 893-903.
- 21.- Carl Rosow, M..D., Ph.D. *Remifentanil: A Unique Opioid Analgesic.* *Anesthesiology*; 79:875-876, 1993
- 22.- Mark Dershwitz, MD, PhD*, Gail I. Randel, Mm, Carl E. Rosow, MD, PhD*, Robert J. Fragen, MDt, et. al., *Initial Clinical Experience with Remifentanil, a New Opioid Metabolized by Esterases.* *Anesth Analg* 1995;81:619-23.
- 23.- Kapila A, *Measured Context-Sensitive Half Times of Remifentanyl an Fentanyl.* *Anesthesiology* 1995; 83: 968-975
- 24.- Kern S. *Opioid- Hypnotic Synergy.* *Anesthesiology* 2004; 100: 1373 - 81.
- 25.- Yarmush J. *A Comparison of Ramifentanyl and Morphine Sulfate for Acute Postoperative Analgesia After Total Intravenous Anesthesia with Remifentanil and Propofol.* *Anesthesiology* 1997; 87: 235-243
- 26.- Muñoz HR *Effect of Timing of Morphine Administration during Remifentanil- based Anaesthesia on Esarly Recovery from Anaesthesia and Postoperative Pain.* *Br j Anesth* 2002; Vol 88, No 6: 814-818
- 27.- Bruno Guignard, Carole Coste, H el ene Costes, et al. *Supplementing Desflurane-Remifentanil Anesthesia with Small-Dose Ketamine Reduces Perioperative Opioid Analgesic Requirements* *Anesth Analg* 2002; 95: 103-108.

- 28.- Wieskopf R. *Ketamine for Perioperative Pain Management. Anesthesiology* 2005; 102: 211-20.
- 29.- Lavand'homme P. *Intraoperative Epidural Analgesia with Ketamine provides Effective Preventive Analgesia in Patients Undergoing Major Digestive Surgery. Anesthesiology* 2005; 103: 813-820.
- 30.- Joly V. *Remifentanil-induced Postoperative Hyperalgesia and its Prevention with Small-dose Ketamine. Anesthesiology* 2005; 103: 147-155
- 31.- Shahbaz R. Arain, Renée M. Ruehlow, Toni D. Uhrich, and Thomas J. Ebert . *The Efficacy of Dexmedetomidine Versus Morphine for Postoperative Analgesia After Major Inpatient Surgery Anesth Analg* 2004;98:153-8
- 32.- *British Journal of Anaesthesia* 1998;81:365-368 *Rev. Soc. Esp. Del Dolor* 2001;8:422-427.
- 33.- Steinlechner B. *Postoperative Analgesia with Remifentanil in Patients Undergoing Cardiac Surgery. Anesth Analg* 2005; 100: 1230-1235.
- 34.- Stefan Schraag, MD, Ulrich Mohl, MD, Martin Hirsch, BSct, Erhard Stolberg, MD, and Michael Georgieff, MD, PhD. *Recovery from Opioid Anesthesia: The Clinical Implication of Context-Sensitive Half-Times. Anesth Analg* 1998;86:184-90.
- 35.- Youngs EJ, Shafer SL. *Pharmacokinetic parameters relevant to recovery from opioids. Anesthesiology* 1994;81:833-42.
- 36.- Kazama T. *Reduction by Fentanyl of the Cp50 Values of Propofol and Hemodynamic Responses to Various Noxious Stimuli. Anesthesiology* 1997; 87: 213-227.
- 37.- Kazama T. *The Pharmacodynamic Interaction between Propofol and Fentanyl with Respect of the Suppression of Somatic or Hemodynamic Responses to Skin Incision, Peritoneum Incision and Abdominal Wall Retraction. Anesthesiology* 1998; 89: 894-906
- 38.- Egan, Talmage D. MD; Huizinga, Bernou MD; Gupta, Samir K. PhD; *Remifentanil Pharmacokinetics in Obese versus Lean Patients; Anesthesiology: Volume 89(3) September 1998 pp 562-573*
- 39.- Bouillon, Thomas MD; Shafer, Steven L. MD. *Does Size Matter? Anesthesiology: Volume 89(3) September 1998 pp 557-560*
- 40.-Minto, Charles. *Response surface model for anesthetic drugs interactions. Anesthesiology* 2000; 92, 1603-16.

41.-Bouillon, Thomas MD; Bruhn Jürgen; *Pharmacodynamic Interaction Between Propofol and Remifentanyl Regarding Hypnosis, Tolerance of Laryngoscopy, Biespectral Index, and Electroencephalographic Approximate Entropy. Anestheiology 2004: 100:1353-72.*

42.-Minto, Charles F. MB, ChB; Schnider, Thomas W. MD; Shafer, Steven L. MD. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl: II. Model Application: Anesthesiology: Volume 86(1) January 1997 pp 24-33.*