



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA.

“ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EN EL PACIENTE INFECTADO”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. OMAR GARCÍA NÁJERA.

ASESOR:

DRA. PAULINA GONZALEZ NAVARRO.

MEXICO, D.F.

JULIO 2012



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. E. Francisco Javier Yáñez Cortes.

Jefe del Servicio de Anestesiología
Profesor Titular de la especialidad de Anestesiología
Hospital General de México, O.D.

Dra. Paulina González Navarro

Médico Anestesióloga adscrita al Servicio de Anestesiología
Profesora Adjunta de la especialidad de Anestesiología
Hospital General de México, O.D.

Contenido	Página
1. Resumen.....	1
2. Desarrollo del proyecto.....	2
Antecedentes.....	2
Sepsis.....	2
Bases Farmacocinéticas.....	4
Alteraciones farmacocinéticas en el paciente portador de sepsis.....	7
Bases Farmacodinámicas.....	9
Inductores en sepsis.....	10
Propofol.....	10
Etomidato.....	12
Ketamina.....	13
Opioides en sepsis.....	14
Fentanilo.....	17
Sufentanilo.....	19
Remifentanilo.....	20
Morfina.....	22
Anestésicos Locales.....	23
Dexmedetomidina y Clonidina.....	24
Justificación.....	25
Objetivo General.....	25
Objetivos Específicos.....	26

Metodología.....	26
Tipo y diseño del estudio.....	26
Análisis estadístico.....	26
Relevancia y expectativas.....	26
Resultados.....	26
Referencias bibliográficas.....	33

RESUMEN ESTRUCTURADO.

En la actualidad el creciente interés en el mundo y en nuestro país por la Anestesia Total Intravenosa ha resultado debido a la disponibilidad de mejores fármacos anestésicos, asociado a una mejor comprensión del comportamiento de estos dentro del organismo. Sin embargo, esta técnica ha sido considerada en México como una alternativa de manejo laboriosa, complicada, difícil de entender; quizá por la falta de experiencia en la práctica de la técnica misma o por la falta de comprensión de la farmacología de los agentes anestésicos utilizados. Además, si a lo anterior se suman morbilidades asociadas que presente el paciente, resulta aún más difícil el manejo, como lo es en el paciente infectado, quien cursa con diversas alteraciones que modifican el comportamiento de los fármacos. Dicha técnica anestésica es una alternativa confiable para este tipo de pacientes; sin embargo, se debe tener un sustento científico firme sobre el arsenal de fármacos a utilizar, así como las modificaciones que se esperan en el paciente infectado. El objetivo de este proyecto fue conocer la frecuencia con la que se usó la Anestesia Total Intravenosa en el paciente infectado en un periodo de tiempo comprendido del 1° de Enero del 2009 al 31 de Octubre del 2010, los datos fueron obtenidos del reporte estadístico del Quirófano del servicio de Infectología del Hospital General de México.

Resultados: En el quirófano de Infectología se atendieron a un total de 1,052 pacientes, de los cuales 753 del sexo masculino y 299 del sexo femenino, con edad promedio 44 ± 4 años, los diagnósticos quirúrgicos más frecuentes fueron sepsis abdominal y fistulas ano-rectales (fistulas ano-rectales en un 25.6%, Sepsis de diferentes orígenes en 24.3%, Enfermedad hemorroidal en 12.4%, Infección de tejidos blandos en 7.6% y abscesos en diferentes sitios en el 6.1%). La técnica de Anestesia Total Intravenosa se uso en el 25.57% de todos los casos, la anestesia regional en un 56.08% y la anestesia general balanceada en el 16.82%. En general los pacientes infectados manejados con opioides para analgesia quirúrgica fueron 456 (fentanilo 295, sufentanilo 108, remifentanilo 53) y para analgesia postoperatoria con morfina 557 pacientes.

Palabras clave: Anestesia Total Intravenosa, Sepsis.

DESARROLLO DEL PROYECTO.

Antecedentes.

Sepsis.

La sepsis es uno de los principales problemas de salud que afecta a millones de personas en todo el mundo cada año, ocasionando la muerte en uno de cada cuatro pacientes que la padecen y al igual que en los pacientes con trauma, infarto agudo del miocardio y eventos vasculares cerebrales, la terapia oportuna influye radicalmente en su desenlace. Con la finalidad de unificar los conceptos relacionados con la sepsis, en 1992 Bone y col. Estandarizaron dichos conceptos, quienes definen a la infección como el fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria ante la presencia de microorganismos o la invasión de un tejido normalmente estéril por esos organismos. El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica es considerado como una respuesta inflamatoria a una variedad de agresiones clínicas, manifestada por dos o más de los siguientes: temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C, frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos por minuto, Frecuencia Respiratoria Mayor a 20 por minuto o Presión Arterial de CO₂ menor a 32mmHg, Leucocitosis mayor a 12,000 menor a 4,000 o más de 10% de bandas, y cuando presenta un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica con un foco de Infección toma el nombre de Sepsis. En la sepsis grave se agrega la disfunción Orgánica, hipoperfusión tisular o hipotensión. La sepsis incluye un estado procoagulante, Proinflamatorio y Antifibrinolítico. Es importante diferenciar claramente entre la hipotensión inducida por sepsis y el choque séptico propiamente, a pesar de que en ambas situaciones existe hipotensión, en el choque séptico la misma persiste a pesar de una adecuada reanimación hídrica haciéndose necesaria la administración de Vasopresores. (1)

Como se menciona en un inicio, la terapia oportuna en este tipo de padecimientos influye de manera importante en la sobrevida del paciente, motivo por el cual se señalan en las Guías “Sobreviviendo a la Sepsis 2008” las metas a cumplir en las primeras 6 horas, mismas que lograron disminuir a 28 días la tasa de mortalidad y son: Presión Venosa Central de 8 a 12 mmHg y en aquellos pacientes que se encuentren bajo ventilación mecánica, con aumento de la presión intrabdominal o disfunción diastólica de 12 a 15mmHg, el segundo parámetro es mantener una Presión Arterial Media Mayor o igual a 65mmHg, un gasto urinario mayor o igual a 0.5ml/kg/hr y una Saturación venosa central mayor a 70% o mayor al 65% para la saturación venosa mixta, estas dos últimas son consideradas como equivalentes. Un parámetro útil de la mejoría intravascular obtenida con la reanimación con líquidos es el descenso de la frecuencia cardiaca, a pesar de que la causa de la taquicardia en los pacientes sépticos es multifactorial. Otro aspecto interesante en este tipo de pacientes es asegurar un transporte de oxígeno adecuado, para lo cual se recomienda mantener un hematocrito no menor a 30 y si a pesar de todas las medidas mencionadas

hasta el momento no se logra una Saturación Venosa de Oxígeno del 70% se recomienda la perfusión de dobutamina. (1)

La secuencia de fenómenos que conducen a la sepsis probablemente comience con la bacteriemia. La situación mejor estudiada tanto en sistemas experimentales como en los seres humanos es la enfermedad sistémica por bacterias gram negativas. En la membrana externa de las bacterias gram negativas se encuentra el LPS o endotoxina, que interactúa con el sistema reticuloendotelial al igual como lo hacen las exotoxinas estafilocócicas, los glucolípidos de las micobacterias provocando así el estado séptico. (2, 3, 4)

El lípido A es una porción constante de la endotoxina, la cual es responsable de disparar la respuesta del huésped frente a infecciones por gérmenes gram negativos. Cuando la endotoxina invade el torrente circulatorio se une a una variedad de proteínas destacando una especial afinidad por la proteína ligante de lipopolisacáridos. Este complejo LPS – LPB entra en contacto con el monocito a nivel sanguíneo o con el macrófago a nivel tisular produciendo la activación celular. (5)

El FNT alfa y la IL 1 determinan la fisiopatología del estado séptico a través sus efectos sobre la regulación de la temperatura, la resistencia y la permeabilidad vasculares, la función cardíaca y el estado inotrópico del corazón. Todos estos procesos patogénicos pueden desarrollarse en ausencia de una endotoxina inductora, como ocurre en el caso del shock séptico por gram positivos o después de eliminar la endotoxina de la circulación. Esta observación sustenta que el concepto que postula que los mediadores esenciales de los numerosos efectos de la sepsis serían las citoquinas y no las endotoxinas. Muchos de los efectos de las citoquinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, las prostaglandinas, los eicosanoides, el factor activador plaquetario y los derivados de la lipooxigenasa. (6)

Este tipo de pacientes tienen hallazgos consistentes con inmunosupresión, incluyendo pérdida de la hipersensibilidad retardada, incapacidad para eliminar la infección y una predisposición para desarrollar infecciones nosocomiales, debido a que inicialmente se caracteriza por un aumento de mediadores inflamatorios, pero cuando la sepsis se hace persistente se produce un cambio dirigido hacia un estado de inmunosupresión. La inmunosupresión que marca la segunda fase del estado séptico se da a través de diferentes mecanismos, el primero a mencionar es el cambio a citoquinas antiinflamatorias, en este mecanismo las células T activadas están programadas para secretar citoquinas con dos funciones diferentes y antagónicas, las células T helper tipo 1 secretan citoquinas proinflamatorias como el FNT- α y Interleucina 1B y las células T helper tipo 2 secretan citoquinas antiinflamatorias como la Interleucina 1 y 10, en los pacientes con sepsis. Un mecanismo más a mencionar es el estado caracterizado por la ausencia de respuesta contra el antígeno. Por último el efecto inmunosupresor de las células apoptóticas a nivel

inmunitario, epitelial y endotelial, además la apoptosis de linfocitos circulantes y tisulares contribuye también a la inmunosupresión. (7)

Bases Farmacocinéticas.

Antes de comenzar a hablar sobre las bases farmacocinéticas, es importante conocer que el estado anestésico es un sinergismo, refiriéndonos a que mediante el uso de fármacos con diferentes mecanismos de acción vamos a lograr un mismo fin, que es el estado anestésico, teniendo diferentes componentes, como la hipnosis, amnesia, relajación muscular, analgesia y la estabilidad autonómica y cada uno de estos con sus funciones específicas dentro del estado anestésico, mencionando además que el incrementar uno, no va a suplir las funciones de otro de ellos; sin embargo, en el caso del paciente con sepsis por su fisiopatología del dolor estaría más indicada una técnica de anestesia basada en analgesia, además de que los analgésicos opioides son más cardioestables que el resto de los agentes anestésicos empleados. La administración de todo fármaco implica el conocer los procesos a los cuales es sometido dicho fármaco en su paso a través del organismo, incluyendo las características de absorción, distribución, metabolismo y eliminación, lo cual en su conjunto recibe el nombre de Farmacocinética. **Absorción:** Para poder alcanzar la concentración terapéutica de un fármaco en su sitio de acción, este debe atravesar las membranas de las células de diferentes compartimentos mediante mecanismos activos o pasivos. En la práctica de la medicina la mayoría de fármacos usados se administran por vía oral, sin embargo en anestesiología la vía de administración más usada es la intravenosa, con la cual la absorción es anulada (y por ende la biodisponibilidad del fármaco es del 100%) puesto que el fármaco es depositado directamente en el torrente circulatorio. **Distribución:** El parámetro farmacocinético básico para describir la distribución de fármacos es el volumen aparente de distribución, el cual no necesariamente se refiere a un compartimento identificable del cuerpo, es simplemente el tamaño de un compartimento necesario para considerar la cantidad total del medicamento en el cuerpo si estuviese distribuido en él a la misma concentración que se halla en el plasma. La distribución del fármaco administrado depende en gran medida del flujo sanguíneo y las propiedades fisicoquímicas del fármaco, tales como el coeficiente de solubilidad octanol/agua y la unión a proteínas. **Metabolismo:** El principal órgano involucrado en el metabolismo de fármacos es el hígado, sin embargo también tiene lugar en el intestino, plasma, mucosa gástrica, pulmón u otros órganos y dependiendo del grado de funcionamiento de cada uno de estos será el tiempo que tarde en metabolizarse cada uno de los fármacos usados. **Eliminación:** Ya sea directamente o después de la biotransformación, las drogas son eliminadas del organismo en la orina o la bilis, aunque pequeñas cantidades también pueden ser eliminadas por la saliva, el sudor o la leche. Las moléculas pequeñas se excretan principalmente en la orina y las moléculas de peso molecular mayor a 400 daltons son preferentemente eliminados por la bilis. (8)

Después de la administración de un fármaco por vía intravenosa, la concentración plasmática comienza a aumentar en una velocidad variable dependiendo del fármaco que se trate para posteriormente sufrir dos fases simultáneas, una de ellas es la fase de distribución y otra de eliminación, mismas que hacen que la concentración en plasma descienda, sin embargo, cada fármaco tiene un sitio específico de acción denominado sitio efector y la concentración del fármaco en este sitio efector aumenta de forma gradual mientras la concentración plasmática comienza a disminuir, hasta llegar a una fase de equilibrio entre la concentración plasmática y la concentración en sitio efector, fenómeno conocido como vida media K_{e0} . Cada fármaco va a tener una vida media K_{e0} diferente y representa el tiempo que tarda en alcanzar su máximo efecto terapéutico después de la administración del fármaco. El incrementar la dosis de un fármaco no hace que la vida media k_{e0} sea menor, sin embargo la posibilidad de tener efectos secundarios es mayor. (8)

<i>Fármaco</i>	<i>K_{e0} (Minutos/Litro)</i>	<i>$T_{1/2} K_{e0}$ (Minutos)</i>
Tiopental	0.57	1.2
Etomidato	0.47	1.5
Propofol	0.23	2.9
Midazolam	0.17	4.0
Fentanil	0.14	3.6
Sufentanil	0.11	5.8
Remifentanil	0.57	1.2

El rango de concentración plasmática en el que vamos a tener los efectos deseados sin presentar efectos adversos se conoce como ventana terapéutica, cada fármaco tiene un rango de concentración plasmática específica, misma que es usada para obtener las dosis de cada uno de ellos, por mencionar algún ejemplo en el caso del fentanilo las dosis señaladas se extienden de 3 a 5 mcg/kg, sin embargo con esta dosis resulta difícil decidir a ciencia cierta a que pacientes les corresponde 3 y a quienes 5 mcg/kg, motivo por el cual actualmente para decidir la dosis de un determinado fármaco para nuestro paciente, debemos conocer que concentración plasmática queremos alcanzar y para ello es importante conocer las características farmacocinéticas del fármaco a usar y de igual forma conocer minuciosamente las características de nuestro paciente. (8)

En 1989 el Dr. Paul White nos explica claramente la forma de determinar la dosis de un fármaco específico basado en las características antes mencionadas, con la finalidad de otorgar la dosis correcta a nuestro paciente disminuyendo así el riesgo de sobredosificación. Sin embargo resulta importante conocer algunos conceptos que son de utilidad para poder realizar dichos cálculos, para ello las dos constantes farmacocinéticas más importantes para describir las características de un fármaco son el volumen de distribución y el aclaramiento. El aclaramiento representa la capacidad del cuerpo para eliminar la droga de la sangre o plasma. Cuando los fármacos se administran en dosis única por vía intravenosa, la disminución en la concentración plasmática será el resultado de la distribución y de la eliminación. Si consideramos el cuerpo humano como un compartimento único, la concentración plasmática será igual a la dosis de carga dividida por el volumen de distribución, sin embargo la concentración del medicamento no permanece constante y la desaparición ocurre de forma exponencial. La mayoría de los medicamentos no siguen una cinética simple monoexponencial y la disminución de su concentración plasmática es la suma de una serie de diferentes ecuaciones exponenciales, por lo cual la mayoría de los anestésicos se describen por modelos de dos o tres compartimentos. Para poder obtener la dosis de bolo necesaria para un paciente de un fármaco específico, es necesario conocer la concentración plasmática que queremos alcanzar y multiplicarla por el volumen de distribución de dicho fármaco, dicho de otra forma: (9)

$$DC = C_p \text{ (mcg/ml)} \times V_d \text{ (ml/kg)}$$

Ejemplo: la ventana terapéutica del propofol se extiende desde 1 a 10mcg/ml, con un volumen de distribución de 300ml/kg, si deseo alcanzar una concentración plasmática de 5mcg/ml la fórmula es:

$$DC = 5\text{mcg/ml} \times 300\text{ml/kg} = 1,500 \text{ mcg/kg}$$

El resultado anterior es una dosis de 1.5mg/kg como dosis de propofol para alcanzar una concentración plasmática de 5mcg/ml.

Toda dosis de bolo debe ir seguida de una dosis de mantenimiento, este hecho ofrece diferentes ventajas sobre el uso de bolos repetidos, dado que con este último la concentración plasmática del fármaco es muy variable, aumenta después de la administración del bolo y posteriormente declina simulando “picos y valles”, no así con el uso de perfusiones en donde se calcula la dosis de bolo inicial y posteriormente se calcula la velocidad de perfusión para mantener determinada concentración plasmática.

Para poder calcular la dosis de mantenimiento es necesario multiplicar la concentración plasmática que queremos alcanzar por el aclaramiento del fármaco:

$$DM = C_p \text{ (mcg/ml)} \times Cl \text{ (ml/kg/min)}$$

En el ejemplo anterior de propofol si queremos conservar la concentración plasmática de 5mcg/ml la formula es:

$$DM = 5\text{mcg/ml} \times 30\text{ml/kg/min} = 150 \text{ mcg/kg/min.}$$

El administrar una dosis de bolo o dosis de carga inicial y posteriormente una dosis de mantenimiento nos ayuda a alcanzar dicha concentración de forma rápida, dado que si solo iniciamos la perfusión sin administrar la dosis de carga, el tiempo en alcanzar la concentración plasmática deseada será mucho mayor. En el momento en que se interrumpe la perfusión, la concentración plasmática comienza a disminuir a velocidades variables dependiendo del fármaco usado y del tiempo de duración de la perfusión, sin embargo existen parámetros establecidos para saber el tiempo en que tarda en disminuir al 50% la concentración plasmática una vez que la perfusión se ha interrumpido y a esto se le llama vida media sensible al contexto. La vida media sensible al contexto va a variar en cada uno de los fármacos y además dependiendo del tiempo, existen algunos fármacos que su acumulación es demasiado como el fentanilo, en el cual la vida media sensible al contexto será más prolongada a mayor duración de la perfusión, no sucede lo mismo con el uso de Remifentanilo que es un fármaco que no se acumula y que independiente de la duración de la perfusión su eliminación no se ve afectada. Un punto importante que debemos conocer es que la vida media sensible al contexto solo indica el tiempo en que va a tardar en disminuir al 50% la concentración plasmática, más no refleja el tiempo real que tarda en despertar nuestro paciente, lo cual va a depender de otros factores agregados. (9)

Alteraciones farmacocinéticas en el paciente portador de Sepsis.

El Hígado es la principal vía para la eliminación de una amplia gama de fármacos. En pacientes con función hepática deteriorada como ocurre en la sepsis, puede dar lugar a alteraciones significativas en la farmacocinética. Con la finalidad de entender el impacto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de un fármaco en particular, se han medido diversas sustancias endógenas tales como bilirrubinas pigmentos biliares, albumina, etc. Sin embargo no han demostrado ser generalmente útiles y las pruebas de funcionamiento hepático por lo general no se correlacionan de forma satisfactoria con ciertos parámetros, como los cambios histopatológicos que ocurren en el hígado y se asocian a disminución del flujo sanguíneo hepático y una reducción en el número y en la actividad de los hepatocitos. Las manifestaciones clínicas tales como varices, edema y ascitis también pueden contribuir a alteraciones en el comportamiento farmacocinético de muchos fármacos. El deterioro en la producción de albúmina (con los consecuentes cambios en la composición corporal como son edema y ascitis) puede aumentar la fracción libre del fármaco y por lo tanto mayores efectos del mismo, de igual manera debido al daño hepatocelular, el metabolismo y la eliminación de fármacos de baja extracción puede verse

afectada. Los cambios cardiovasculares que se van a presentar en la sepsis van a repercutir de igual forma, teniendo como consecuencia final una disminución del flujo sanguíneo hepático con retención de líquidos. Además de las alteraciones hepáticas que se han mencionado anteriormente, no debemos olvidar que el flujo sanguíneo interviene de forma importante en la velocidad del aclaramiento, dado que ante la presencia de hipotensión persistente, aun con una función hepática adecuada, el aclaramiento de los fármacos con metabolismo hepático puede verse afectada. En pacientes sépticos que desarrollan falla respiratoria implican alteraciones en el equilibrio ácido base (con las alteraciones ya mencionadas) alteraciones en la membrana alveolo capilar y consecuentemente hipoxia que puede tener efectos significativos a nivel enzimático dando lugar a disminución de la biotransformación. En el Shock séptico inicialmente se va a traducir como una insuficiencia renal aguda prerrenal, misma que a su vez conduce a fracaso renal. Esta última también puede influir en la distribución de las drogas, niveles de albúmina, retención de líquidos, volumen de distribución. De igual forma la acidosis metabólica, con la que cursan los pacientes con falla renal, puede esperarse que afecte la distribución de medicamentos debido a que para los fármacos que son ácidos débiles, una disminución del pH se traduce en un aumento de la fracción no ionizada, que teóricamente puede mejorar la distribución de drogas, mientras que para los fármacos que son bases débiles puede ocurrir lo contrario. Las nuevas reducciones en el flujo sanguíneo que resulta a partir de insuficiencia cardiovascular puede comprometer la perfusión renal como parte de la homeostasis, dando lugar a disminución del filtrado glomerular y una reducción en el aclaramiento renal del fármaco. La insuficiencia renal por lo tanto, puede resultar en mayores concentraciones de metabolitos activos de algunos fármacos como la morfina.

Por último, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tiene un efecto generalizado sobre el endotelio que conduce a aumento en la permeabilidad capilar que puede resultar en la acumulación de líquidos en el espacio intersticial. Este fenómeno de tercer espacio puede alterar la distribución de medicamentos, especialmente en aquellos con volumen de distribución pequeño. (8)

En conclusión, los cambios que se pueden presentar en la farmacocinética del paciente infectado son menor volumen de distribución, menor unión a proteínas con la consecuente mayor fracción libre del fármaco y con la alteración en la distribución de líquidos, aclaramiento reducido, con metabolismo y eliminación alterada, aumento de la fracción no ionizada en los pacientes con acidosis, finalmente con todo lo anterior se va a traducir en el paciente que los fármacos tienen una vida media mayor con un tiempo de recuperación prolongado.

Bases Farmacodinámicas.

Cuando un fármaco es administrado por cualquier vía tendrá diversos efectos en el organismo, mismos que son estudiados por la farmacodinamia. Dicho de otra forma, la farmacodinamia se encarga del estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos dentro del organismo; hay un número de formas en las que estos efectos se suelen dar ya sea como resultado de una interacción fisicoquímica o como resultado de la inhibición de una enzima, sin embargo muchos medicamentos interactúan con receptores endógenos específicos. Los receptores son proteínas especializadas que contienen lugares estereoespecíficos que se unen a moléculas de señalización específicas con lo que intervienen en el control del comportamiento celular; la mayor parte de los receptores están inmersos en la membrana celular, pero algunos como el receptor de esteroides se encuentran inmersos en la membrana nuclear. La interacción entre un receptor y un ligando modifica la función de las células, de tal manera que la señal molecular es traducida, es decir, convertida en un mensaje celular. La respuesta del receptor a la fijación del ligando es un cambio de conformación que inicia una cascada de procesos bioquímicos, que modifica el comportamiento de la célula y desencadena una señal transmembrana. (10)

La mayoría de las interacciones fármaco receptor son reversibles, lo que implica que el producto químico responsable para esta asociación también debe ser reversible. La evolución clásica del modelo de ocupación clasifica a los fármacos como agonistas, sin embargo no todos ocasionan un estímulo máximo ante el receptor y derivado de ello a aquellos fármacos que no pueden desencadenar una respuesta máxima asociada con la actividad agonista se conocen como agonistas parciales. Los fármacos que pueden inhibir la respuesta a los receptores agonistas se conocen como antagonistas o inhibidores, mismos que pueden ser reversibles o irreversibles dependiendo de si el inhibidor unido al receptor es temporal o permanente, dentro de los antagonistas reversibles los hay de dos tipos: competitivos y no competitivos, los primeros compiten con el fármaco por el receptor, mientras que en el segundo interfiere con los eventos responsables de la respuesta en un lugar distante de la unión. (11)

Es importante mencionar que absolutamente todos los agentes anestésicos tienen efectos favorables y/o desfavorables sobre la respuesta inmune, este efecto está relacionado a dosis altas y tiempo de administración prolongado del fármaco lo cual es un punto importante para el manejo del paciente infectado.

Fármacos Inductores en sepsis.

Los inductores son el grupo de fármacos que se encuentran en mayor controversia para su uso en el paciente séptico, derivado de los efectos que estos ocasionan, el más común de todos; la hipotensión, algunos otros como la insuficiencia suprarrenal o la taquicardia. En el mecanismo de acción de los inductores se encuentra el receptor GABA, el cual es el neurotransmisor con funciones inhibitorias más importante del Sistema Nervioso Central, a excepción de la ketamina que actúa a nivel de receptor NMDA. Dentro de los principales inductores que se encuentran en la actualidad se encuentran los siguientes: (12)

Propofol

El propofol es en la actualidad el inductor más usado, pertenece al grupo de los alquifenoles, tiene un pH de 7 y con la finalidad de retrasar el crecimiento bacteriano se le agrega edetato disódico, su gran liposolubilidad le confiere buena capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, tiene una rápida acción y eliminación, con un mínimo efecto residual, su metabolismo es principalmente hepático mediante conjugación con glucuronido y sulfato. Su mecanismo de acción se debe principalmente a la estimulación del receptor GABA A, sin embargo existen estudios que han demostrado que también parte de sus efectos de inmovilidad se encuentran en la médula espinal. Su uso en pacientes pediátricos es bastante aceptado, como inductor para sedaciones la incidencia de efectos adversos es bastante baja y dentro de los principales que han sido reportados se encuentran hipotensión, bradicardia, desaturación y apnea, con la consecuente necesidad de ventilación asistida, mismos que se encuentran relacionados con la dosis utilizada. En pacientes ancianos es un fármaco seguro si se tiene en consideración que en este grupo de edad existe pérdida de neuronas colinérgicas, motivo por el cual es necesario disminuir las dosis de dicho fármaco. (14) A pesar de ser un fármaco seguro debemos tomar en consideración los cambios que existen en los diferentes grupos de pacientes, mismos que se van a ver reflejados en la intensidad del efecto y el tiempo de eliminación. (13) (14)

Además, el propofol tiene un efecto antiemético demostrado, el cual es debido a que disminuye los niveles de serotonina en el área postrema, mismo que es una ventaja importante sobre el uso de halogenados, sin embargo la administración de propofol es sumamente dolorosa, motivo por el cual se han establecido diversas estrategias para evitarlo siendo la más aceptada la administración previa de un anestésico local. (15)

Dentro de sus principales efectos a nivel respiratorio se encuentran apnea, la cual depende de la dosis, velocidad de administración y medicación concomitante, el inicio de dicha apnea, suele precederse de una disminución del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria. En los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica el propofol induce bronco dilatación aunque ésta no es muy marcada. A nivel cardiovascular es un

depresor relacionado con la dosis, su principal efecto es la disminución de la presión arterial, misma que se relaciona con disminución del volumen de eyección y por ende del gasto cardiaco. (16)

Dentro de los parámetros farmacocinéticos del propofol se encuentra que tiene una unión a proteínas del 94%, un volumen de distribución de 300ml/kg con un aclaramiento de 30ml/kg/min, lo cual traduce un fármaco de eliminación rápida en comparación al resto de los inductores, motivo por el cual es el inductor con mejores características para manejo en perfusiones. El rango de concentración plasmática del propofol se encuentra entre 1 y 10mcg/ml dependiendo de los efectos clínicos para los que se está administrando, mencionando que la ventilación espontánea se inicia con concentraciones de 2mcg/ml y el despertar se suele producir alrededor de 1.5mcg/ml. El propofol ha sido un fármaco que algunos autores lo contraindican en el paciente portador de sepsis, por la hipotensión que ocasiona y aunado a ello la bradicardia y la disminución del gasto cardiaco; sin embargo es importante mencionar que estos son efectos relacionados con la dosis administrada, motivo por el cual la practica en el Hospital General de México de la técnica de Anestesia Total Intravenosa se basa en la analgesia para consumir el mínimo necesario de hipnóticos y afectar en menor grado el estado cardiovascular. En el paciente senil portador de sepsis además de las consideraciones mencionadas anteriormente, debemos de tomar en cuenta que la concentración plasmática diana debe ser mucho menor en comparación con un paciente sano. Por ejemplo, generalmente la dosis de propofol se ha estandarizado a 2mg/kg para todos los pacientes, lo cual es un gran error, con esta dosis alcanzamos una concentración plasmática de 7mcg/ml y si recordamos que la ventana terapéutica del propofol se extiende desde 1 a 10mcg/ml, con esta dosis en el paciente con sepsis es de esperarse que se presente una hipotensión marcada con todas las consecuencias que esta conlleva. (17)

El propofol en nuestra experiencia es una buena opción en el paciente portador de sepsis, siempre que la dosis sea calculada en base a la concentración plasmática que queremos alcanzar; generalmente mantenemos un rango de 3 a 4 mcg/ml (dejando a un lado la dosis estandarizada de 2mg/kg para todos los pacientes). En el estudio de Gao et al. Refiere que la concentración efectiva 95% (EC95) de propofol en el sitio efector (administración por sistema TCI o Target- Controlled Infusion) hasta el inicio de la pérdida de la consciencia fue de 3.7 mcg/ml, mientras que en el plasma la concentración de propofol fue de 4.9 mcg/ml con valores de índice biespectral, estado de entropía y reacción de entropía f de 42, 37 y 44 respectivamente cuando los pacientes perdieron la consciencia. Otra razón por la que consideramos una buena opción es porque todos estos pacientes requieren de dos o más aseos quirúrgicos en corto tiempo y los efectos de este fármaco a esta dosis son mínimos en comparación con los halogenados. La concentración efectiva 95% (EC95) de propofol en el sitio efector (administración por sistema TCI) hasta el inicio de la pérdida de la consciencia fue de 3.7 mcg/ml mientras que en el plasma la concentración de propofol

fue de 4.9 mcg/ml; los valores de índice biespectral, estado de entropía y reacción de entropía fueron de 42, 37 y 44 respectivamente cuando los pacientes perdieron la consciencia. (18)

Algo que debemos siempre tener en mente relacionado con la inducción en el paciente con sepsis, es evaluar cómo se encuentra nuestro paciente antes de la inducción, dado que posiblemente necesite ser reanimado previamente mediante la administración de líquidos o tal vez la colocación de un catéter venoso central y la administración de un inotrópico o vasopresor, situaciones que de no tomarse en cuenta repercuten notablemente en la hemodinamia del paciente después de la inducción. Por último, uno de los efectos que resultan interesantes del propofol es referente a los efectos que este ocasiona sobre la respuesta inmune, en donde se ha comprobado que los receptores Cys-loop se encuentran presentes en estas células (células inmunes) y el GABA A puede activar estos receptores, lo que resulta de la apertura de un canal de cloro selectivo y nos da como resultado final la alteración de los monocitos y por lo tanto un riesgo de infección mayor. Lo anterior explica porque la administración crónica de propofol puede aumentar el riesgo de infección en pacientes críticos, sin embargo, este efecto se encuentra en relación con la dosis administrada y el tiempo de exposición. In Vitro el Propofol (6 mcg/ml) reduce la quimiotaxis y fagocitosis de neutrófilos y macrófagos 50%, por efecto anti-oxidante. Suprime expresión de FNT α , IL-1 β e IL-6. Induce apoptosis de linfocitos (10-20mg/Kg/hr), duran hasta 48 horas. En la Anestesia General Balanceada inicia la respuesta 15 minutos después de la Inducción y perdura 3-11 días, los halogenados disminuyen la proliferación de Linfocitos Th y función de las células NK. (19, 20, 21)

Aunque en general el propofol se considera un agente seguro se ha reportado el “síndrome relacionado a infusión de propofol” cuyo primer caso se reporto en 1992 en la UCI de pediatría, quien desarrollo acidosis metabólica con bradiarritmia y falla miocárdica progresiva resultando en muerte con dosis alta de propofol >83 mcg/Kg/min por > 48 horas. (22)

Etomidato:

Es un fármaco que fue sintetizado en 1964 y se introdujo en la práctica clínica en 1972, dentro de sus características con las que fue presentado inicialmente se mencionaban la estabilidad hemodinámica, falta de liberación de histamina, protección cerebral, supresión limitada de la ventilación, y características farmacocinéticas que permiten una recuperación rápida. Sin embargo, en 1983 Ledingham y Watt preliminarmente informo de un aumento en las muertes relacionadas con la infusión de Etomidato en pacientes poli traumatizados admitidos en la UCI. Dentro de sus principales efectos conocidos en la actualidad se encuentran la inhibición reversible dependiente de la dosis de la enzima 11 β –hidroxilasa,

con la consecuente disminución en la producción de esteroides, misma que puede llegar fácilmente a insuficiencia suprarrenal. (23)

Existen diversos estudios que han intentado esclarecer si en realidad es seguro el uso de Etomidato en pacientes críticos; sin embargo, en su estudio Cuthbertson refiere que el uso de un bolo dentro de las 72 horas posteriores a su administración fue asociado no solamente a disminución de la función adrenal sino también al incremento de la incidencia de respuesta inadecuada a corticotropina y aumento significativo de la mortalidad. Por lo tanto la administración de hidrocortisona al paciente críticamente enfermo no revierte la supresión adrenal del etomidato, **derivado de lo anterior el etomidato está contraindicado en pacientes con sepsis. (24, 25, 26, 27, 28, 29)**

Ketamina:

La Ketamina es un fármaco que se comenzó a usar en 1970, la forma de actuar ha sido descrita en muchas bibliografías como anestesia disociativa, debido a que los enfermos anestesiados con ketamina pueden mantener los ojos abiertos y algunos de los reflejos, tales como el reflejo corneal, tusígeno y de deglución, sin que estos se consideren protectores. Es metabolizada por las enzimas microsomales hepáticas, la principal vía es la N-demetilación para formar norketamina (metabolito que cuenta con una actividad del 20 al 30 %), misma que posteriormente será hidroxilada para formar hidroxinorketamina. (30)

La ketamina además de ser usada como inductor, es un fármaco de suma importancia para el control del dolor en el perioperatorio a dosis subanestésicas (0.15mcg/kg), al antagonizar los receptores N Metil D Aspartato, motivo por el cual actualmente es considerado un fármaco especial en el paciente crítico. (31, 32, 33)

La ketamina también se ha usado con muy buenos resultados como sedante y analgésico en padecimientos que han desarrollado tolerancia a opioides por uso continuo, como sucede en los pacientes quemados, quienes presentan una evolución prolongada y dolorosa. La ketamina tiene una función muy importante en este tipo de padecimientos debido a que con pequeñas dosis disminuye los requerimientos y los efectos secundarios de los opioides, es importante mencionar que diversos ensayos han demostrado que la analgesia producida por la ketamina sola no es equivalente a la producida por los opioides. (34, 35, 36)

El reconocimiento de sus acciones en los receptores NMDA es de elevado interés clínico. El receptor NMDA es un receptor ionotrópico que es activado por el Glutamato, el neurotransmisor excitador más abundante del SNC, requiere glicina como co – agonista obligatorio y es inhibido por el magnesio de una manera dependiente de voltaje. Los estímulos dolorosos activan los receptores NMDA y ocasionan hiperexcitabilidad de las neuronas de la raíz dorsal, esto induce a la sensibilización y memoria del dolor. La

ketamina es un antagonista competitivo de los receptores NMDA que va a impedir la sensibilización central causada por la estimulación de la nocicepción periférica. (37, 38)

Los opioides cuando se usan solos en grandes dosis por un periodo prolongado pueden inducir tolerancia, que puede conducir a aumento del dolor posquirúrgico. La ketamina por bloqueo de estos receptores NMDA puede prevenir el desarrollo de tolerancia. (39, 40)

En nuestra práctica clínica en el Hospital General de México, la ketamina en el estado séptico tiene uso exclusivo como adyuvante de la analgesia y como antihiperalgésico en aquellos pacientes que requieren de aseos quirúrgicos más de 3 veces por semana para disminuir riesgo de tolerancia e hiperalgesia inducida por opioides, la administramos en infusión con bolo inicial de Cp de 0.15 mcg/ml (o sea 150mcg/Kg) y dosis de mantenimiento con Cp 0.15 – 0.3 mcg/ml (o sea 2.7 – 5.4 mcg/Kg/min), sin cambios cardiovasculares significativos clínicamente.

Opioides en sepsis.

Inicialmente la base de la anestesia general era la inconsciencia y la inmovilidad ocasionada por la administración de diversos anestésicos, sin embargo en la actualidad un punto fundamental para poder llevar a cabo un procedimiento anestésico de forma adecuada es el control del dolor perioperatorio, por lo cual actualmente el acto anestésico debe tener de base la analgesia con solamente el nivel necesario de hipnosis (41, 42)

El dolor desencadenado por el trauma quirúrgico es una de las peores experiencias en el paciente crítico, el cual causa una respuesta endocrina que incrementada la secreción de cortisol, catecolaminas y otras hormonas de estrés, con la consecuente taquicardia, hipertensión, disminución del flujo sanguíneo regional, alteraciones de la respuesta inmune, hiperglucemia, lipólisis y balance nitrogenado negativo, todo esto juega un papel muy importante en la morbi mortalidad en el periodo posoperatorio. (43) De igual forma el uso de fármacos para el control del dolor antes de iniciar el estímulo quirúrgico, se ha denominado analgesia multimodal preventiva, con resultados favorables para el paciente. Cabe mencionar que la mayoría de los pacientes portadores de sepsis no reciben un manejo adecuado del dolor durante su estancia hospitalaria, de tal manera que cursan con estados de hiperalgesia desencadenada por sensibilización central a través de dos mecanismos, el primero por células inmunes (activación de macrófagos en sistema nervioso central o microglia) y el segundo por sensibilización de fibras nociceptivas en el sitio del daño. En el caso del paciente portador del virus de la inmunodeficiencia humana pueden desencadenar dolor de tipo central ocasionado por presencia del virus en el líquido cerebro espinal y activación de la microglia. El control adecuado del dolor durante el periodo perioperatorio reduce la sensibilización central debido en parte, a la disminución de citocinas proinflamatorias, las cuales son los principales mediadores de los síntomas de la

enfermedad, por lo que su disminución puede contribuir a disminuir el dolor posoperatorio y por ende a desarrollar dolor crónico. (44, 45, 46)

La sensibilización periférica va a producir una agresión tisular directa (acto quirúrgico) que va a mediar una reacción inflamatoria, la cual produce una excitación simpática, reacciones que a su vez van a desencadenar la liberación de sustancias algógenas tales como las prostaglandinas, bradiquininas, histamina, leucotrienos, péptidos, noradrenalina, que van provocar el descenso del umbral de los nociceptores. La sensibilización periférica está estrechamente ligada al desencadenamiento de la cascada del ácido araquidónico. La sensibilización central se debe a diversos factores como el aumento de la excitabilidad de neuronas del asta posterior de la médula, capaces de desencadenar una actividad simpática refleja, la estimulación de centros medulares de control respiratorio y circulatorio, la estimulación de centros hipotalámicos, los cuales van a generar respuestas neuroendocrinas capaces de mantener y aumentar la respuesta de estrés quirúrgico. Estas modificaciones llevan a la aparición del estado de hiperalgesia primaria (aumento de las respuestas a los estímulos nociceptivos y no nociceptivos, traduciéndose en un dolor patológico) encontrado no sólo a nivel de la lesión tisular generada por el acto quirúrgico, sino también a nivel de los tejidos adyacentes no lesionados. (47)

Opioides y Respuesta Inmune: Los fármacos que más han sido estudiados son el fentanil y la morfina, su efecto a altas dosis es inmunosupresor y anti-inflamatorio. La Morfina (>40mg) y el Fentanilo (1mg) bloquean la respuesta inmune celular por disminución del FNT α y liberación de Sustancia "p", suprimen la migración de células inmunes a la sangre e inhibe la quimiotaxis y fagocitosis de macrófagos. Efecto anti-inflamatorio atenúa FNT α , IL-1, IL-6. ; suprime células NK, inducen apoptosis de linfocitos y macrófagos Disminuye expresión c-fos. Favorece la translocación bacteriana. Existen diversos fármacos que se pueden usar para el control del dolor, de los cuales los opioides constituyen la piedra angular del manejo anestésico. Los derivados del opio han sido la base del tratamiento del dolor agudo por más de dos milenios, se han sintetizado diversos opioides con diferentes características fisicoquímicas y parámetros farmacocinéticos (vida media, aclaramiento, volumen de distribución), motivo por el cual cada uno de ellos con preferencias a ser usado en algún tipo específico de pacientes. En el paciente séptico existen diversos cambios farmacocinéticos que deben tomarse en cuenta para la selección del fármaco a usar, mismos que se van a ver reflejados en una vida media mayor del fármaco con un tiempo de recuperación prolongado. (48, 49)

En 1973 Candance Pert quien usaba la morfina radioactiva para evaluar la ubicación del sitio de acción, encontró que la morfina se unía a aéreas muy específicas del cerebro, mismas que fueron conocidas como receptores de la morfina. Dado que los ratones no tendrían una necesidad de un receptor para un alcaloide externo, este hallazgo desencadenó una búsqueda de la molécula de forma endógena que sería un estímulo para el receptor, lo cual culminó en el descubrimiento de las endorfinas o morfina endógenas de John Hughes

y Hans Kosterlitz en 1975, desde entonces una gran variedad de estos receptores han sido identificados. (50)

El opio se refiere a una mezcla de los alcaloides de la semilla de amapola, los opiáceos son alcaloides naturales como la morfina o la codeína y es el término utilizado ampliamente para describir todos los compuestos que actúan en los receptores opioides, el término narcótico (del griego estupor) se utiliza para describir los medicamentos para el sueño, actualmente es un término que se encuentra en desuso. Las endorfinas, péptidos opioides endógenos, se dividen en tres tipos que tienen un origen en genes totalmente distintos y no son derivadas unas de las otras: encefalinas, dimorfinas y beta endorfinas, los dos primeros se producen a nivel de la sinapsis, con lo cual su efecto es breve, por los mecanismos de recaptación e inhibición a nivel sináptico, por lo tanto la analgesia que se obtiene con la liberación de encefalinas y dimorfinas no es más allá de 3 minutos. En cambio la beta endorfina se produce en la hipófisis y como la mayoría de las hormonas y sustancias sintetizadas por la hipófisis llegan al torrente circulatorio, se distribuyen y llegan a los distintos receptores, por lo tanto el periodo de acción es mucho más largo, se inactivan muy lentamente y dan un periodo de analgesia de alrededor de 30 minutos. Los receptores opioides son de diversos tipos, dentro de los cuales el principal es el receptor μ mismo que se encuentra principalmente en el tronco cerebral y el tálamo medial, es el responsable de la analgesia supra espinal, depresión respiratoria, euforia, sedación, disminución de la motilidad gastrointestinal y la dependencia física, incluyen dos subtipos μ_1 y μ_2 , los primeros relacionados a la analgesia y la euforia y los μ_2 relacionados con la depresión respiratoria, dependencia, anorexia y sedación. Los receptores Kappa (κ) se encuentran a nivel del sistema límbico y otras estructuras como el tronco encefálico y medula espinal y son responsables de la analgesia espinal, sedación, disnea, dependencia, disforia y depresión respiratoria. Los receptores delta (δ) no han sido estudiados de forma completa, ellos pueden ser responsables de los efectos disforicos y psicomiméticos. Los receptores sigma (σ) son responsables de los efectos psicomiméticos, disforia y estrés, sin embargo no son considerados receptores opioides, sino más bien sitios de destino de la fenciclidina. Los receptores opioides son miembros de la familia de receptores acoplados a proteína G, los cuales consisten en siete dominios hidrofóbicos que atraviesan una bicapa lipídica de la membrana celular. Una vez que el receptor es activado, se libera una porción de la proteína G que difunde dentro de la membrana hasta que alcanza su objetivo, ya sea una enzima o un canal de iones, inhibiendo los canales de calcio dependientes de voltaje, activan corrientes de Potasio, disminuyendo los niveles de AMPc y con ello el bloqueo de la liberación de neurotransmisores del dolor tales como Glutamato, sustancia P y calcitonina, dando como resultado la analgesia. Los opioides según su actividad sobre sus receptores se han clasificados en agonistas y antagonistas, sin embargo hacemos énfasis en los opioides usados en quirófano que son agonistas puros. Dentro de las complicaciones que se pueden presentar con el uso de opioides, la más temida es la depresión respiratoria, sin embargo su incidencia es muy baja y se encuentra en relación con el tipo de opioide usado, la dosis

administrada y el tiempo de uso, siendo más frecuente que se presente con el uso de morfina y fentanilo por la eliminación más lenta y los metabolitos activos que estos presentan. Otros posibles efectos adversos del uso de opioides son la presencia de arritmias, alergias, constipación, tos, interacciones farmacológicas y retención urinaria. (51, 52)

Fentanilo.

El fentanilo es un opioide sintético agonista relacionado con las fenilpiperidinas sintetizado en los años 1950 y 1960 en un esfuerzo para producir analgésicos opioides con una mayor actividad analgésica y menos efectos adversos en comparación con la morfina o la Meperidina. (53)

Es un analgésico opioide de 75 a 125 veces más potente que la morfina, sin duda el más popular de los opioides utilizados durante la anestesia, atraviesa la barrera hematoencefálica muy rápidamente y se redistribuye rápidamente hacia otros tejidos, con lo cual a dosis bajas su acción es relativamente breve. Produce depresión respiratoria dosis dependiente principalmente por un efecto depresor directo sobre el centro de la ventilación en el sistema nervioso central, en ausencia de hipo ventilación disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal, de igual forma puede ocasionar náuseas y vómitos por estimulación directa de la zona del gatillo de los quimiorreceptores en el piso del cuarto ventrículo y por aumento de las secreciones gastrointestinales y enlentecimiento del tránsito gastrointestinal. (54)

El fentanilo no provoca liberación de histamina incluso en grandes dosis, por lo tanto la hipotensión secundaria por dilatación de los vasos de capacitancia es improbable. La bradicardia es más marcada con el fentanilo que con morfina y puede llevar a disminución de la presión arterial y el gasto cardíaco dependiente de la dosis. (55)

Existen numerosos estudios que demuestran que dosis elevadas de opioides, administradas como el principal anestésico, consiguen estabilidad hemodinámica durante la cirugía. El fentanilo de todos los opioides es el que más estabilidad cardiovascular otorga, demostrado mediante la existencia de receptores opioides en los miocitos cardíacos, sin embargo, existen zonas claves del tronco encefálico para la integración de las respuestas cardiovasculares y el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular, dentro de las cuales se encuentran: el núcleo solitario, núcleo dorsal del vago, núcleo ambiguo y el núcleo para braquial. Los opioides modulan así mismo la respuesta al estrés por un efecto mediado por receptores en el eje hipotalámico–hipofisario-adrenal. Derivado de lo anterior el uso de fentanilo a dosis elevadas puede asociarse con una mejor respuesta cardiovascular en pacientes críticos, sin embargo existen reportes de efectos paradójicos ocasionados por los opioides, manifestados por una respuesta cardiovascular hiperdinámica, relacionado con dosis elevadas y velocidad de administración rápida. (56, 57, 58)

Para describir la evolución de la concentración plasmática suele emplearse un modelo tricompartmental, en donde los pulmones ejercen un efecto de primer paso significativo y captan de forma transitoria alrededor de un 75% de la dosis administrada, aproximadamente el 80% del fentanilo se une a proteínas plasmáticas y una cantidad considerable es captada por los hematíes (alrededor del 40%). El coeficiente octanol agua a pH fisiológico es de 816 para el fentanilo frente a 1.4 de la morfina, lo que traduce que en fentanilo es un fármaco altamente lipofílico mientras que la morfina es hidrofílica, multiplicando este coeficiente de reparto por la fracción libre del plasma se obtiene un potencial relativo para entrar en el sistema nervioso central que es de aproximadamente 133 veces más grande que el de la morfina. El fentanilo tiene una semivida relativamente larga, en gran medida debido a su amplia distribución en los tejidos corporales (es decir un volumen de distribución aumentado), tiene alta solubilidad en lípidos y un patrón de redistribución rápida y extensa, por lo que es un agente ideal para evaluar los sistemas de administración de fármacos, por lo tanto se ha usado por vía intramuscular, intravenosa, Neuroaxial, transdérmica, Transmucosa y por inhalación. (59, 60)

Después de la administración intravenosa de un bolo de fentanilo, se distribuye rápidamente del plasma a los tejidos altamente vascularizados (corazón, riñón, cerebro) para posteriormente distribuirse hacia tejidos menos irrigados como el músculo y la grasa, el metabolismo del fentanilo es sobre todo a nivel hepático mediante N- dealkilación e hidroxilación, los metabolitos comienzan a aparecer en plasma 1.5 minutos después de la aplicación intravenosa, el principal metabolito es el norfentanilo y se puede detectar en orina hasta 48 horas después de la aplicación del fentanilo, la actividad farmacológica de este metabolito es desconocida pero se cree que es nula. (61)

El rango de concentración plasmática en el cual se puede manejar el fentanilo teniendo el efecto deseado sin presentar efectos adversos (ventana terapéutica) se encuentra entre 2 y 35 ng/ml, misma que va a depender de la intensidad del estímulo doloroso y de las características del paciente principalmente la edad, talla, peso y diversas condiciones que pueden modificar el comportamiento del fármaco como lo son los niveles de proteínas, dado que a menor nivel de proteínas vamos a tener como consecuencia mayor fracción libre del fármaco y por ende un efecto mayor al deseado. Estimar los cambios que se han presentado en el volumen de distribución, dado que el edema y ascitis aumentan la cantidad de líquido en el espacio intersticial, sin embargo el espacio intravascular generalmente se encuentra reducido por el daño endotelial con el que cursan este tipo de pacientes, ante lo cual la dosis del fármaco debe ser disminuida. Además, se debe conocer el posible daño a otros órganos como son hígado y riñón, dado que el aclaramiento del fármaco puede verse alterado. No existe una concentración plasmática estándar para el uso de fentanilo en el paciente con sepsis, dado que lo que nos va a indicar la dosis ideal son el conjunto de características y parámetros de nuestro paciente, sin embargo cada fármaco tiene un determinado tiempo que se debe dejar transcurrir después de la administración intravenosa

(vida media K_{e0}) y este se refiere al tiempo en el cual la concentración del fármaco en el sitio de efecto va a ser el 50% a la concentración en plasma y para el caso del fentanilo es de 3.6 minutos, que es el tiempo mínimo que debemos dejar transcurrir para tener el efecto deseado. La vida media sensible al contexto del fentanilo se incrementa de forma importante después de la primer hora de perfusión, de 25 minutos para la primer hora hasta 105 minutos para la tercer hora, parámetro que si el paciente se encuentra bajo ventilación mecánica no representa mayor problema, pero si es un paciente que no lo está debe ser considerado este parámetro. El aclaramiento es de 13ml/kg/min con un volumen de distribución de 600ml/kg, características que lo hacen un fármaco con un perfil farmacocinético poco ideal para perfusiones, dado que con el paso del tiempo tiende a acumularse de una forma exponencial, además dada su vida media de eliminación prolongada es difícil modificar rápidamente las concentraciones plasmáticas del mismo. (62, 63)

Sufentanilo.

El sufentanilo es de 5 a 10 veces más potente que el fentanilo, es más liposoluble (1745) y posee un menor volumen de distribución, circunstancias que explican su mayor potencia. Su eficacia es semejante y su vida media de excreción es menor, teniendo un mayor índice terapéutico. (64)

La depresión respiratoria es paralela a la acción analgésica, la concentración plasmática y en el sitio de efecto declina más rápidamente por debajo del umbral debido a la redistribución hacia los tejidos periféricos menos irrigados y finalmente al tejido graso. (65)

La velocidad de administración influye en la llegada de los fármacos al sistema nervioso central, por ello la dosis calculada debe ser administrada lentamente, dado que la probabilidad de apnea es proporcional a la magnitud de la dosis. (66)

Sus propiedades farmacocinéticas se ajustan a un modelo tricompartmental, el pK del sufentanilo a pH fisiológico es idéntico al de la morfina (8.0) por lo que solo hay una pequeña parte en forma no ionizada (20%), su unión a proteínas plasmáticas es muy elevada (93%), las principales vías metabólicas del sufentanilo son la N-dealquilación o la O-demetilación oxidativa y el principal metabolito lo constituye la N-fenil propanamida. El tiempo de vida media K_{e0} es de 5.6 minutos, lo cual refleja un tiempo de espera mayor en relación al fentanilo, sin embargo otorga condiciones favorables para realizar intubación incluso sin necesidad de usar bloqueantes neuromusculares. (67)

La ventana terapéutica se extiende desde 200pg a 2 ng/ml, al igual que con el resto de fármacos, no existe una concentración plasmática estándar para el paciente séptico dado que diversos factores deben tomarse en cuenta antes de decidir a qué concentración

plasmática llevar a ese paciente. El volumen de distribución es pequeño (100ml/kg) con un aclaramiento similar al del fentanilo (11ml/kg/ min), es un fármaco que se acumula en menor proporción en relación a fentanilo y debido a las características con las que cuenta, una de las ventajas al usar este opioide es que otorga una adecuada analgesia posoperatoria aun a concentraciones plasmáticas bajas. (68, 69)

En nuestra práctica clínica en el Hospital General de México dependiendo del estado cardiovascular del paciente, de la tolerancia a opioides y por el tiempo quirúrgico menor a una hora en la mayoría de los casos administramos bolo único con un rango de concentración plasmática de 0.0025 a 0.01 mcg/ml o sea 0.25 a 1 mcg/Kg, si la cirugía se prolonga más de una hora reiniciamos con un bolo de rescate de 0.25mcg/Kg de peso ideal y continuamos con infusión a dosis respuesta del paciente con un rango de 0.002 a 0.010 mcg/Kg/min en caso de que el paciente lo requiera el paciente por manipulación quirúrgica mayor administramos otros bolos de rescate de 0.25mcg/kg de peso ideal. La vida media sensible a contexto después de 1 hora de infusión es de 40 minutos y después de 2 horas de infusión es de una hora. Cuando el paciente egresa intubado se mantiene la infusión hasta su llegada a la UCIN.

Remifentanilo.

El Remifentanilo es un agonista μ con relativa unión a los receptores κ y δ , una dosis de Remifentanilo aplicada por vía intravenosa es 2 a 3 veces mayor en potencia que el fentanilo, sin embargo llega a un mismo efecto máximo, es decir tiene la misma eficacia. Su pK es de 7.07, es químicamente un derivado piperidinico, similar al resto de los fentanilos, pero incluye en su molécula un enlace éster, lo cual le permite que sea metabolizado por esterasas sanguíneas y de otros tejidos, permitiendo un extenso y rápido metabolismo, sin participación hepática. Las propiedades farmacocinéticas del Remifentanilo se ajustan a un modelo tricompartmental, tiene una vida media de distribución alfa muy corta, de aproximadamente 50 segundos y una vida de eliminación entre 3.8 a 6.3 segundos, con metabolitos activos, pero con escasa eficacia y potencia, que no contribuyen al efecto farmacológico. En sangre el Remifentanilo se metaboliza sobre todo por las enzimas que se encuentran en los eritrocitos y no sirve de sustrato a la pseudocolinesterasa, de ahí que su metabolismo no se vea alterado en la deficiencia de pseudocolinesterasa. Estas características lo hacen el opioide de elección para situaciones de urgencia en los que se requiere de un inicio de acción rápido, como lo es la secuencia de intubación rápida, donde se necesita asegurar la vía aérea ante el potencial riesgo de bronco aspiración. De igual forma por su rápida eliminación se ha usado en pacientes con probable vía aérea difícil. (70, 71)

El Remifentanil es el fármaco que posee las mejores características para su uso en pacientes críticos, la disfunción de órganos no afecta la farmacocinética del mismo. Su uso puede ser recomendable en pacientes con insuficiencia renal, disfunción hepática o función cardiovascular deficiente, debido a su perfil farmacocinético único. Remifentanil tiene un volumen de distribución pequeño una unión a proteínas de aproximadamente el 70% y se caracteriza por un aclaramiento rápido y uniforme lo que lo hace un fármaco fácil de manejar en el transanestésico, por lo que dependiendo del estímulo quirúrgico será la concentración plasmática mantenida, la cual se puede modificar fácilmente, sin embargo se debe tener en cuenta que es un fármaco que no se acumula en tejidos periféricos como músculo o grasa, independientemente de la duración de la perfusión y que una vez suspendida, será metabolizado rápidamente y se debe anticipar una analgesia posoperatoria efectiva, dado que este opioide no la otorga. Es el opioide más aceptado en la actualidad, varios autores lo recomiendan para sedación y analgesia en las unidades de cuidados intensivos, incluso en pacientes cardíacos críticamente enfermos, donde se ha encontrado favorece el destete y disminuye el tiempo de la ventilación, de igual forma se ha usado para intubaciones sin necesidad de relajante neuromuscular. Sin embargo es importante mencionar que en el caso de pacientes con importante pérdida sanguínea los niveles plasmáticos de Remifentanilo serán mayores, con un aclaramiento menor, sin embargo, debido a su rápido metabolismo, el impacto del choque hemorrágico en la disminución de la concentración de Remifentanil después de finalizar la perfusión fue mínimo. (72, 73, 74)

La ventana terapéutica del Remifentanil se extiende desde 1 hasta 20 ng/ml con un volumen de distribución pequeño (200ml/kg) y un aclaramiento rápido (40ml/kg/min), una vida media K_{e0} de 1.2 minutos y una vida de eliminación de alrededor de 3 minutos, la vida media sensible al contexto no se modifica a lo largo del tiempo debido a que es un fármaco que no se acumula, características que lo hacen un fármaco de gran utilidad en las situaciones en las que se necesite un inicio y fin del efecto rápido. (75)

En nuestra práctica clínica en el Hospital General de México no administramos bolos para la inducción, solo mantenemos ritmo de infusión de 0.16 hasta alcanzar un equivalente a la dosis de 1mcg/kg para mantener el estado cardiovascular del paciente, para el mantenimiento lo administramos dosis respuesta del paciente desde 0.004 mcg/ml o sea 0.16 a 0.5 mcg/Kg/min mientras se mantenga la estabilidad cardiovascular, para analgesia postoperatoria administramos morfina desde 50 hasta dosis máxima en algunos pacientes de 300 mcg/Kg de peso ideal.

Morfina.

La farmacocinética de la morfina es muy distinta a la de los congéneres del fentanilo, mismas que se deben, en gran medida, a que la morfina es hidrosoluble. El pK de la morfina es mayor al pH fisiológico (8.0) por lo tanto después de una aplicación intravenosa solo una pequeña fracción se encuentra no ionizada (10 a 20%). La entrada y salida del sistema nervioso de la morfina son al parecer más lentas que la de otros opioides, tiene una unión baja a proteínas de alrededor del 20 al 40%, en especial a la albumina. Su metabolismo es sobretodo mediante conjugación en el hígado, aunque el riñón desempeña una función primordial en el metabolismo extra hepático. La morfina 3 glucuronido es el principal metabolito de dicho fármaco, no se une al receptor opioide y posee escaso efecto analgésico. La morfina 6 glucuronido constituye aproximadamente el 6% de los metabolitos de la morfina, y es un agonista del receptor μ más potente que la morfina con una duración de efecto similar, motivo por el cual en pacientes con daño renal, la acumulación de morfina 6 glucuronido puede producir una mayor incidencia de efectos secundarios como la depresión respiratoria. (76)

Es un fármaco de elección para el control del dolor posoperatorio cuando ha sido usado Remifentanilo en el transanestésico, dado que este último no confiere analgesia posoperatoria, sin embargo el tiempo de vida media es de hasta 6 horas cuando es administrado por vía intravenosa, no así cuando se usa por vía peridural en el cual el efecto puede durar hasta por 24 a 36 horas. Derivado de las características antes mencionadas de la morfina, su uso por vía peridural o intratecal es bastante aceptado y es considerada como el gold Standart de los opioides espinales. Se han sugerido tres mecanismos para explicar la difusión de opioides entre el espacio epidural y la médula espinal: la difusión a través de las vellosidades aracnoideas en los manguitos de las raíces nerviosas espinales, la recaptación por las arterias radicales epidurales en su camino de irrigación medular y la difusión a través de las meninges (el único que ha podido ser comprobado experimentalmente). Los fármacos opioides diluidos en el LCR deben alcanzar el interior de la médula espinal para actuar sobre sus receptores específicos. De igual manera que sucede en el espacio epidural, el SNC contiene un grupo de micro entornos heterogéneos entre los cuales estos fármacos deben difundir para progresar hacia su lugar de acción, debido a su efecto medular, la dosis recomendada es mucho menor que la parenteral, en el orden de 3 a 5 mg al día, aunque dosis menores han conseguido un buen efecto analgésico. (76)

Características farmacocinéticas de los principales opioides usados en la actualidad.

	<i>Fentanilo</i>	<i>Sufentanilo</i>	<i>Remifentanilo</i>	<i>Morfina</i>
pK	8.4	8.0	7.1	8.0
Coefficiente de partición Octanol/agua	813	1,778	17.9	1.4
Ionización a pH 7.4 (%)	91	80	67-92	76
Unión a proteínas plasmáticas (%)	84	93	80	40
Aclaramiento (ml/kg/min)	13	11	40	15
Cp (mcg/ml)	0.002-0.035	0.0002-0.002	0.001-0.020	0.02-0.2
Vd (ml/kg)	600	100	200	300

Anestésicos Locales.

La lidocaína es un fármaco que se ha usado desde la década de los 60 con diversos fines: antiaritmico, analgésico, adyuvante en dolor neuropático y su mecanismo de acción se ha estudiado más a detalle haciendo hincapié en su función multimodal (77)

El manejo del dolor en el periodo perioperatorio se ha basado tradicionalmente en los opioides, sin embargo la lidocaína intravenosa se ha usado también para el control del dolor perioperatorio, debido a que reduce el consumo de opioides, acelera la recuperación de la función intestinal y facilita la rehabilitación después de la cirugía. (78)

Su mecanismo de acción clásico de la lidocaína sobre el bloqueo de los canales de sodio, es el responsable de los efectos que este fármaco presenta, mismos que van a depender de la concentración plasmática de lidocaína que se tengan. Además, es interesante conocer que la lidocaína tiene una actividad antimicrobiana dependiente de la concentración contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* y *Streptococcus pneumoniae*. (79)

Después de la lesión de los tejidos se desencadena una reacción inflamatoria local acompañado de mayores niveles de citoquinas proinflamatorias IL 1 beta e IL 6 así como sustancia P, que inducen a sensibilización del sistema nervioso periférico y central que conduce a la hiperalgesia. La lidocaína tiene una propiedad antiinflamatoria reflejada en la disminución de citoquinas proinflamatorias tanto *in vitro* como *in vivo*, de igual forma

estimula la secreción de la citoquina antiinflamatoria IL-1. Además se han comprobado en la actualidad los efectos antihiperalgésicos similares a los que ofrece el uso de ketamina a dosis sub-anestésicas (80, 81)

La anestesia epidural se ha comprobado que tiene efectos protectores en el paciente con sepsis, primero en el control del dolor y también atenúa el deterioro de la perfusión de órganos gastrointestinales, sin comprometer el flujo sanguíneo a órganos vitales durante la endotoxemia. (82, 83)

Lidocaína en infusión Intravenosa o Peridural:

- Tiene propiedades anti-inflamatorias, ya que en el tejido dañado previene liberación de aniones superóxido y enzimas lisosomales, disminuyen la adherencia de leucocitos. Bloquean Receptores de: PGE2 EP1, de Tromboxanos y NMDA.
- Tiene efectos Anti - trombóticos (inhibe R del ácido fosfatidico) y microvasculares y Anti- Apoptosis.
- La lidocaína 2mg/Kg IV En la ME abaten los disparos espontáneos de PA en neuronas multireceptivas y nociceptivas, además suprime la hiperexcitabilidad de estas neuronas a estímulos nocivos y no nociceptivos (suprime la hiperalgesia primaria y secundaria).

Dexmedetomidina y Clonidina

Los fármacos α_2 agonistas en nuestra práctica en paciente infectado solo los utilizamos como adyuvantes de la analgesia postoperatoria con opioides en pacientes con sepsis y estado cardiovascular estable o en aquellos pacientes que requieren de varios aseos quirúrgicos. Obviamente hay que usar estos fármacos con precaución en este rubro de pacientes por sus efectos cardiovasculares de hipotensión y bradicardia.

En nuestra experiencia en paciente crítico administramos dexmedetomidina por vía nasal a dosis de 0.25 – 1 mcg/Kg de peso ideal, la administración por esta vía resulta insípido, no emite ninguna aroma y no es irritante a su aplicación; se absorbe rápidamente a través de la mucosa nasal con una biodisponibilidad de 81.8% y su efecto terapéutico máximo es aproximadamente a los 45 a 60 minutos después de su administración, sin cambios hemodinámicos y ventilatorios significativos clínicamente, además reduce el consumo de opioides.(84)

Por vía intravenosa la administramos a dosis de 0.2 mcg/Kg/hora. En el estudio de Camarena y colaboradores observaron buena respuesta terapéutica de dexmedetomidina cuando la dosis no se excede de 0.7 mcg/Kg/hora por periodos comprendidos entre 24 a 72

horas en pacientes de terapia intensiva, es eficaz y segura al mantenerse las variables clínicas estables ni hubo efecto deletéreo sobre parámetros renales hemodinámicos ni en las dosis de vasopresores. El efecto sobre la presión arterial media y la frecuencia cardiaca, seguramente está en relación a su efecto simpaticolítico, sin embargo esto sólo se observó en las primeras 24 horas (85)

Los efectos sobre la respuesta inmune se han estudiado más en la Clonidina y que solo la utilizamos en nuestra práctica clínica en el Hospital General de México en aquel paciente que pueda recibir anestesia regional por vía peridural; sus efectos sobre la respuesta inmune son: disminuye FNT α e IL-6; actúa en R α 2 de macrófagos y células T, aumenta la expresión de citocinas anti-inflamatorias IL-10. No afecta la fagocitosis quimiotaxis y formación de superóxidos.

Justificación.

Existen diversas técnicas anestésicas que pueden ser utilizadas en el paciente portador de sepsis que va a ser sometido a un procedimiento quirúrgico, dentro de las cuales la que ofrece mejores beneficios para el paciente en la mayoría de las veces es la anestesia regional, sin embargo esta técnica anestésica no puede llevarse a cabo o se encuentra contraindicada en muchas de las ocasiones, lo que nos lleva a buscar otras alternativas, dentro de las cuales la anestesia total intravenosa es una alternativa confiable. Este proyecto se lleva a cabo debido a que no existe una estadística de este tipo de pacientes y la frecuencia con la que es usada esta técnica anestésica y las características de la misma. El manejo del paciente portador de sepsis es multidisciplinario e incluye su estancia en la unidad de cuidados intensivos, lo cual representa gastos importantes para su manejo, derivado de lo anterior, el más insignificante descuido en su manejo conlleva a afectar todos los esfuerzos realizados previamente y afectar notablemente la sobrevida del paciente. Derivado de lo anterior, el utilizar una técnica anestésica que no perturbe significativamente las condiciones del paciente se va a ver reflejada en una menor estancia hospitalaria y una disminución de la mortalidad.

Objetivo General.

Conocer la frecuencia con la que se usa la Anestesia Total Intravenosa en el paciente con Sepsis en el servicio de Infectología en el Hospital General de México

Objetivos Específicos.

- Conocer un registro demográfico de los pacientes atendidos en el quirófano del servicio de Infectología en los que se administro ATIV
- Conocer los principales diagnósticos y el tipo de procedimientos quirúrgicos a los que son sometidos los pacientes infectados.

Metodología.

Tipo y diseño del estudio.

Se trata de un estudio Retrospectivo, donde los datos fueron obtenidos de la libreta de registro de anestesia en la unidad de Infectología del Hospital General de México, durante el periodo comprendido entre en 1° de Enero del 2009 al 31 de Octubre del 2010.

Análisis estadístico.

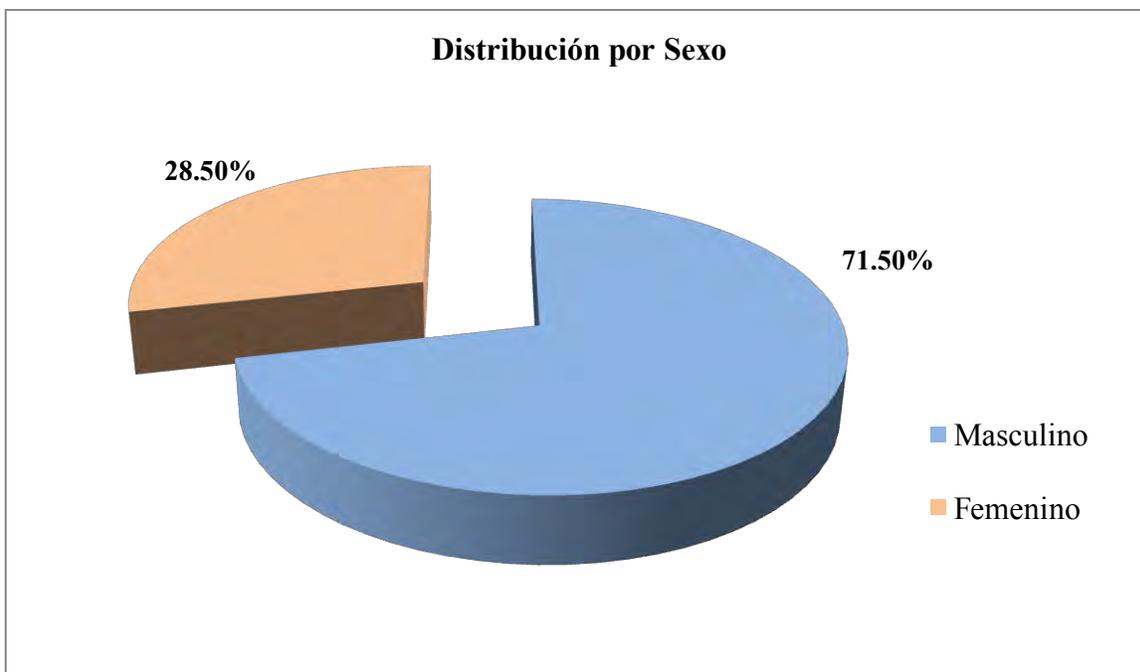
Los datos fueron evaluados con proporción, medidas de tendencia central y dispersión.

Relevancia y expectativas.

El presente proyecto de investigación inicialmente se publicara como tesis y será de utilidad para el servicio de anestesiología del Hospital General de México para futuras líneas de investigación y la publicación del resultado en algún medio de divulgación científica.

Resultados.

Los resultados de la investigación fueron los siguientes, se registraron un total de 1,052 procedimientos, de los cuales la mayor parte corresponde al sexo masculino con un total de 753 casos y 299 para el sexo femenino.

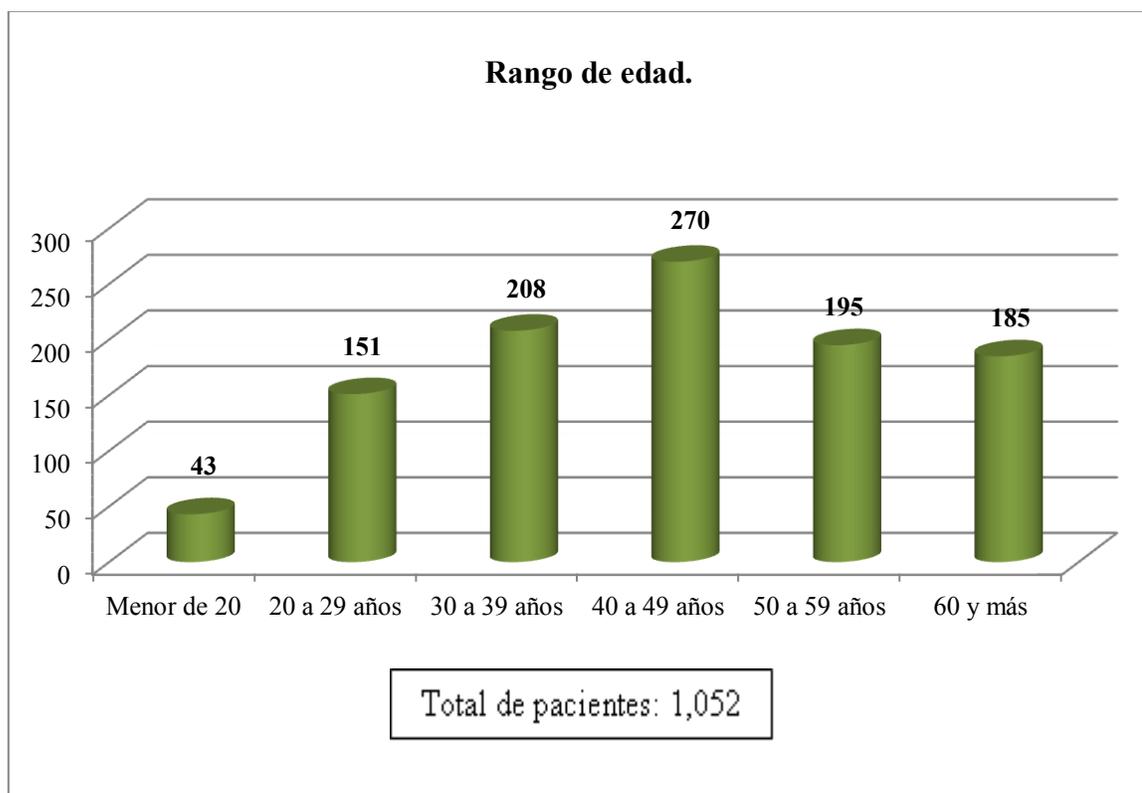


Grafica No. 1 Total de pacientes distribuidos por sexo.

Tabla No. 1 Total de pacientes distribuidos por sexo.			
Año evaluado.	Total de pacientes femeninos.	Total de pacientes masculinos.	Total por año.
2009	148	381	529
2010	151	372	523
Total por sexo	299	753	1,052

La distribución por edades se encuentra de la siguiente forma:

Tabla No. 2 Total de pacientes distribuidos por rango de edad.							
Año evaluado.	Menor de 20 a.	20-29 a.	30-39 a.	40-49 a.	50-59 a.	Mayor de 60 a	Total por año.
2009	29	63	114	133	89	101	529
2010	14	88	94	137	106	84	523
Total por rango de edad.	43	151	208	270	195	185	1,052



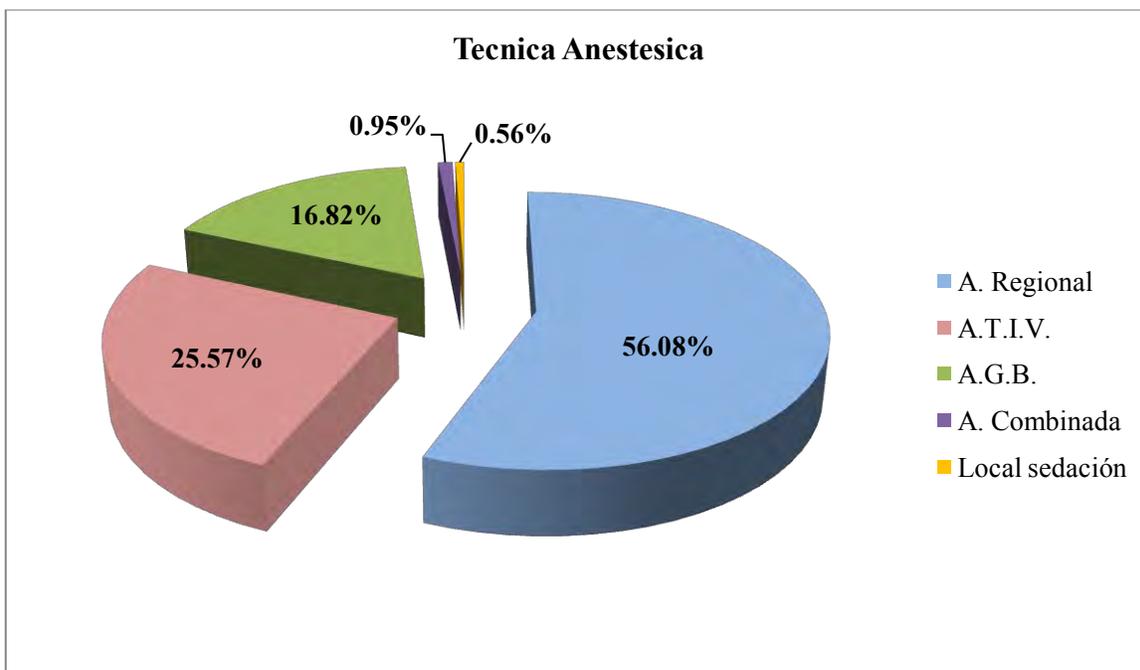
Grafica No. 2 Total de pacientes distribuidos por rango de edad.

Promedio	44.42
Mediana	44
Moda	40
Desviación Estandart	14.83
Varianza	220.08

Tabla No. 6 Principales diagnósticos de atención 2009	
Diagnostico	Total de pacientes
Sepsis de diferentes orígenes.	143
Fistula anal.	126
Enfermedad hemorroidal.	77
Condilomas	30
Abscesos de diferentes sitios.	30
Necrobiosis diabética.	22
Infección de tejidos blandos.	22
Fracturas.	14
Rechazo de material de osteosíntesis.	13
Pseudoartrosis.	9
Quistes pilonidal.	8
Lesiones.	5
Insuficiencia vascular	4
Rupturas de tendones.	3
Hallux valgus.	3
Neoplasias.	2
Síndrome compartamental.	2
Dehiscencia de herida quirúrgica.	2
Pólipo anal.	2
Escaras múltiples	2
Otros	10
Total	529

Tabla No. 7 Principales diagnósticos de atención 2010	
Diagnostico	Total de pacientes
Fistula anal.	144
Sepsis de diferentes orígenes.	113
Infección de tejidos blandos.	59
Enfermedad hemorroidal.	54
Abscesos de diferentes sitios.	35
Condilomas.	30
Necrobiosis diabética.	21
Dehiscencia de herida quirúrgica.	19
Rechazo de material de osteosíntesis.	12
Insuficiencia vascular.	9
Fracturas	7
Pseudoartrosis.	6
Neoplasias.	5
Quiste pilonidal.	4
Otros	5
Total	523

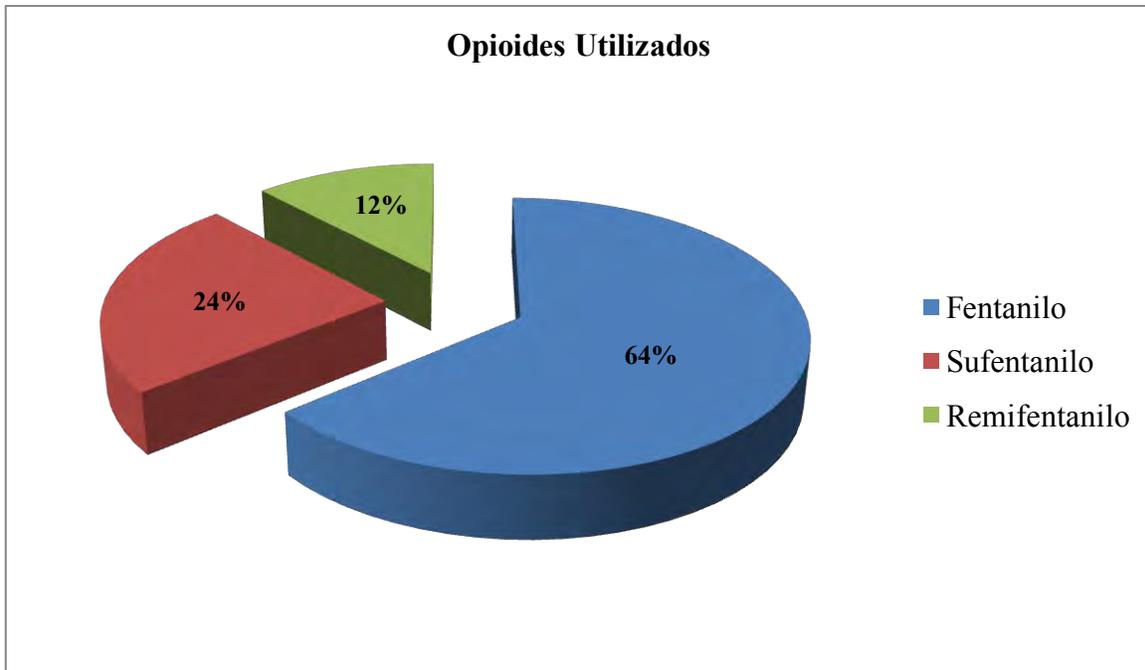
Tabla No. 3 Total de pacientes distribuidos por técnica anestésica empleada.						
Año evaluado.	A.T.I.V.	A.G.B.	A. Reg.	A. Comb.	A. Local + sedación.	Total por año.
2009	127	85	308	6	3	529
2010	142	92	282	4	3	523
Total por técnica anestésica.	269	177	590	10	6	1,052
(A.T.I.V. Anestesia Total Intravenosa) (A.G.B. Anestesia General Balanceada) (A. Reg. Anestesia Regional) (A. Comb. Anestesia Combinada = A. Reg. + A.G.B.)						



Grafica No. 3 Total de pacientes dividido por técnica anestésica empleada.

Tabla No. 4 Opioides usados en Anestesia General.				
Año evaluado.	Fentanilo	Sufentanilo	Remifentanilo	Total por año.
2009	107	58	53	218
2010	188	50	0	238
Total por opioide	295	108	53	456

Tabla No. 5 Total de pacientes que recibieron Morfina	
Año 2009	306
Año 2010	251
Total	557



Grafica No. 4 Opioides Utilizados para el manejo transanestesico.

Referencias.

1. Dellinger PR. MD; Levy MM. MD; Carle JM. MD; Bion J. MD; Parker MM. MD; Jaeschke R. MD, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008, *Crit Care Med* 2008; 36(1): 297-301.
2. Bone RC, Balk AR, Cerra BF, Dellinger PR, Fein M A, Knaus A W, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-1655.
3. Briceño I. MD, Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos, *Medicrit* 2005; 2(8):164-178
4. Ortiz Leyba C y Garnacho Montero J, Conocimientos actuales en la fisiopatología de la sepsis. *Med Intensiva*. 2005;29(3):135-41
5. Brunkhorst K, Sakr Y, Hagel S, Reinhart K: Protein C concentrations correlate with organ dysfunction and predict outcome independent of the presence of sepsis. *Anesthesiology* 2007; 107:15–23.
6. O'Brien JM Jr. MD, Ali NA MD, Aberegg SK MD, MPH, Abraham E. MD, Sepsis. *The American J. of Med*. 2007; 120: 113-115.
7. Carlet J. MD; Cohen J. MD; Calandra T. MD, PhD; Opal SM. MD; Masur H. MD, Sepsis: Time to reconsider the concept. *Crit Care Med* 2008; 36 (3): 964-966.
8. Webster NR and Galley HF, *Anaesthesia Science*. First published. University of Aberdeen, UK: Blackwell Publishing; 2006.
9. White PF, PHD, MD, Clinical Uses of Intravenous Anesthetic and Analgesic Infusions. *Anesth Analg* 1989; 68: 161-171.
10. Glen JB., Servin F. Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *British J. of Anaesth.*2009; 102 (5): 626–32.
11. Sadean MR and Glass PSA, Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in anesthesia, intensive care and pain medicine. *Anesthesiology* 2009, 22:463–468
12. Kungys G. MD, Kim JB. MD, PhD, Jinks SL. MD, Atherley RJ., BS, Antognin JF. MD. Propofol Produces Immobility via Action in the Ventral Horn of the Spinal Cord by a GABAergic Mechanism. *Anesth Analg* 2009; 108:1531–1537.
13. Lamond DW, Review article: Safety profile of propofol for paediatric procedural sedation in the emergency department. *Emerg. Med. Austr.* 2010; 22: 265–286.
14. Laalou FZ, Egard M, Guillot M, Noll E, Taglang G, Pain L. Influence of preoperative cognitive status on propofol requirement to maintain hypnosis in the elderly. *British J. of Anaesth.* 2010; 105 (3): 343-344.
15. Tramer M, Moore A and McQuay H, Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total i.v. anaesthesia with propofol. *British J. of Anaesth.*1997; 78: 256-258.
16. Gupta A, MD, FRCA, PhD, Stierer T, MD, Zuckerman R, MD, Sakima N, MD, Parker SD, MD, and Fleisher LA, MD, Comparison of Recovery Profile After Ambulatory Anesthesia with Propofol, Isoflurane, Sevoflurane and Desflurane: A Systematic Review. *Anesth Analg* 2004; 98:632-638.

17. Dedic A, Adam S, Gommers D, Van Bommel J. Propofol injection pain: is it still an issue? The effect of premedication. *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76: 720-724.
18. Gao JD, Zhao YJ, Xu CS, Zhao J, Huang YG, Wang TL, Pei L, Wang J, Yao LN, Ding Q, Tan ZM, Zhu ZR, Yue Y. Evaluation of entropy for monitoring the depth of anesthesia compared with bispectral index: a multicenter clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 2012 Apr;125(8):1389-92
19. Wheeler DW, Thompson AJ, Corletto F, Reckless J, Loke JC, Lapaque N, et al. Anaesthetic Impairment of Immune Function Is Mediated via GABA_A Receptors. *PLoS ONE* 2011; 6(2) 1-8.
20. Song HK and Jeong DC, The Effect of Propofol on Cytotoxicity and Apoptosis of Lipopolysaccharide-Treated Mononuclear Cells and Lymphocytes. *Anesth Analg* 2004; 98:1724–1728.
21. Webster NR and Galley HF, Immunomodulation in the critically ill. *British J Anaesth* 2009; 103 (1): 70–81.
22. Devlin JW. Pharmacology of Commonly Used Analgesics and Sedatives in the ICU: Benzodiazepines, Propofol, and Opioids. *Crit Care Clin* 2009; 25:551-570
23. William LJ, Jr, Should We Use Etomidate as an Induction Agent for Endotracheal Intubation in Patients with Septic Shock? : A Critical Appraisal. *Chest* 2005; 127; 1031-1036.
24. Ray DC and McKeown DW, Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock. *Crit. Care* 2007; 11 (3): 1-7.
25. Forman SA, M.D., Ph.D., Clinical and Molecular Pharmacology of Etomidate. *Anesthesiology* 2011; 114 (3): 695-701.
26. Dmello D, Taylor S, O'Brien J and Matuschak GM, Outcomes of Etomidate in Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest* 2010; 138; 1327-1330.
27. Sprung Ch L, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (2): 111- 124.
28. Kamp R and Kress JP, Etomidate, sepsis, and adrenal function: not as bad as we thought? *Critical Care* 2007; 11 (145):1-2
29. Cuthbertson BH, et al. The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009
30. Weigand MA, Schmidt H, Zhao Q, Plaschke K, Martin E, FANZCA et al. Ketamine Modulates the Stimulated Adhesion Molecule Expression on Human Neutrophils In Vitro. *Anesth Analg* 2000; 90:206–212.
31. Wang X, Huang ZG, Dergacheva O, Bouairi E, Gorini C, Stephens C, Ketamine Inhibits Inspiratory-evoked Aminobutyric Acid and Glycine Neurotransmission to Cardiac Vagal Neurons in the Nucleus Ambiguus. *Anesthesiology* 2005; 103:353–359.
32. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Ogata JI, Inoue Y, and Shigematsu A, Ketamine Suppresses Proinflammatory Cytokine Production in Human Whole Blood In Vitro. *Anesth Analg* 1999; 89:665–669.
33. Zausig YA, Busse H, Lunz D, Sinner B, Zink W and Graf BM, Cardiac effects of induction agents in the septic rat heart. *Critical Care* 2009, 13:R144 (doi: 10.1186/cc8038).
34. Hocking G and Cousins MJ, Ketamine in Chronic Pain Management: An Evidence-Based Review. *Anesth Analg* 2003; 97:1730–1739.

35. Edrich T, Friedrich AD, Eltzschig HK, Felbinger TW, Ketamine for Long-Term Sedation and Analgesia of a Burn Patient. *Anesth Analg* 2004; 99:893–895.
36. Subramaniam K, Subramaniam B, and Steinbrook RA, Ketamine as Adjuvant Analgesic to Opioids: A Quantitative and Qualitative Systematic Review. *Anesth Analg* 2004; 99:482–495.
37. Kwok RF, Lim J, Chan M, Gin T, Chiu W, Preoperative Ketamine Improves Postoperative Analgesia After Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:1044–1049.
38. Himmelseher S, Durieux ME, Ketamine for Perioperative Pain Management, *Anesthesiology* 2005; 102:211–220.
39. Kohrs R, MD y Durieux ME, Ketamina: nuevos trucos de un antiguo fármaco. *Anesth Analg* (ed esp) 1999; 1: 66-74.
40. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, et al. Improvement of Pain Treatment after Major Abdominal Surgery by Intravenous Ketamine. *Anesth Analg* 2004; 98:1413–8.
41. Neuhäuser C, Wagner B, Heckmann M, Weigand MA, Zimmer KP, Analgesia and Sedation for Painful Interventions in Children and Adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(14): 241–7.
42. Muñoz JH, Anestesia basada en Analgesia. *Rev. Mex. Anest.* 2007; 30 (1): 180-183.
43. Wilhelm W, Kreuer S. The place for short-acting opioids: special emphasis on Remifentanyl. *Critical Care* 2008, 12(3): S5 (doi:10.1186/cc6152)
44. González N, Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2005; 12: 112-118.
45. Labrada A, Analgesia multimodal preventiva: estudio comparativo. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2004; 11: 122-128.
46. Vanhorebeek I, Berghe GV, The Neuroendocrine Response to Critical Illness is a Dynamic Process. *Crit Care Clin* 2006; 22: 1 – 15.
47. Beilin B, Shavit Y, Trabekín E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al. The Effects of Postoperative Pain Management on Immune Response to Surgery. *Anesth Analg* 2003; 97:822–827.
48. Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, Grap MJ, Li D, Medina J, Pain Management Principles in the Critically III. *Chest* 2009; 135; 1075-1086.
49. Devlin JW, Roberts RJ, Pharmacology of commonly Used Analgesic and Sedatives in the ICU: Benzodiazepines, Propofol and Opioids. *Crit Care Clin* 2009; 25: 431–449.
50. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H, Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11:S133-S153
51. Villarejo M, Murillo JR, Alvarado H, Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educ Invest Clin.* 2000; 1(2): 106-137.
52. Domingues TL, Barretto MC, Vieira V. The Incidence of Postoperative Respiratory Depression in Patients Undergoing Intravenous or Epidural Analgesia with Opioids. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59: 4: 409-420.
53. Peng PW, Sandler AN, A review of the use of fentanyl analgesia in the Management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999; 90: 576-599.

54. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, Borel CO, Maktabi M, Ostapkovich O, et al. Comparison of Remifentanyl and fentanyl in patients undergoing Craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997; 86: 514-524.
55. Ahonen J, Olkkola KT, Hynynen M, Seppala T, Okavalko H, Remmerie B, Salmenpera M, Comparison of Alfentanil, fentanyl and sufentanil for total intravenous anesthesia with propofol in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *British J. Anesth.* 2000; 85 (4): 533-540.
56. Feldman PD, Parveen N, Sezen S: Cardiovascular effects of Leu-enkephalin in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res* 1996; 709:331–333.
57. Keay KA, Crowfoot LJ, Floyd NS, et al: Cardiovascular effects of microinjections of opioid agonists into the 'Depressor Region' of the ventrolateral periaqueductal gray region. *Brain Res* 1997; 762:61–71.
58. Thomson IR, Putnins CL, Friesen RM: Hyperdynamic cardiovascular responses to anesthetic induction with high dose fentanyl. *Anesth Analg* 1986; 65:91–95.
59. Yang Q, Xie DR, Jiang ZM, Ma W, Zhang YD, Bi ZF et al. Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Cancer Research* 2010, 29(67): 1-6.
60. Viscusi ER, Siccardi M, Damaraju CV, Hewitt DJ, Kershaw P, The Safety and Efficacy of Fentanyl Iontophoretic Transdermal System Compared with Morphine Intravenous Patient-Controlled Analgesia for Postoperative Pain Management: An Analysis of Pooled Data from Three Randomized, Active-Controlled Clinical Studies. *Anesth Analg* 2007; 105:1428 –36.
61. Guinard JP, Carpenter RL, Chassot PG, Epidural and Intravenous Fentanyl Produce Equivalent Effects during Major Surgery. *Anesthesiology* 1995; 82: 377-382.
62. Salomaki TE, Laitinen JO, Nuutinen LS, A Randomized Double-blind comparison of epidural versus Intravenous Fentanyl Infusion for analgesia after Thoracotomy. *Anesthesiology* 1991; 75: 790-795.
63. Tagaito Y, Isono S, Nishino T, Upper Airway Reflexes during a combination of propofol and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 1459-1466.
64. Lysakowski C, Dumont L, Pellégrini M, Clergue F and Tassonyi E, Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anesthesia, *British J. Anesth.* 2001; 86 (4): 523-527.
65. Yan Z, Jing-li D, Xin W, Jian J, Wei L, Li-ping Z, Two-stage analysis of pharmacokinetics of sufentanil administered by target-controlled infusion in Chinese patients. *Chinese Medical Journal* 2009; 122(17):1979-1984.
66. Youngs EJ, Shafer EL, Pharmacokinetic parameters relevant to Recovery from opioids. *Anesthesiology* 1994; 81: 833-842.
67. Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Moing JP, Aimé MR, Performance of Target-controlled Sufentanil Infusion in Obese Patients. *Anesthesiology* 2003; 98:65–73.
68. Cafiero T, Minno RM, Sivolella G, Iorio C, Immediate postoperative pain management in patients undergoing major abdominal surgery after remifentanyl-based anesthesia: sufentanil vs tramadol. *Minerva Anesthesiol.* 2004; 70: 661-669.

69. Chung DH, Kim NS, Lee MK, and Jo HK, The effect and optimal dose of sufentanil in reducing injection pain of microemulsion propofol. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60(2): 83-89.
70. Ruggeri L, Landoni G, Guarracino F, Scolletta S, Bignami E, Zangrillo A. Remifentanil in critically ill cardiac patients. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2011; 14 (1): 6-12.
71. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig A, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using Remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Critical Care* 2005, 9:R200-R210 (DOI 10.1186/cc3495)
72. Orbany M and Connolly LA, Rapid Sequence Induction and Intubation: Current Controversy. *Anesth Analg* 2010; 110:1318–25.
73. Gupta S, MacNeil R, Bryson G, Laryngoscopy in conscious patients with Remifentanil: how useful is an “awake look”? *Journal of Clinical Anesthesia* 2012; 24: 19–24.
74. Fotopoulou G, Theocharis S, Vasileiou I, Kouskouni E, Xanthos T, Management of the airway without the use of neuromuscular blocking agents: the use of Remifentanil. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2012; 26: 72–85.
75. Johnson KB, Kern SE, Hamber EA, McJames SW, Kohnstamm KM, Egan TD, Influence of Hemorrhagic Shock on Remifentanil. *Anesthesiology* 2001; 94:322–32.
76. Mugabure B, Echaniz E y Marín M, Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2005; 12: 33-45.
77. Michael A. Froelich, Jason L. McKeown, Mark J. Worrell, Timothy J. Ness, Intravenous Lidocaine Reduces Ischemic Pain in Healthy Volunteers. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35(3): 249–254.
78. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H, The Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine on Postoperative Pain and Immune Function. *Anesth Analg* 2009; 109:1464 –1469.
79. Schaper J, Ahmed R, Perschel FH, Schafer M, Habazettl H, Welte M, Thoracic Epidural Anesthesia Attenuates Endotoxin-induced Impairment of Gastrointestinal Organ Perfusion. *Anesthesiology* 2010; 113:126 –133.
80. Wu CL, Spencer, Liu S, Intravenous Lidocaine for Ambulatory Anesthesia: Good to Go or Not So Fast? *Anest. Analg.* 2009; 109 (6): 1718-19.
81. Lauretti GR, Mechanisms of Analgesia of Intravenous Lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol* 2008; 58 (3): 280-286.
82. McKay A, Gottschalk A, Ploppa A, Durieux ME, Groves DS, Systemic Lidocaine Decreased the Perioperative Opioid Analgesic Requirements but Failed to Reduce Discharge Time After Ambulatory Surgery. *Anesth Analg* 2009; 109:1805–1808.
83. Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, et al, Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology* 2007; 106:11–18.
84. Yuen VM, Hui TW, Yuen MK, Irwin MG. A double blind crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg* 2007;105:374-80

85. Camarena Alejo y colaboradores. Seguridad de la dexmedetomidina en infusión de más de 24 horas. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Vol. XIX, Núm. 1 /Ene-Feb 2005, pp10-14