



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

"COMPARACIÓN DE ANESTESIA GENERAL BALANCEADA VERSUS
FENTANILO Y PROPOFOL EN MODELO FARMACOCINÉTICO MÁS
DESFLURANO, GUIADOS POR BIS."

TESIS

Que para optar por el grado de:
Especialista en Anestesiología

Presenta:

Gutiérrez Sánchez David Guillermo
Tutor: Dra. Mirna Magali Delgado Carlo

ISSSTE

México, D. F. Febrero 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Votos aprobatorios del sínodo

Dr. Víctor Manuel Esquivel Rodríguez

Dr. Jean Gustav Honore Registe

Dr. Cipriano Alamilla Rodríguez

Dr. José Francisco Ojeda Valle

“Febrero” de “2015”

DERECHO DE COPIA

Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor (es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual quedará a criterio exclusivo del lector.

Todos los derechos reservados. Esta tesis está protegida por los derechos del autor.

Ninguna parte puede reproducirse, almacenarse en cualquier sistema de recuperación, o transmitirse en forma alguna y por ningún medio electrónico o mecánico incluyendo fotocopias, sin autorización previa del editor.

DECLARATORIA DE ORIGINALIDAD

“El presente trabajo no ha sido aceptado o empleado para el otorgamiento de título o grado diferente o adicional al actual. La tesis es resultado de las investigaciones del autor, excepto donde se indican las fuentes de información consultadas. El autor otorga su consentimiento a la UNAM para la reproducción del documento con el fin del intercambio bibliotecario siempre y cuando se indique la fuente”.

DEDICATORIA

A esas personas importantes que en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, que siempre estuvieron listas para brindarme toda su ayuda, ahora me toca regresar un poco de todo lo inmenso que me han otorgado a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas páginas de mi tesis.

PREFACIO

La elaboración de esta tesis ha sido posible gracias a la concesión y el apoyo para la formación del personal investigador, concedida por el Servicio de Anestesiología del Hospital ISSSTE “Gral. Ignacio Zaragoza” y el sistema proveedor de insumos para el servicio MEDICUS.

Quiero agradecer, en primer lugar, al Dr. Javier Cervantes, asesor de este trabajo de investigación, su orientación y enseñanzas en el campo de la semántica, sin el cual no pudiera haberse llevado a cabo. En segundo lugar, quiero mostrar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Mirna Magali Delgado, codirectora de esta Tesis, por su magnífica dirección y compañía a lo largo de los últimos años trabajando en la enseñanza de la Anestesiología.

En tercer lugar, es preciso agradecer a mis compañeros de departamento, el Dr. Víctor Manuel Esquivel Rodríguez, el Dr. Armando Sánchez y el Dr. Francisco Ojeda, sus consejos y observaciones. También en el plano académico, doy las gracias al Dr. Jean Honore por la excelente manera de explicar las cosas, a el Dr. Bastidas por la forma de ver la vida y a los Doctores Xicotécatl y Cipriano que más que mis adscritos me apoyaron como verdaderos amigos.

En el plano personal, no puedo olvidarme de todas aquellas personas que me han acompañado hasta la conclusión de esta tesis. Primeramente agradezco a mis padres, Mercedes y Guillermo, y a toda mi familia su incondicional apoyo, en todos los sentidos posibles; en segundo lugar, a Claudia, porque sin ella la vida carece de felicidad; y, finalmente, a mis amigos, un largo etcétera que me muestra, cada día, lo afortunado que soy: a; Rafa, Takas, Guille, Beto, Lety, Chisco, Iván, Paty, Marco, por estar a mi lado en la distancia; a la comunidad de Trio de Punch por sacar lo mejor de mí mismo; a Cesar y Leonardo por su amistad.

Espero que si alguien queda fuera de esta breve lista sepa excusarme.

A todos ellos reitero mi más sincero agradecimiento.

RESUMEN

El buscar día con día la mejor opción anestésica para cada paciente es una tarea que se lleva a cabo en todos los quirófanos del mundo, desafortunadamente esto se modificó con el paso de los años y quedamos sometidos a apegarnos; tanto a las nuevas vertientes como al entorno laboral donde nos desempeñamos. Las citas bibliográficas describen los algoritmos y guías del manejo anestésico de los distintos procedimientos quirúrgicos y las diferentes patologías y nos despliegan las posibles mejores recomendaciones, aun así terminamos eligiendo el manejo que a nuestra consideración es el más adecuado, en base al; alcance farmacológico, aspecto técnico, facilidad de insumos, contenido teórico, entre otros. En el mejor de los casos se cuenta con bombas de perfusión en varios hospitales del ISSSTE y se pueden implementar técnicas anestésicas endovenosas, por otra parte se continúa con la utilización de anestésicos inhalados y se siguen aplicando procedimientos balanceados. Se han descrito ventajas y desventajas de las técnicas anteriores en muchas revisiones y en una minoría se trata de aprovechar las ventajas en común y muy por debajo se busca la combinación de ambos manejos. Se buscara hacer uso de dos anestésicos endovenosos ampliamente conocidos como lo son propofol y desflurano más fentanilo y por definición se mostrara la comparación de dos técnicas anestésicas balanceadas con el fin de disminuir los efectos adversos, cantidad de fármaco y mejorar el estado anestésico a favor de una.

ÍNDICE GENERAL

	páginas
PORTADA	1
PÁGINA DE EVALUACIÓN	2
DERECHO DE COPIA	3
DECLARATORIA DE ORIGINALIDAD	4
DEDICATORIA	5
PREFACIO	6
RESUMEN	7
ÍNDICE GENERAL	8
INTRODUCCIÓN GENERAL	12
CAPÍTULO I “MARCO CONTEXTUAL “	14
1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	14
2 JUSTIFICACIÓN	14
3 HIPÓTESIS	14
3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO	14
3.2 HIPÓTESIS DE NEGACIÓN	15
4 OBJETIVOS	15
4.1 OBJETIVO GENERAL	15
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
CAPÍTULO II “MARCO TEÓRICO”	16
1 ANESTESIA EN EL SIGLO XXI	16
2 ANESTESIA GENERAL	17
2.1 Mecanismo de acción ¿Por qué es complejo?	17
2.2 Mecanismos de anestesia por agentes volátiles	18
2.3 Síndrome de Anestesia General	20
3 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	20
3.1 Sinergismo	23
3.2 ¿Sinergia Intraoperatoria?	26
3.3 Sinergia Opioides – Agentes volátiles	27
3.4 Sinergia Propofol – Opioides	28

3.5 Sinergismo Fentanilo – Propofol	28
3.6 Interacciones Farmacodinámicas	30
4 MODELACIÓN FARMACOCINÉTICA POR OBJETIVOS	31
4.1 Medidas de Precisión	32
4.2 Modelación del Efecto Clínico con Perfusiones Intravenosas	32
4.2.1 Modelación del Efecto	32
4.2.2 Modelación Farmacocinética	32
4.3 Simuladores de Modelos Farmacocinéticos	33
4.4 Validación del Modelo Farmacocinético	34
4.5 Predictibilidad de modelos (Propofol)	34
4.6 Modelación del Efecto en Anestesia Intravenosa	35
4.7 Modelos para determinación Interacciones Farmacológicas	35
4.7.1 Independencia de Bliss	35
4.7.2 Aditividad de Loewe	35
4.7.3 Método de efecto medio de la ley de acción de masas	35
4.7.4 Modelos de Respuesta de Superficie con parámetro de Interacción	36
5 ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA	37
5.1 Fase Farmacéutica y Farmacocinética	38
5.2 Modelo de tres compartimentos	39
5.3 Constantes de Velocidad	41
5.4 Modelos Farmacocinéticos de Minto - Schinder y Marsh.	43
5.5 Modelo de superficie	44
5.6 Esquemas de infusión manual	45
5.7 Ventajas de la Anestesia Total Intravenosa	46
5.8 Indicaciones y Usos	47
5.9 Desventajas	48
6 FARMACOLOGÍA APLICADA A LA ANESTESIOLOGÍA	48
6.1 Modelo Hipotético del Estado Anestésico Moderno	48
6.1.1 Volumen de Distribución (concentración plasmática)	49
6.1.2 Aclaramiento (concentración Sitio Efecto, Tiempo de Efecto Pico)	49
6.2 Cinética de la Inducción y de la Emersión	50
6.3 Medicamentos Características Farmacológicas	52

6.3.1 Fentanilo	52
6.3.2 Propofol	55
6.3.3 Desflurano	60
6.3.4 Vecuronio	66
6.3.5 Midazolam	68
7 MONITORIZACIÓN	69
7.1 El Electroencefalograma (EEG)	69
7.2 Índice BIS	70
7.3 Neuromonitoreo y Anestesia Total Intravenosa	71
7.3.1 Neuromonitoreo Perioperatorio	71
7.3.1.1 EEG	71
7.3.1.2 Anestesia y EEG	72
7.3.1.3 BIS	72
7.3.1.4 Potenciales Evocados	73
7.3.1.5 Mapeo Cortical	73
7.4 TRASCENDENCIA DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR EN ESCENARIOS	74
7.4.1 Problemas de la Parálisis Residual	75
7.4.2 Antagonizar o Revertir	75
7.4.3 Limitaciones de los Inhibidores de las Colinesterasas	75
7.4.4 Consideraciones al revertir en adultos mayores	76
8 OPTIMIZACIÓN DE LOS OPIOIDES EN EL PACIENTE CARDIÓPATA	76
8.1 Que nos enseñan estos perfiles hemodinámicos	78
8.2 Efecto Cardiovascular de los Hipnóticos	79
8.3 Acciones en el Sistema de Conducción	80
9 VARIABILIDAD GENÉTICA	82
9.1 Polimorfismo de enzimas del citocromo P-450	83
9.2 Variabilidad Farmacogenética Interindividual	83
9.3 Herencia Polimórfica CYP2D6	84
9.4 Escenario Clínico/Intensidad Estímulo Quirúrgico	85
10 CONSIDERACIONES QUE NO DEJAN DE SER IMPORTANTES	85
10.1 AWARENESS	85
10.2 Mecanismo de Hiperalgnesia	87

10.3 Náusea y Vómito	88
11 PAPEL DE LOS COADYUVANTES EN ANESTESIOLOGÍA	89
11.1 Lidocaína	90
12 ANALGESIA Y SEDACIÓN	90
12.1 El manejo del dolor	90
13 ANALGESIA POSTOPERATORIA POST ATIV	91
13.1 Analgesia Multimodal, Base de la Transición	92
13.2 Paracetamol y Antiinflamatorios No Esteroides	92
13.3 Recomendaciones para el paso de ATIV al Postoperatorio.	93
CAPÍTULO III “METODOLOGÍA”	94
1 METODOLOGÍA	94
CAPÍTULO IV “RESULTADOS Y EXPERIENCIAS”	97
1 RESULTADOS	97
2 DISCUSIÓN	120
CAPÍTULO V “CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS”	127
1 CONCLUSIONES	127
2 SUGERENCIAS	131
GLOSARIO	132
REFERENCIAS	134
ANEXOS	142

INTRODUCCIÓN GENERAL

La inducción anestésica, en el cual se busca la pérdida de la consciencia con el fin de iniciar un procedimiento quirúrgico, puede lograrse mediante drogas que se administran por vía intravenosa, por drogas que se administran por vía inhalada como sucede con los anestésicos volátiles, o con combinación de ambos (intravenoso más inhalado), como frecuentemente se hace.

Diversos estudios han tratado de definir la interacción entre propofol y opioides en términos de las concentraciones o velocidades de infusión óptimas para lograr una anestesia adecuada y una rápida recuperación. En contraste, algunos otros muestran la disminución dosis dependiente del MAC de los halogenados producido por los opioides, sólo unos pocos se refieren al efecto que diferentes combinaciones de anestésicos inhalatorios y opioides pudieran tener sobre objetivos clínicos tales como la recuperación anestésica y efectos adversos.

A diferencia del Anestésico inhalado en el caso del propofol, su concentración óptima para un despertar más rápido varía dependiendo del opioide con el cual es coadministrado, esto lleva a que los niveles plasmáticos de propofol van a variar a razón de los diferentes tipos de narcótico.

El concepto de Anestesia Total Intravenosa, durante la evolución de la especialidad ha pasado por diferentes fases. A principios de siglo con el descubrimiento de los barbitúricos se empezó a emplear el término anestesia endovenosa, que cayó en desuso con la llegada de los potentes halogenados. A principios de la década de los 70 se empleó el término neuroleptoanalgesia para procedimientos en que se empleaba una combinación de barbitúricos-opiáceos-neurolepticos que obtenía un estado de abolición de conciencia, analgesia y amnesia variable. La adicción de óxido nitroso conseguía una verdadera anestesia por lo que esta combinación se denominó neuroleptoanestesia. Posteriormente la anestesia combinada (halogenados más fármacos endovenosos) sustituyó las modalidades anteriores. En nuestros días se usa el término ATIV (anestesia total intravenosa) para definir aquellos procedimientos anestésicos en los que no se administran halogenados. La aparición de sevoflurano y desflurano y más recientemente la incorporación del Xenón, ha permitido la inducción y mantenimiento de la anestesia general.

La anestesia con objetivo controlado es una técnica de creciente aceptación mundial entre los anesthesiólogos. El paradigma sobre la necesidad de los recursos tecnológicos de difícil consecución o disponibilidad en muchos hospitales y clínicas del mundo para su práctica ha

sido reemplazado, en algunos casos, por la administración empírica de los medicamentos. A la fecha, disponemos de múltiples herramientas que permiten la administración de hipnóticos y opioides de manera farmacocinética a la medida de cualquier institución, sin renunciar a la posibilidad de controlar de manera precisa la administración de medicamentos orientada a alcanzar una probabilidad de no respuesta deseada, acorde con los diferentes estímulos o momentos de una intervención. Debemos situarnos hoy en día a vivenciar y hacer uso de una forma directa de la anestesia con objetivo controlado, orientada por la concentración objetivo en plasma necesaria para una probabilidad de no respuesta deseada, aplicable en cualquier escenario donde sea posible dar anestesia y prácticamente independiente de la disponibilidad de recursos tecnológicos.

En la actualidad, la disponibilidad de medicamentos como el remifentanilo y el propofol, ha creado la necesidad en los anestesiólogos de tener conceptos básicos sobre la anestesia total intravenosa. Más allá de conocer cómo se construye un modelo farmacocinético, es fundamental entender la diferencia entre administrar un medicamento de forma farmacéutica, farmacocinética o farmacodinámica.

Últimamente se ha visto que la combinación óptima de anestésicos inhalados e intravenosos más opioide no sea válida para todas las drogas de estos tipos, sin embargo, esta revisión mostrara que hasta donde se ha evidenciado todas las posibles combinaciones no han sido estudiadas. Además, mientras una combinación dada de un opioide e hipnótico puede ser óptima para un despertar y recuperación precoz de la anestesia, diferentes combinaciones pueden asociarse a diferentes incidencias de efectos adversos así, el objetivo del estudio es determinar una combinación de desflurano y propofol más fentanilo que, haciendo una adecuación de la anestesia, resultara en mejor estado anestésico, recuperación anestésica más rápida y menos incidencia de efectos adversos precoces.

MARCO CONTEXTUAL

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La anestesia general con Fentanilo en infusión, propofol TCI (target control infusión) C_E (Sitio Efecto) guiado por BIS más desflurano, resulta en estabilidad hemodinámica, menores efectos adversos y disminución de la dosis total de hipnótico en comparación con anestesia general balanceada convencional.

JUSTIFICACIÓN

Se reconoce la forma de llevar a cabo anestesia general balanceada con inducción endovenosa y mantenimiento con anestésico inhalado, por otra parte el uso de bombas de perfusión para anestesia total intravenosa, proponiendo en el presente trabajo inducción endovenosa y mantenimiento tanto con perfusión de hipnótico y opioide de forma farmacocinética, además de halogenado, buscando la adecuada interacción para llegar a los objetivos deseados. Dentro de los objetivos primarios durante el estado anestésico es mantener estabilidad hemodinámica y analgesia inmejorable. Al usar mayor tasa de opioide para garantizar analgesia, el mantenimiento de la anestesia en combinación de hipnóticos endovenoso y halogenado (desflurano) en bajas dosis, guiado por TCI y BIS, se obtendrá mejor estabilidad hemodinámica, menores efectos adversos, disminución de la dosis total del hipnótico y un ahorro de costos, por lo cual se espera se adopte esta variación de la anestesia general.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El incremento en la dosis total de fentanilo, disminución de las dosis a C_E de propofol en sistema TCI y desflurano guiado por BIS resultara en mayor estabilidad hemodinámica y menores efectos adversos para cada medicamento, en comparación con anestesia general balanceada.

HIPÓTESIS DE NEGACIÓN

El incremento en la tasa de fentanilo, propofol en sistema TCI más desflurano no mostrara diferencias en cuanto a estabilidad hemodinámica y efectos adversos para cada medicamento, en comparación con la anestesia general balanceada.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la Anestesia General Balanceada convencional Vs Anestesia General haciendo uso de fentanilo en infusión, propofol en sistema TCI más Desflurano en Colectectomías Laparoscópicas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar la estabilidad hemodinámica observando las variables (FC, PANI, SpO₂).

Reducir efectos adversos.

Comparar BIS entre ambas técnicas anestésicas.

Disminuir dosis total de hipnótico.

Identificar la analgesia posoperatoria inmediata mediante EVA.

MARCO TEÓRICO

ANESTESIA EN EL SIGLO XXI

La Anestesia actual radica mucho en las últimas formulaciones y las nuevas maneras de uso hacia las viejas drogas, muy pocas son las prohibiciones de uso que se han dado en los últimos años y en cambio se añaden al catálogo de en su mayoría coadyuvantes a favor del mantener el estado anestésico. La tendencia siempre va encaminada al control anestésico a distancia, obtener una mayor estabilidad y sin escatimar brindar la mejor anestesia con el menor consumo o requerimiento de droga posible.

Muchos optarían por el uso de Fármacos con inicio y término de acción rápidos por la comodidad que ofrecen; despertar rápido y la estabilidad hemodinámica, ejemplo propofol, remifentanilo TCI guiado por BIS, complejo rocuronio – sugamadex, Xenón, y en los últimos años cada vez se encuentran más a la mano estas formulaciones.

En México en menos del 10 % se ofrecen procedimientos a base de ATIV donde se haga el uso de los anestésicos ideales como los acabados de mencionar ya que una de las dificultades por arriba de la falta de recursos es el desconocimiento de la posología y esto ha desencadenado los diferentes esquemas y modelos farmacocinéticos hacia el resto de las drogas con las que hemos trabajado desde el inicio de la anestesia intravenosa y sumado el empleo con mayor frecuencia de coadyuvantes de la anestesia (antihiperálgicos, antinociceptores, neuromoduladores, etc.), encaminados a buscar la sinergia, disminuir los requerimientos totales, disminución de los efectos adversos y mejorar la calidad de la anestesia.

En conclusión el ofrecer la mejor anestesia a cada paciente depende de; la actitud del médico Anestesiólogo, realizar una revisión y comprensión de la farmacología básica e interacciones de drogas, eso involucra conocer el inicio y término de acción “ON – OFF”. Antes de desarrollar la mejor e ideal praxis debemos aplicar la forma anestésica que dominemos y buscar la utilidad variable hacia las formas de administración (jeringas, perfusores, TCI,), apegarnos al proceso de desarrollo mercadológico de cada población, variabilidad farmacogenética interindividual y en definitiva a mayor

experiencia clínica y evidencia médica se contaría con un mejor criterio y posiblemente mejores opciones que ofrecer en el panorama actual.¹

ANESTESIA GENERAL

Los mecanismos de como los anestésicos generales inducen la inconciencia son poco conocidos; a nivel macroscópico conocemos un número de estructuras que se afectan por los anestésicos generales. Aun así hay poco conocimiento específico de que estructuras son críticas para producir anestesia.

Conocemos como los anestésicos modulan los procesos celulares en un número de sistemas, y no sabemos cuáles modificaciones de estos sistemas son críticos. Entendemos cómo afectan los anestésicos las membranas pero desconocemos los mecanismos específicos de las proteínas de las membranas que están involucradas.²

Aun no desciframos como todas las interacciones llevadas a cabo por la gama de medicamentos que se usan producen la anestesia. Muchos estudios recientes nos hablan de que los anestésicos actúan a nivel del Sistema Nervioso Central, modificando la actividad eléctrica de las neuronas y a nivel molecular modificando las funciones de los receptores. Eso puede ocurrir por la unión de las moléculas de los anestésicos a los receptores o por modificar la función de las moléculas que integran estos receptores.³

Mecanismo de acción ¿Por qué es complejo?

Cada vez que entendemos un mecanismo de acción surgen varias interrogantes más, ya que los mecanismos de la anestesia se dan a todos niveles y tenemos una gran diversidad en las estructuras químicas de los fármacos anestésicos. Los fármacos hipnóticos; son compuestos no relacionados químicamente (ketamina, propofol, inhalados).

Aun y con toda la diversidad de mecanismos, estructuras químicas y variabilidades farmacocinéticas, afortunadamente hoy se logra un adecuado estado anestésico (parálisis, hipnosis y analgesia) con diferentes combinaciones de drogas.

Sigue la interrogante ¿Qué estructuras cerebrales están afectadas con los anestésicos generales? ¿Cuáles están involucradas con la pérdida de la conciencia?. Las proteínas involucradas en la excitabilidad neuronal las hemos dividido en receptores de canales iónicos compuerta-voltaje como el sodio, potasio y calcio, la familia de los receptores de canales iónicos compuerta-ligando y la familia acoplados a proteínas G; donde la mayoría de los anestésicos desarrollaran su función. Para solventar los sitios de acción se han propuestos algunas teorías.⁴

Teoría de proteínas (receptor) basada en el que la potencia de los agentes anestésicos se correlaciona con la capacidad para inhibir la actividad de enzimas de proteínas solubles. Propone al receptor GABA_A como el objetivo potencial de los agentes anestésicos.

Teoría de lípidos basada en el hecho de que la acción de los anestésicos esta correlacionada con los coeficientes aceite/gas. Y su potencia se relacionara con el grado de liposolubilidad.

Otras teorías, unión a receptores basada en que los anestésicos se unen a la porción hidrofóbica de los receptores de membrana.⁴

Mecanismos de anestesia por agentes volátiles.

Se ha propuesto la acción sobre las membranas, de los fármacos lipofílicos como son los agentes volátiles, la posibilidad de que la membrana sea el sitio efector objetivo de los agentes anestésicos se ha refutado, esto es porque se necesitan altas concentraciones del anestésico en la membrana (en un sitio específico), a las utilizadas en la clínica. Por ello se ha considerado la acción sobre receptores específicos como el ácido gamma amino butírico (GABA), entre otros. Sin embargo, los agentes anestésicos no producen un factor de respuesta característica de este receptor.¹⁶

Otros proponen otros sitios de unión como glutamato y acetilcolina. La evidencia sugiere múltiples sitios de unión ya que fármacos que se unen a receptores presentan el fenómeno de tolerancia que no ocurre con los anestésicos volátiles, por consiguiente nos basamos en la razón de que estos agentes se unen en forma débil en distintos

sitios de diversos receptores, es decir la respuesta observada trasciende cualquier receptor específico y es debido a la suma compleja del efecto moderado de la suma de estos.^{3, 4}

Actualmente se explica el mecanismo de acción de inducir la anestesia general con agentes volátiles mediante “Chreodes” (vías o pasajes) asociados con diversos sistemas de receptores, como sitio efectores de estos agentes.³

La superficie de la proteína contiene una variedad de cadenas de aminoácidos que se ven influidas por el agua en la vecindad de su superficie, esto es debido a los estados hidropáticos de las cadenas de aminoácidos (varia de hidrofóbico a hidrofílico). Estas constantes modificaciones crean espacios, “camino” (chreode) accesibles para difusión. Los huecos entre las proteínas de las membranas son ocupadas por moléculas del anestésico alterando su función normal.³

Cada agente anestésico es relativamente inerte químicamente, tiene un tamaño específico y es moderadamente hidrofóbico. La existencia de chreode depende de los atributos hidrofílicos e hidrofóbicos de las cadenas del aminoácido en la proteína del receptor y cada uno de estos sistemas es potencialmente vulnerable a alterarse por otras moléculas (anestésicos). Esta interferencia permite la reducción de la función (del receptor), y facilita la difusión de la molécula (anestésico) en los diversos tipos de receptores (neurotransmisores), analgesia, anestesia, amnesia, pérdida de la función muscular y es reversible al terminar de administrar el anestésico.³

En conclusión los anestésicos inhalados tienen aproximadamente el mismo tamaño a las cadenas de aminoácidos y cerca o dentro del chreode podrían alterar la única vía disponible en el receptor, por lo tanto, alterar la difusión normal del ligando receptor habitual. Aun así seguimos con la interrogante acerca del mecanismo específico de acción de los anestésicos volátiles, por ser tan complejo y en múltiples sitios. La importancia de la respuesta de un paciente a los fármacos no solo radica en conocer las acciones específicas de agentes que se unen a receptor y no sólo involucra la concentración de éste en sangre y tejidos. El número y función de receptores también son factores importantes, la edad, sexo, estado general del paciente, interacciones

medicamentosas, etc. Son variables que influyen en la respuesta a una concentración determinada del fármaco administrado.^{3, 4}

Hay que considerar la variabilidad interindividual a una dosis específica de un fármaco.⁵

Síndrome de Anestesia General

Dentro de los mecanismos de anestesia general se ha considerado este término el cual incluye dosis respuesta similar en sitio molecular con respuestas del paciente. Efecto necesario/suficiente, efecto consistente con la dinámica neuronal, congruente con el sitio anatómico implicado. Es decir entender la cinética de una droga y enmarcar como objetivo al C_E constituyen el nexo entre la farmacocinética y la farmacodinamia. En otras palabras partiendo de un sistema tisular, pasando por el celular, hasta llegar al sistema molecular.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Cuando se administran 2 fármacos es posible que se produzca una interacción medicamentosa, cuando se administran 3 es muy probable; cuando se administran 4 o más lo difícil es que no se produzca alguna interacción. Se denomina interacción a la “modificación que sufre la acción de un medicamento por la presencia simultánea de uno u otros medicamentos, sustancias fisiológicas y sustancias exógenas no medicamentosas en el organismo, que puede traducirse como la aparición de un efecto terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor de lo habitual o previsto producto de la interacción”.⁶

El objetivo de la anestesia es proveer hipnosis, analgesia y relajación; hasta la fecha no hay fármaco que ofrezca los 3 componentes, por esta razón se requieren de por lo menos dos fármacos y sus posibles combinaciones.

Se ha demostrado que dos anestésicos inhalados tienen efecto aditivo por lo que el efecto combinado es la suma de sus efectos independientes y las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que se producen al combinar los fármacos intravenosos en un efecto aditivo puede ser más compleja de lo esperado.

La anestesia es un proceso dinámico el cual debe producir rápidamente inconciencia, manteniendo un estado hipnótico que esté asociado con relajación neuromuscular y analgesia suficiente para permitir control adecuado de la respuesta simpática, estado que se conoce como anestesia adecuada o adecuación de la anestesia; a la vez debe ofrecer rápida recuperación y retorno al estado de alerta. Esto implica que para optimizar la administración de agentes intravenosos e inhalatorios se debe conocer la farmacocinética que determina el inicio y cese del efecto. Y de la respuesta clínica esperada, ya que al combinar dos o más fármacos pueden interactuar entre sí ofreciendo una respuesta de intensidad variable.^{6, 7}

Han tratado de explicar sistemáticamente la interacción de opioides intravenosos en el control del dolor quirúrgico, e hipnóticos para la pérdida de la conciencia y prevención de movimiento a la incisión en la piel. Las interacciones se basan teóricamente en la representación por isobogramas, basado en la dosis - respuesta para cada fármaco en la pérdida de la conciencia.

El efecto aditivo es la línea entre la dosis efectiva 50 de cada medicamento de manera individual y representa el sitio donde la combinación de dos fármacos resulta en la pérdida del estado de conciencia.

La combinación de dos fármacos muestra que a partir de esta línea se estima que producirá pérdida de la conciencia en 50 % de pacientes y es simplemente aditivo. La respuesta se graficará debajo de la línea de aditividad. A dosis menores que las prefijadas produciendo el 50 % de la respuesta, será una acción sinérgica.⁸

El mecanismo por el que se producen, según el cual se clasifican en:

Interacciones de carácter farmacéutico: incompatibilidades fisicoquímicas que impiden mezclar dos o más fármacos en la misma solución.

Interacciones de carácter farmacocinético: se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, siendo independientes estas propiedades para cada fármaco.

Interacciones de carácter farmacodinámico: Son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector originando fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación.

Berenbaum define 3 clases de interacciones farmacodinámicas en:

Interacción zero. Se refiere al mecanismo de interacción aditiva donde el efecto de la combinación de 2 fármacos es exactamente igual a la suma de sus efectos, cuando éstos se aplican de manera separada, cuando el efecto de la combinación es mayor que el que se espera de las relaciones concentración - efecto de los fármacos de manera individual es supra - aditiva, se considera que sinergismo o potenciación son sinónimos. En estos casos se suele requerir menor cantidad de la combinación para obtener el efecto deseado.⁹

Una interacción es infraditiva (por error se confunde con antagonismo) cuando el efecto de la combinación de los medicamentos es menor que la suma de los efectos cuando se dan de manera individual. O sea que se requiere mayor cantidad de cada fármaco para obtener el efecto. Antagonismo farmacológico es cuando el efecto de la combinación es menor que uno de sus constituyentes. El efecto combinado de alfentanyl más naloxona es menor que el del alfentanyl solo.⁹

Sinónimos por los que se denomina interacción aditiva son; zero, nula interacción, independencia de Bliss e indiferencia. Sinónimos para interacción sinérgica son; positiva, interacción supraaditiva, potenciación y aumentación. Sinónimos para interacción antagonista son; negativa, infraaditiva, interacción subaditiva y sinergia negativa.⁹

Las interacciones farmacodinámicas se pueden representar algebraicamente o elegantemente con isoblogramas o análisis de respuesta de superficie.

El patrón isoblográfico es el método más común para analizar interacciones. Un isobol es una línea que conecta la dosis equipotente o la combinación de concentraciones de dos fármacos que ejercen un efecto similar. Cuando los puntos representan diferentes combinaciones para producir un efecto sobre la línea es aditivo.^{7, 9}

La interacción descrita como supra - aditiva o sinérgica se refiere a que el efecto de la combinación es mayor que la esperada de la suma de los efectos individuales, en ocasiones se habla de potenciación esto representa el punto de combinaciones isoeffectivas que caen a la izquierda de la línea de aditividad, y si llega a caer en la parte derecha de esta línea es infraditiva, esto significa que una de las drogas en la combinación reduce el efecto del otro fármaco, por lo que se requiere mayor cantidad de uno de los fármacos para obtener el efecto.^{8,9}

En el caso de los agentes anestésicos la mayoría de las interacciones de fármacos intravenosos tienen acción sinérgica aunque algunas combinaciones muestran un efecto simplemente aditivo y en ocasiones pueden ser hasta antagonistas.

La interacción clásica entre opioides e hipnóticos es sinérgica, aunque no tan marcada como con las benzodiacepinas. La morfina parece tener un mayor sinergismo con hipnóticos.

Desafortunadamente el grado de interacción puede ser variable en el mismo tipo de fármacos, pero puede no ser predecible en presencia de otros medicamentos que modifiquen la farmacocinética del agente intravenoso en cuestión, lo que puede alterar de alguna manera la respuesta clínica en los diferentes componentes del evento anestésico.⁹

“El mismo grado de interacción no es verdadero o igual para ambos efectos, pérdida de la conciencia y respuesta a la incisión en piel con los mismos fármacos”.

Sinergismo

Sinergia: acción de dos o más causas cuyo efecto es superior a la suma de los efectos individuales. Biol. Concurso activo y concertado de varios órganos para realizar una función.¹²

Potenciación: acción y efecto de potenciar. Mat. Elevación de una cantidad o una expresión a una potencia.

Aditivo: adj. Que puede o que debe añadirse. Fis. Dicho de una magnitud o propiedad. Que, en una mezcla o combinación, aparece como la suma de las cuantías con que existe en los componentes. Mat. Dicho de un término de un polinomio. Que va precedido del signo más. Sustancia que se agrega a otras para darles cualidades de que carecen o para mejorar las que poseen.¹²

La palabra aditividad, sinergismo, sinérgico e infraditivo no aparecen en el diccionario.

“Para que una droga pueda ser catalogada como un buen anestésico general, debe de ser capaz de producir analgesia, hipnosis, relajación muscular, bloqueo de algunos reflejos y amnesia. Era muy difícil que un solo fármaco reuniera estos requisitos y a la vez tuviera escasa toxicidad y estuviera libre de riesgos como la inflamabilidad. Los requisitos actuales se alcanzan en la época actual, no por una, sino por la combinación de varios medicamentos, cada uno con sus acciones farmacológicas específicas que han hecho cambiar hasta cierto punto la validez de los signos de Guedel...”.¹²

Un fármaco A al 10 % de DE50 al combinarse con un fármaco B al 20 % de DE50 puede producir un efecto de DE50. Si la combinación del fármaco se cambia al 20 % de DE50, el fármaco A (10 %), tendrá efecto sin recurrir al fármaco B (20 %).

Cada combinación de dosis produce un efecto específico que es independiente del resultado de otras combinaciones. Esto se ilustra con modelos de superficie para cubrir el espectro total de la interacción observada entre 2 fármacos que se combinan. El uso de modelos de superficie hace más sencillo escoger una combinación más apropiada para obtener el efecto deseado.

La interacción entre 3 fármacos para pérdida de la conciencia también se ha estudiado y parece mostrar que el tercer fármaco para inducción no produce la misma sinergia que el efecto del primer par.^{9,10,12}

La interacción de fármacos en anestesia requiere de varios estadios en el movimiento del fármaco de acuerdo a la dosis y el sitio donde actúa en su biofase.

Estas interacciones permiten en la *anestesiología moderna*, la posibilidad de modelar y titular concentraciones de diversas drogas que interactúen para ofrecer una anestesia adecuada o adecuación anestésica, ya que al ser empleadas desde una óptica racional, ha permitido que la utilización de técnicas anestésicas controladas por objetivo diana (TCI) ofrezca algunas ventajas:⁹

- Cambios rápidos en las concentraciones plasmáticas y en sitio efector.
- Considerar la variabilidad farmacocinética interindividual acorde al paciente.
- Estabilidad cardiovascular, al compararse con la dosificación en bolos.
- Disminución de las dosis de inducción y mantenimiento transoperatorio.
- Prevención de la movilidad del paciente durante el período transoperatorio.
- Titulación adecuada para llevar rangos terapéuticos diversos.
- Similitud al empleo de vaporizadores de agentes inhalados.
- Utilidad en sedación y analgesia postoperatoria.
- Desarrollo de sistemas de TCI para opioides, midazolam, ketamina.

En el contexto ambulatorio los pacientes que toman entre 2 y 5 fármacos tienen un 20 % de posibilidades de presentar interacciones y aquellos que reciben más de 6 medicamentos, un 80 % de probabilidad de interacciones. Lo cual cobra importancia en el perioperatorio si se toma en cuenta que el consumo medio de medicamentos en pacientes hospitalizados se sitúa entre los 9-14 fármacos. Se puede hablar de factores que incrementan la probabilidad de interacciones, algunos relacionados con el fármaco y otros con el paciente.

En anestesia un efecto sinérgico de tratamientos combinados otorga a los pacientes resultados favorables: incrementando la eficacia de los efectos anestésicos, reduciendo las dosis mientras incrementa o mantiene la misma eficacia para evitar la toxicidad de los anestésicos, minimizando o enlenteciendo el desarrollo de resistencia de drogas, y

proviendo sinergismo selectivo contra el objetivo (o eficacia de sinergismo) versus el huésped (o toxicidad de antagonismo).^{9,11}

Las interacciones pueden clasificarse de diferentes formas: según las consecuencias de la interacción en beneficiosas o adversas; el sitio de la interacción (externas - por precipitación o inactivación - e internas); o por el mecanismo por el que se produce la misma.

“Una interacción entre fármacos, medicamentos o drogas ocurre cuando la efectividad y/o toxicidad de uno de ellos se afectan, alteran o modifican por la administración concomitante de otro fármaco”. Situados en la comparativa Efecto Aditivo Vs Sinergia, siempre buscando un efecto del fármaco y la concentración necesaria.⁹

“.....El anestesiólogo utiliza la combinación de varios medicamentos para obtener el efecto clínico deseado con la intención de minimizar grandes dosis, alcanzar el efecto deseado y evitar la incidencia de efectos adversos.....” Esto hace que conocer y movernos en los límites de la Ventana Terapéutica no sea suficiente ya que deberíamos colocarnos dentro de la ventana del fármaco nuevo resultante de la sinergia.

Pudiendo seguir la metodología del Isobol para aquella combinación de solo dos fármacos:

Sinergia (< 0.9)

Efecto aditivo ($0.9 - 1.1$)

Infraditividad (> 1.1)

La metodología de la interacción de respuesta de superficie para una mayor cantidad de fármacos; ayuda a identificar combinaciones que sean óptimas de agentes anestésicos. Describe el rango terapéutico completo del efecto del fármaco. Los Modelos de respuesta de Superficie identifican la concentración objetiva en puntos de interés (inducción, IOT, TOF, incisión, retracción, manipulación, cierre de pared, emersión, etc.).

¿Sinergia Intraoperatoria?

Hoy en día resulta difícil comprender, que desde un inicio al intentar mantener un estado anestésico o como se ha venido integrando, “Síndrome de Anestesia General” (inmovilidad/amnesia/hipnosis), no se tuviera contemplado el uso de la combinación farmacológica. Desde la Teoría GABAérgica para Agentes IV, el bloqueo reversible de receptores opioides, el bloqueo de memoria con el 5 GABA en hipocampo, la inmovilidad con el complejo Glicina – TREK1 – Glutamato (función medular), o la modulación de neuroplasticidad del SNC (NMDA). Objetivos que se han ido buscando con la adición y síntesis de nuevas sustancias, buscando la repercusión sobre el sistema GABAérgico.¹²

El estudio de la sinergia y el desarrollo de modelos de interacción ha permitido definir de forma óptima las combinaciones para cada efecto farmacológico y ajustar las “ventanas terapéuticas” de cada droga y la posibilidad de hacer simulaciones acorde al escenario clínico.

Los límites de los mismos varían dependiendo de su farmacogenética C_P/C_E , receptores específicos, potencia y eficacia farmacológica, al interactuar varios medicamentos.

Múltiples combinaciones de dos o más fármacos estimulan o inhiben subunidades en sitios efectores, produciendo interacciones farmacológicas que permite generar un efecto clínico y desaparición del efecto con mayor rapidez en cuanto se suprime la administración del medicamento, es decir predictibilidad.^{12,13}

Sinergia Opioides – Agentes volátiles

Manyam ha demostrado por análisis de respuesta de superficie, sinergismo entre sevoflurano asociado a remifentanilo, no sólo en la disminución del estímulo doloroso, sino también al potenciar los efectos sedantes del agente volátil. Pero en contraste a Dahan quien no encontró sinergismo en la sedación al guiar su estudio con BIS. Las diferencias que se sugieren son por el modelo de superficie usado por el primer autor quien usó Logit (modelo de Machado) y por el segundo que utilizó el de Minto. Manyam además encontró disminución de MAC para sevoflurano en 61 % y en MAC_{BAR} 85 %. A una interacción más pequeña, más fuerte será la sinergia.¹⁴

Sebel halló una marcada reducción de MAC de desflurano tras un bolo de fentanilo de 3 µg o 6 µg hasta de 85 % en concordancia a concentración de fentanilo de 6.5 ng/ml.¹⁵

En base a una revisión de artículos que se realizaron, la naturaleza de la interacción entre fentanilo y sevoflurano sobre la hipnosis en humanos permanece sin estar clara. Aunque fentanilo disminuye la MAC_{awake} de sevoflurano en humanos en dos estudios, no tiene efecto a menores dosis en un estudio y causó una reducción de dosis descrito como una “parabólica sin manifestar dosis techo” en el otro. Todos los datos de interacción para opioides y anestésicos inhalados potentes muestran una disminución dosis dependiente de la CAM con un efecto techo, demostrando de esta forma sinergismo.¹⁵

Esto ha sido mostrado para fentanilo, alfentanilo, sulfentanilo y remifentanilo con isoflurano, sevoflurano y desflurano.

Sinergia Propofol - Opioides

En 11 de 13 estudios en humanos, el propofol junto con opioide (fentanilo, alfentanilo, remifentanilo) produjeron hipnosis de forma sinérgica. Debido a que fentanilo tiene dosis techo (en ausencia de propofol ninguna dosis de fentanilo puede ejercer un efecto completo de hipnosis), la interacción en dos estudios es denominada “sinergismo por definición”. Dos estudios mostraron aditividad, uno para fentanilo y uno para sulfentanilo.

Además Hendrickx menciona que excepto para ketamina, los anestésicos IV que trabajan en diferentes receptores o subtipos de receptores usualmente muestran sinergia para hipnosis y supresión del movimiento al estímulo nocivo.¹⁷

Sinergismo Fentanilo - Propofol

Para administrar el fentanilo de una manera farmacocinética se dispone de varios modelos. Los más utilizados son el de Shafer y el de Scott. La gran diferencia entre estos dos radica en los mayores volúmenes de distribución utilizados por el segundo. Ambos modelos se basan en poblaciones con un índice de masa corporal normal, diseñados para poblaciones con un peso promedio entre 65 y 70 kg. El error promedio

de desempeño absoluto varía entre 21 % y 32 % para el modelo de Shafer y entre 21 % y 33 % para el de Scott. El cuadrado del error medio del primero varía entre 34 % y 49 % y el del segundo, entre 27 % y 70 %. De ahí la importancia de tener precaución al leer las concentraciones plasmáticas y saber en base a cual modelo farmacocinético se refieren, antes de realizar cualquier cálculo de infusión.¹⁸

La mayoría de textos que sirven de guía como Barash toman en cuenta al modelo de Scott. Cuando se administra solo, la concentración plasmática de propofol requerida para que 50 % de los pacientes no respondan al estímulo durante la incisión quirúrgica, es de 15.2 µg/ml en comparación cuando se tiene una concentración de fentanilo de 1 ng/ml, se disminuye la necesidad de propofol a concentraciones de 5 µg/ml y, a concentraciones de fentanilo de 2 ng/ml, a 2,5 µg/ml; a concentraciones de 3 ng/ml de fentanilo se disminuye a 1,3 µg/ml y, a concentraciones de 4 ng/ml, a 1.2 µg/ml de propofol.¹⁹

La mayor reducción en la concentración de propofol se obtiene con concentraciones de fentanilo entre 2 y 3 ng/ml (65 % a 80 %, respectivamente). Por encima de estas concentraciones de fentanilo, el beneficio es mínimo y se nota claramente un efecto techo del opioide cuando se combina con un hipnótico. El tiempo de despertar cuando se administra fentanilo con propofol, no depende de las concentraciones del opioide sino del hipnótico. Las cirugías con mejor indicación para uso de fentanilo serían aquéllas con duración superior a dos horas y las que presenten mayor estímulo doloroso (columna, ortopedia, bypass y de tórax, entre otras) y con un tiempo quirúrgico estimado conocido.^{18, 19}

Mientras la interacción entre fentanilo y propofol para conseguir pérdida de conciencia es menor, fentanilo significativamente afecta la relación concentración-efecto de propofol para lograr supresión de movimiento a la incisión de piel.

Cuando la concentración plasmática de fentanilo fue incrementada de 0 a 0.6 ng/ml, la concentración sanguínea de propofol a la cual 50 % de los pacientes responden a la incisión de piel con un movimiento decidido disminuye de 16 a 8 µg/ml. De forma similar, Kazama et. al recientemente mostraron una reducción de 31 - 34 % en los

requerimientos para la supresión de respuestas a la laringoscopia, intubación y respuesta tetánica con concentraciones plasmáticas de fentanilo de 1- 3 ng/ml.²⁰

Interacciones Farmacodinámicas

La administración simultánea de los medicamentos anestésicos produce diferentes interacciones que pueden sumarse, potenciarse o inhibirse.

Las interacciones aditivas se presentan cuando los efectos de una dosis del medicamento A son iguales a los de una dosis del medicamento B, y a su vez, son iguales a la suma de la mitad de la dosis de A más B; por ejemplo, la falta de respuesta a la incisión se puede lograr con un blanco propuesto de propofol de 11 µg/ml en el sitio de efecto o con un CAM de 1,8 de sevoflurano, o con un blanco propuesto de propofol de 5,5 en el sitio de efecto más un CAM de 0,9 de sevoflurano.^{10,12}

Las interacciones sinérgicas se presentan cuando los efectos de una dosis del medicamento A o del B son menores que los que se obtendrían con la suma de la dosis de A y la de B. Por ejemplo, la probabilidad de no obtener respuesta durante la intubación se lograría con un blanco de propofol de 10 µg/ml o con un blanco de remifentanilo de 10 ng/ml; cuando administramos ambos medicamentos simultáneamente, podríamos deducir que se necesitaría un blanco de propofol de 5 µg/ml más un blanco de remifentanilo de 5 ng/ml (interacción aditiva), pero lo que se observa es que se requiere un blanco de propofol de 2 µg/ml más un blanco de remifentanilo de 4 ng/ml para que no haya respuesta. Esto es lo que se conoce como interacción sinérgica o “supraditiva”.¹²

La interacción antagónica se presenta cuando los efectos de una dosis del medicamento A o del B son mayores que los que se obtendrían con la suma de las dosis de A y de B. Por ejemplo, la dosis efectiva 50 DE₅₀ para la inhibición del dolor postoperatorio se consigue con 5,8 mg de morfina o con 85 mg de tramadol. Cuando damos juntos estos medicamentos, podríamos pensar que necesitaríamos 2,9 mg de morfina más 42,5 mg de tramadol (interacción aditiva), pero lo que vemos es que se siguen necesitando 5,5 mg de morfina y 80 mg de tramadol para la inhibición del dolor.

Esto es una interacción infraditativa.^{10, 12} Esto ha conllevado el desarrollo de diferentes esquemas según propuestas teóricas de posible interacción.

MODELACIÓN FARMACOCINÉTICA POR OBJETIVOS

El Estado Anestésico involucra: la suma de Inducción (proporcionar analgesia, bloqueo neuromuscular adecuado, conservar la hemodinámica y brindar una buena inmovilidad), Mantenimiento (analgesia quirúrgica, hipnosis, bloqueo neuromuscular, protección neurovegetativa y prevenir la respuesta inflamatoria) y Emerción (conservar una considerable analgesia postoperatoria y la casi total reversión de bloqueo neuromuscular). Aun y con esta modelación los eventos adversos siguen presentándose pero con notable menor frecuencia, siendo el objetivo a buscar no solo la adecuada analgesia o relajación muscular. Y es relevante conocer la fisiología de los eventos adversos más frecuentes, en orden de importancia Awareness, Parálisis Residual, Dolor Postoperatoria, Nauseas/Vómito, Disfunción Cognitiva e Hiperalgnesia.²¹

La Modelación del Efecto es el perfil temporal de la relación dosis - efecto de fármacos y también se entiende como el proceso de construir modelos matemáticos para predecir esta relación. En la cinética de los bolos de drogas intravenosas hay que esperar el TEefec max antes de reinyectar una dosis de refuerzo o bolo subsecuente. Ejemplo propofol 6 min contra 10 min para midazolam. Entonces se puede realizar anestesia intravenosa con bolos repetidos, aunque el problema técnico siempre está presente al igual que con el uso de una bomba. Por ello es importante conocer y buscar fármacos con vida media sensible al contexto apta para la infusión continua, propofol y remifentanilo desde la creación de su modelación nos han enseñado a entender mejor el comportamiento de estos y sus similares y esa sería la opción más adecuada. Habrá en nuestra sociedad gran experiencia en sistemas de perfusión por gravedad (Pinza Cair, Dial a Flo) y lo más adecuado en estos esquemas además de conocer una DC (dosis de carga) o una MIR (dosis de mantenimiento), es saber determinar la Tasa de Perfusión Intravenosa partiendo de una Dosis total ($\mu\text{g} - \text{mg}$), dividiendo la Dosis total entre peso ($\mu\text{g} - \text{mg}/\text{kg}$), el resultado entre minutos de tiempo de la perfusión ($\mu\text{g} - \text{mg}/\text{kg}/\text{minuto}$) y la dosis resultante entre el aclaramiento ($\mu\text{g}/\text{ml}$). Teniendo en cuenta que es; el tiempo de inicio y cese de acción del fármaco y el peso real del paciente.²²

Medidas de Precisión

Pareciera que en estos modelos no existiera el margen de error, para ello el desarrollo de medidas de precisión van a la par estos, MDAPE (median, dosis, absolute, performance, error) determina el índice de aceptabilidad clínica, que indica el tamaño del error, inexactitud o imprecisión que va de 20 – 40 %. Esto nos ofrece un indicativo del tamaño del error típico desde la concentración predicha. El resultado matemático de un valor positivo indica que [C. med (C_p measured) > C. pre (C_p predicted)] se definiría como una subestimación o sobredosificación $\pm 10 - 20 \%$ a lo que se llama Sesgo o Vías y representara la dirección por encima o por debajo de lo predicho del error performance.²²

Esto nos lleva a que en la comparativa de dos esquemas anestésicos para favorecer el control hemodinámico para algún procedimiento donde aún existan errores en C_p prefijada – C_p medida. Se obtendrán diferencias significativas en cuanto a Perfusión Manual (Bolos – Jeringas - Buretas), Perfusión TCI plasma (Bombas Graseby 3500, Diprifusor) y Perfusión TCI efector (ARCOMED TCI “Sintonía Fina”).

Modelación del Efecto Clínico con Perfusiones Intravenosas

Los desafíos que enfrentamos los anestesiólogos son múltiples. Uno de ellos es la variabilidad del efecto logrado tras un bolo de “X” fármaco y poder producir sus efectos clínicos. Lidiamos con dos escenarios; cuando observamos escaso efecto en el transoperatorio y efecto excesivo en el postoperatorio.²³

Modelación del Efecto

En anestesiología, más que en cualquier otra especialidad médica nos preocupa entender el perfil temporal de la relación Dosis - Efecto de nuestros fármacos. La modelación del efecto es el proceso de construir modelos matemáticos para producir esta relación.²³

Modelación Farmacocinética

Representación teórica de la C_p o tisular de una droga en el organismo en función del tiempo, a través de un modelo teórico que expresa el comportamiento farmacológico.

Simuladores de Modelos Farmacocinéticos

En la actualidad existe una gran variedad de software destinado a la modelación para el cálculo matemático de la concentración a nivel plasmático de las drogas perfundidas; RUGLOOP, TIVATRAINER, ANESTFUSOR, ANEST-ASSIST.²⁴

Los cuales pueden ser en términos de distribución: Lineales, Proporcionales o Compartimentales. Encontramos Modelos Matemáticos o Modelos Hidráulicos; donde los objetivos finales son calcular la concentración en sangre, predecir modificaciones C_p - C_E y poder evaluar la respuesta en el SNC.

Actualmente para el modelaje farmacológico en ATIV se conocen las constantes de velocidad (Ke_0) específicas para cada fármaco, lo que nos ha permitido generar la curva de C_E en el tiempo y de igual manera nos da información acerca del retardo entre la C y C_E . Conociendo este retardo podemos unir la Farmacocinética con la Farmacodinamia y además de conocer el efecto máximo.

La influencia de la ke_0 en el inicio de acción de una droga al graficarla, usando los mismos parámetros se hace una simulación para 3 diferentes $t_{1/2 ke_0}$ (1.5, 5 y 10 min), puede verse que a mayor tiempo de vida media ke_0 el t_{peak} también se incrementa. A su vez la magnitud de la C_p en el momento del efecto máximo disminuye. Debido a que al disminuir la velocidad de equilibrio entre el plasma y el sitio efector hay más tiempo para que la droga se distribuya en compartimentos periféricos y decaiga su C_p .²⁴

¿El conocer ke_0 nos facilita?

- 1) Modelación Simultánea de datos Farmacocinéticos y Farmacodinámicos.
- 2) Determinar el tiempo de efecto máximo (t_{peak}).
- 3) Y predecir el $t_{1/2 ke_0}$.

Si conocemos el ke_0 de un fármaco también sabríamos la $t_{1/2 ke_0}$ y determinaríamos una predictibilidad. Es decir una ke_0 alta nos arrojaría un rápido inicio de acción, C_p “ajustable” y un rango estrecho. ke_0 baja nos brinda un lento inicio de acción, C_p más difícil de ajustar y un rango amplio.²⁴

Validación del Modelo Farmacocinético

Un modelo es usado para calcular las C_p predichas y compararlas con las C_p medidas.

Un Modelo Farmacocinético es específico de cada droga, siendo cada uno diferente. Aun así se han desarrollado diferentes modelos para una droga Propofol (Marsh y Schnider), hallando las diferencias en características farmacodinámicas. Existen muchos modelos publicados (no todos están validados).

Predictibilidad de modelos (Propofol)

Comentado ya la variabilidad a la respuesta farmacológica para cada individuo, al reproducir un modelo farmacocinético se tiene que tomar en cuenta un grupo poblacional para hacer más estrecho el sesgo y que cada vez se unifiquen y haya modelos más confiables.²⁵

El modelo de MARSH para propofol se subestima en 59 %, para SCHNIDER en 48 %, el nivel de predictibilidad. A razón de particularidades como el peso y la talla se cuentan con Ventanas Terapéuticas Relativas infiriendo el Bolo y la Perfusión. Haciendo una pequeña síntesis los procesadores de los distintos perfusores nos facilitan los ajustes necesarios para alcanzar el objetivo. Es decir situados en un caso donde presentamos algún despertar intraoperatorio, de la maneras manual la forma más correcta seria ajustar una dosis de rescate correlacionado con el monitoreo, intensidad del estímulo quirúrgico y aplicar cálculos manuales. Ejemplo de ello la formula inversa (CALCULO REGRESIVO), nos permite conocer aproximadamente ¿Dónde estamos en la ventana terapéutica?.²⁵

Dosis total del fármaco (mg).

Entre el peso del paciente (mg/kg).

Entre el número de horas anestésicas (mg/kg/h).

Entre los minutos de perfusión (mg/kg/h/min).

Entre el aclaramiento del fármaco (C_P $\mu\text{g/ml}$).

Desafortunadamente el resultado obtenido en una mayoría de casos son dosis mayores de las necesarias, posibles dificultades o limitaciones con el abordaje del paciente, la interrupción de la infusión manual, desconocimiento de la posología, eventualidades resultantes con el material, etc. En resumen el TCI nos brinda Predictibilidad, Seguridad y Costo - Beneficio.^{24, 25}

Modelación del Efecto en Anestesia Intravenosa

Se apoya de la sinergia como herramienta más que en otro tipo de anestesia, en este panorama con anestésicos IV se puede dosificar utilizando la C_P o C_E predicha por un modelo PK/PD (TCI). Haciendo que la dosificación con TCI sea más fácil que manual. TCI a sitio efector es más racional y permite mejor control del efecto que TCI a plasma. Y ofrecer menor polución ambiental.²⁵

Modelos para determinación Interacciones Farmacológicas

Para definir la clase de interacción de drogas, primero, un adecuado modelo de referencia de interacción aditiva (o zero) debería ser establecida como un estándar universal de referencia. Históricamente 3 modelos de interacción zero son usados comúnmente: la independencia de Bliss, aditividad de Loewe y el método de efecto medio de la ley de acción de masas.²⁵

Independencia de Bliss

Implica que 2 drogas no cooperan farmacológicamente o fisiológicamente una con otra y cada droga se comporta independientemente de la otra.²⁶

Aditividad de Loewe

Usa una línea estrecha para interacción zero cuando las drogas combinadas tienen similares mecanismos de acción y similar relación dosis respuesta, asegurando que el

isobol debería ser curvo cuando las drogas combinadas tienen diferentes mecanismos de acción y la relación dosis respuesta no es la misma. Si la interacción índice en (d_1 , d_2) es igual a, menos que, o mayor que 1, la combinación de dosis es asignada a ser aditiva, sinérgica, o antagónica respectivamente.²⁶

Método de efecto medio de la ley de acción de masas.

Chou y Talay extendieron la ecuación de efecto medio para una droga a múltiples drogas. Toma en cuenta la fracción de dosis afectada y la que permanece sin afectarse donde de acuerdo a su índice de interacción clasifica las interacciones: $IC < 1$ indica sinergia, $= 1$ aditividad y > 1 antagonismo.²⁷

Inicialmente se representaron las interacciones por antagonismo por Frasen en 1870, posteriormente Loewe y Muischnek acuñaron el término de isobol quienes describieron las características para sinergia, aditividad, y antagonismo (1953). Pero hasta 1970 tomo importancia clínica.²⁶

Sobre la última década, los estudios de interacción de drogas han sido evaluados en aumento sobre la base de un modelo de respuesta de superficie. Las aproximaciones para elegir un modelo de respuesta de superficie son empíricas o funcionales. Muchos ejemplos de métodos de respuesta de superficie emplean un solo parámetro de interacción para capturar sinergismo, aditividad, o antagonismo. Estos modelos son útiles únicamente si existen sinergia, aditividad o antagonismo a través de la superficie completa; son incompetentes para describir la intersección de sinergia regional o antagonismo regional en diferentes áreas de combinaciones de drogas.^{25, 26}

Modelos de Respuesta de Superficie con parámetro de Interacción Sencillo

Modelo de Greco: cuando el parámetro de interacción es $a > 0$, el índice de interacción es menor de 1, indica sinergismo de Loewe; cuando $a < 0$, el índice de interacción es > 1 , entonces el antagonismo de Loewe es indicado; y cuando $a = 0$, aditividad de Loewe es indicada. Cuanto mayor es la positividad de a , y menor el índice de interacción, mayor será la sinergia.^{13, 23, 28.}

Modelo de Machado: Cuando $0 < n < 1$, sinergismo de Loewe es indicado; cuando $1 < n < \infty$, antagonismo de Loewe es indicado; y cuando $n = 1$, aditividad de Loewe es indicada. El valor más pequeño de n con $0 < n < 1$, la interacción será de mayor sinergismo.¹³

Modelo de Plummer: Donde B_4 es el parámetro de interacción el cual captura sinergismo ($B_4 > 0$), aditividad ($B_4 = 0$), y antagonismo ($B_4 < 0$). La mayor positividad de B_4 .^{13, 26}

Índice de Modelo de Carter: B_{12} es el parámetro de interacción, el cual captura sinergismo ($B_{12} > 0$), aditividad ($B_{12} = 0$), o antagonismo ($B_{12} < 0$).¹³

Modelos de respuesta de superficie con una interacción funcional

Modelo de Minto: emplea el concepto de normalización de concentración de la droga a la potencia.¹³

Modelo Fidler: Si $U_{50}(\theta)$ es 1 para todos los valores de θ , la interacción será aditiva. Si $U_{50}(\theta)$ es menor de 1 para todos los valores de θ , esto crea un efecto sinérgico. Si $U_{50}(\theta)$ es mayor de 1 para todos los valores de θ , crea un efecto antagonístico.¹³

Modelo de Kong: Cuando la función plurinomial es mayor que, igual a, o menor de 0, la interacción índice es menor que, igual a, o mayor de 1, y la interacción resultante es sinérgica, aditiva o antagonística respectivamente.¹³

ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA

La anestesia total intravenosa (ATIV) es una técnica de anestesia general en la cual se administra vía intravenosa, exclusivamente, una combinación de medicamentos en ausencia de anestésico inhalado. Con el surgimiento del tiopental sódico, en 1934, la anestesia intravenosa se popularizó.

A partir de 1957 se impulsó el desarrollo de medicamentos con inicio y fin de acción rápidos; es así como surgieron, en 1980, el propofol y, en 1993, el remifentanilo.²⁴

Con estos medicamentos en el escenario anestésico, se inició la transición entre una forma de administración farmacéutica a una de administración farmacocinética. Schwilden en 1981 fue el primero que usó las perfusiones controladas por computador, sistemas TCI, que evolucionaron hasta lo que hoy conocemos como “diprifusor”. Con la creación de herramientas como los potenciales evocados en 1989 y el BIS en 1990, comenzó el concepto de la administración de medicamentos, no sólo basado en sus principios farmacocinéticos, sino también en sus principios farmacodinámicos.²⁴

Fase Farmacéutica y Farmacocinética

El desarrollo de la anestesia total intravenosa está ligado estrechamente al de los sistemas de perfusión; estos hacen que la anestesia total intravenosa goce de varias ventajas que la hacen fundamental tanto en la anestesia ambulatoria como en los procedimientos de alta complejidad. Algunas de estas ventajas son: gran estabilidad hemodinámica, profundidad anestésica más equilibrada, recuperación rápida y predecible, menor cantidad de medicamento administrado, menor contaminación y menor toxicidad.²⁴

Cuando administramos un medicamento intravenoso para obtener una acción específica, lo podemos hacer siguiendo las diferentes fases de administración: farmacéutica, farmacocinética o farmacodinámica.

Fase farmacéutica: en esta, se tiene en cuenta el principio químico del medicamento y su manera de formulación. Manejamos unas dosis preestablecidas para alcanzar un umbral terapéutico, siendo la manera más común de administrar los fármacos. Por ejemplo, empleamos 2,5 mg/kg de propofol para la colocación de la máscara laríngea. Sabemos que con esta dosis alcanzaremos el objetivo, pero desconocemos su nivel plasmático y, por consiguiente, la duración del efecto, situación que se complica más cuando administramos múltiples dosis, lo que convierte a esta fase en un sistema de poca precisión.²⁴

Fase farmacocinética: en esta, se contemplan los cambios que sufren los medicamentos dentro del organismo mediante los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación. El objetivo es mantener una concentración constante,

precisa y predecible dentro de una ventana terapéutica que garantice el efecto deseado. Para lograrlo se tienen en cuenta la cantidad de medicamento infundida y los cambios que este sufre dentro del organismo.²⁴

La administración de un medicamento en su fase farmacocinética requiere la ayuda de aparatos de perfusión programados con modelos farmacocinéticos previamente estudiados. El ejemplo clásico es la infusión de medicamentos por medio de los sistemas de TCI, en los que no sólo se evitan fluctuaciones plasmáticas, sino que disminuyen las necesidades del fármaco hasta en un 30 %.²⁴

Modelo de tres compartimentos

En la fase farmacocinética, los modelos farmacocinéticos son la piedra angular para la administración del medicamento. Existen tres tipos de modelos farmacocinéticos: los modelos de compartimentos, los fisiológicos y los híbridos.

Modelos de compartimentos: en estos, el cuerpo está representando matemáticamente en uno o varios compartimentos, no ubicados como cavidades reales dentro del organismo, en el que el paso del medicamento de uno a otro está representado por la distribución del fármaco que se hace por medio del flujo sanguíneo.^{24,26}

Estos modelos pueden ser de uno o múltiples compartimentos. El primero es el modelo farmacocinético más simple; el cuerpo está representado como un compartimento único con un volumen de distribución definido y se asume que la concentración plasmática disminuye después de la administración del fármaco de una manera exponencial como resultado de una única eliminación del medicamento.³⁰

En los modelos de múltiples compartimentos se asume que existen dos o más compartimentos. La mayor parte de los medicamentos en anestesia presentan un modelo de tres compartimentos, el cual puede estar representado por tres recipientes, tres volúmenes de distribución, tres eliminaciones y cinco constantes de paso.³⁰

Aguilera describe el modelo de tres compartimentos de la siguiente forma: la distribución inicial del fármaco se hace a un compartimento central (V1) compuesto por el plasma y los órganos ricamente irrigados: corazón, cerebro, riñón, hígado y

pulmones. Este compartimento recibe el 75 % del gasto cardiaco y representa el 10 % de toda la masa corporal; posteriormente, el fármaco se distribuye a otros compartimentos.³⁰

El compartimento periférico rápido (V2) es aquel donde el fármaco se difunde con rapidez desde el central. Está constituido por territorios relativamente menos irrigados, como la masa muscular.

El compartimento periférico lento (V3) está constituido por los tejidos pobremente perfundidos (piel o grasa); es el compartimento donde el fármaco se difunde con mayor lentitud desde el central. Este volumen tiene gran importancia ya que puede “captar” a los fármacos muy liposolubles, como el sufentanilo, incluso después de suspender su infusión, y puede actuar como “reservorio” y ser el responsable de los episodios de “despertar” prolongado y depresión respiratoria en la fase de recuperación.^{24, 30}

La suma de los tres compartimentos, o volúmenes, es lo que se conoce como el “volumen en el estado estacionario o de equilibrio”. No obstante, para el cálculo de estos volúmenes, excepto para el central, es necesaria la aplicación de modelos farmacocinéticos que, mediante complicadas ecuaciones, permiten además predecir la evolución de la concentración plasmática relacionada en el tiempo. Mediante un gráfico se puede representar la evolución de la concentración plasmática (ordenadas) con relación al tiempo (abscisas), y se obtienen tres fases:²⁴

- 1) Después de la administración en el compartimento central (V1) comienza la fase de distribución rápida (A) hacia los tejidos pobremente irrigados (V2).
- 2) La fase de distribución lenta (B) se caracteriza por el paso del fármaco desde el V1 hacia el territorio englobado en V3 y, también, por el retorno del V2 hacia V1.
- 3) La fase de eliminación o terminal (G) es aquella en la cual se produce el retorno desde V3 y V2 hacia V1. Es precisamente en esta fase cuando pueden aparecer fenómenos de efecto prolongado y se desarrolla la mayor parte de la verdadera depuración metabólica o eliminación.

El curso de la concentración de un fármaco en un modelo de tres compartimentos se puede describir matemáticamente como:²⁴

Ecuación de tres exponentes:

$$C_p = Ae^{-\lambda_1 t} + Be^{-\lambda_2 t} + G^{-\lambda_3 t} ,$$

- tres volúmenes de distribución,
- tres aclaramientos o depuraciones y
- cinco constantes de paso del fármaco.

Esta ecuación es muy útil como modelo básico para la aplicación de la regresión no lineal que nos sirve para estimar parámetros farmacocinéticos; también, para controlar la infusión continua intravenosa de fármacos mediante un computador, realizar simulaciones o estimar pautas de dosificación.^{24, 30}

Constantes de Velocidad.

Las constantes de velocidad k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , k_{10} , k_{1e} y k_{e0} representan el ritmo equilibrado entre los diferentes compartimentos. Así, k_{12} representa la constante de velocidad entre el V_1 y el V_2 , k_{21} entre el V_2 y V_1 , k_{13} entre V_1 y V_3 , k_{31} entre V_3 y V_1 , k_{10} la constante de eliminación renal.

El concepto de k_{e0} nació con Galeazzi en los años ochenta con los estudios de la concentración de la procainamida en la saliva. Este concepto se basa en que al colocar un medicamento intravenoso, hay un tiempo de retraso llamado histéresis, el cual comprende entre la concentración plasmática alcanzada y la respuesta clínica observada. La explicación de este retraso es que el sitio de acción del medicamento no se encuentra en el plasma (V_1), entonces, el medicamento debe pasar del plasma (V_1) al sitio de efecto (V_e), un volumen virtual muy pequeño que está representado como un compartimento que se encuentra dentro del compartimento central V_1 . El tiempo que tarda el medicamento en alcanzar un ritmo de equilibrio entre el V_1 y el sitio de efecto estaría representado por la constante de velocidad k_{1e} y la constante de equilibrio entre V_e y V_1 sería la k_{e1} ; al ser V_e un volumen virtual muy pequeño, la k_{1e} y la k_{e1} no

representan valores significativos, por lo que se decide eliminarlas y en su lugar se tiene en cuenta sólo lo que sale de V_e hacia el exterior. Esta constante de equilibrio está representada como ke_0 o ke_0 , que significa que no va hacia otro compartimento.²⁴

El $t_{1/2 ke_0}$ es el tiempo en que la concentración en el sitio del efecto alcanza el 50 % de la concentración plasmática cuando ésta se mantiene constante.

Se calcula así:

$$t_{1/2 ke_0} = \log_2 / ke_0,$$

dónde:

$$ke_0 = Lg_2 t_{1/2 ke_0} = 0,693 / t_{1/2 ke_0}.$$

La ke_0 es el enlace entre la fase farmacocinética y la fase farmacodinámica y su importancia clínica radica en que una ke_0 pequeña = gran $t_{1/2 ke_0}$ = gran histéresis. El concepto de histéresis se puede entender como el tiempo de latencia, el cual sería el tiempo comprendido entre la administración y el inicio de efecto farmacológico.²⁴

El concepto de ke_0 se puede ver claramente con los diferentes opioides, alfentanilo y remifentanilo, que tienen una gran ke_0 y una histéresis pequeña y, por consiguiente, un inicio de efecto rápido, lo cual permite ajustar la concentración plasmática dentro de rangos terapéuticos relativamente estrechos dando flexibilidad a la estrategia del tratamiento. El fentanilo y el sufentanilo tienen una ke_0 intermedia por lo que su inicio de efecto es lento (de 4 a 6 minutos). La morfina, que tiene una ke_0 mucho menor, tiene un mayor retardo en el inicio de su acción.^{24, 30}

Como se mencionó anteriormente, el V_e está dentro del V_1 . Por lo tanto, al hacerse pequeño el V_1 disminuye el V_e y, por consiguiente, se hace más pequeña la ke_0 . Este punto es muy importante para entender por qué el inicio de acción de los medicamentos a medida que envejecemos se hace mayor, ya que el V_1 se hace cada vez menor y, por lo tanto, el $t_{1/2 ke_0}$ mayor.³⁰

En 2003, Minto *et al.* incorporaron el concepto del pico de t ($t - peak$) para predecir un mejor enlace entre la farmacocinética y la farmacodinámica.

El *t-peak* se refiere al tiempo de la máxima concentración en el sitio de efecto después de un bolo intravenoso cuando no existe fármaco inicialmente en el sistema. Así, por ejemplo, los opioides administrados a dosis altas en procedimientos anestésicos son una opción que permite ofrecer analgesia adecuada, disminuyendo la concentración alveolar mínima de agentes inhalados o concentraciones plasmáticas de agentes hipnóticos intravenosos, ya que permite llevar a cabo adecuada interacción sinérgica que ofrece potencia analgésica y una predictibilidad de la respuesta clínica al conocerse de manera precisa el inicio o el cese del efecto clínico deseado.^{24,30,33}

Modelos Farmacocinéticos de Minto - Schinder y Marsh.

Los modelos farmacocinéticos para la administración de medicamentos intravenosos, como el propofol, utilizan programas computadorizados de perfusión que permiten de una forma rápida y fácil intentar predecir las concentraciones deseadas en sangre. Uno de esos programas es el *Diprifusor*, con un error promedio de desempeño de 5,7 %. Estos programas utilizados para la administración intravenosa de propofol se basan, principalmente, en dos modelos farmacocinéticos: el de Marsh y el de Schnider.^{24, 31}

La tasa de perfusión para el mantenimiento de una concentración plasmática determinada puede ser calculada con la siguiente ecuación:

Mantenimiento = C_P (mg/ml) x Cl (mg/kg/min). Como la C_P (concentración plasmática) depende del V_1 y el Cl (aclaramiento, depuración o eliminación) de la k_{10} , tenemos:

Mantenimiento = $(V_1 \times k_{10})$.

La diferencia entre los modelos de Marsh y de Schnider radica, principalmente, en el cálculo del V_1 . Para Marsh, V_1 depende del peso del paciente. Así, cuanto más peso se tenga, mayor será el V_1 . Para Schnider, V_1 depende de la edad y, como se dijo anteriormente, a medida que envejecemos el V_1 se hace más pequeño. Estas diferencias se pueden ver en el cálculo del ke_0 y, por consiguiente, en la tasa de infusión; además de la edad, Schnider tiene en cuenta otras variables como el peso y la talla del paciente.^{24, 30}

Se han adelantado estudios para analizar la correlación de los dos modelos con el estado de sedación del paciente, pero dichos estudios no tienen en cuenta las variables que emplean los diferentes simuladores. Hasta el momento se ha visto un consumo menor del medicamento hipnótico cuando se utiliza el modelo de Schnider.

Para la administración del remifentanilo se cuenta con el modelo de Minto, el cual tiene presente variables como la edad, el peso y la talla del paciente. Los modelos disponibles para el fentanilo no dependen de ninguna de estas variables y cuentan con errores promedio de desempeño del 30 %. Shibutani *et al.* corrigieron estos modelos a dosis ajustadas por peso que le dan mayor exactitud al momento de predecir un blanco con fentanilo. Aunque, según el contexto, el remifentanilo es el opioide ideal por su vida media, no hay que desconocer la utilidad de los otros opioides, cuya farmacocinética, si se conoce, permite emplearlos con mucha seguridad.²⁴

Modelo de superficie

Cuando graficamos una interacción sinérgica, en el eje de la ordenadas el medicamento A y en el eje de abscisas, el medicamento B, obtenemos una curva que representa el efecto deseado en el 50 % de la población.

Cada punto de esa curva representa la posible combinación entre la dosis del medicamento A y la dosis del medicamento B para obtener el mismo efecto.

Por ejemplo, el efecto deseado en el 50 % de la población se obtiene con una dosis A1 más B1 o una dosis de A2 más B2 o una dosis de A3 más B3.

Si colocamos en un plano cartesiano la curva del efecto en el 50 % de la población, la curva del efecto en 25 % y 75 %, obtenemos una gráfica tridimensional, donde cada fármaco está representado en uno de los ejes del plano horizontal y el nivel de efecto es la tercera dimensión, lo que da origen a lo que se conoce como modelo de superficie, en el cual se observa la interacción a diferentes niveles de efecto y, por tanto de concentraciones, de cada uno de los fármacos.^{24,30}

Si con este modelo podemos inferir las concentraciones de cada fármaco que necesitamos para obtener un efecto deseado y, además, ver cómo, con diferentes

concentraciones, obtenemos el mismo efecto, ¿cuál sería la concentración ideal de cada fármaco para obtener una adecuada anestesia intraoperatoria y permitir al paciente una recuperación rápida? Vuyk *et al.* diseñaron un estudio cuyo objetivo fue identificar la concentración efectiva 50 y 95 CE_{50} y CE_{95} en el sitio de efecto del propofol y los diferentes opioides, con la cual se aseguraría una adecuada anestesia y se permitiría al paciente recobrar más rápido la conciencia.^{24,30}

Las CE_{50} en el sitio de efecto del remifentanilo y el propofol después de una hora de infusión, fueron de 4,78 ng/ml y 2,51 μ g/ml, respectivamente. Con ellas se logró el menor tiempo de despertar, que fue de 6,1 minutos. Las CE_{95} fueron de 7,71 ng/ml y 2,70 μ g/ml, con un tiempo de despertar de 9,4 minutos.

En la CE_{50} se puede notar que la relación de concentración entre el remifentanilo y el propofol es de 2:1. Con el modelo de superficie que se obtuvo, el efecto en el 50 % también se podría obtener con concentraciones de remifentanilo de 6,98 ng/ml y de propofol de 2 μ g/ml. Esto representa una relación de 3,5 : 1, con la cual se consiguen tiempos de despertar cercanos a 7 minutos. El despertar de un paciente a los 6 o a los 7 minutos, aunque tenga significancia estadística, no tiene mayor significado clínico.^{24,}

³⁰

El conocimiento de estos modelos es muy importante por las repercusiones económicas y la disponibilidad de recursos de cada institución, pues podemos obtener una adecuada anestesia con tiempos de despertar entre 6 y 8 minutos recargando más la concentración hacia el remifentanilo, logrando así la economía del propofol, medicamento que aumenta los costos en la anestesia intravenosa.^{24,32,}

Esquemas de infusión manual

Tradicionalmente, antes del uso del sistema TCI, se utilizaban esquemas manuales para la administración de los anestésicos intravenosos. Uno muy conocido fue el de Roberts *et al.*, en el cual disminuían progresivamente las dosis del propofol con intervalos de 30 minutos.

A pesar de que el TCI y los esquemas de infusión manual proveen una adecuada anestesia, el primero es preferido sobre el segundo por permitir un control más adecuado de la profundidad anestésica y brindar una mejor estabilidad cardiovascular y respiratoria.²⁴

O'Hare *et al.*, al comparar la infusión manual con el TCI, encontraron un adecuado nivel de anestesia en ambos, pero el consumo de propofol por el segundo fue mayor. Un estudio similar fue realizado por Breslin, en el 2004, quien encontró que no había diferencia en la profundidad anestésica ni en el tiempo de despertar; sin embargo, el consumo del propofol por el sistema TCI fue mayor.²⁴

Uno de los grandes problemas que afrontan nuestras instituciones de salud es la disponibilidad de alta tecnología, debido en gran parte a que los recursos están dirigidos a solucionar otros problemas, razón por la cual sólo pocos centros de la ciudad disponen de un TCI para administrar anestesia total intravenosa.

Otro de los inconvenientes en nuestras instituciones públicas es la disponibilidad de bombas de infusión, ya que, en el mejor de los casos, generalmente se dispone de una por sala. Una alternativa práctica que se ha estado utilizando en varios centros de la ciudad es la mezcla de remifentanilo con propofol para infusión única.^{24,30}

Las concentraciones plasmáticas de remifentanilo y propofol dependen del tipo de cirugía. En general, después de una dosis de midazolam de 30 µg/kg, 5 minutos antes de la inducción, se requiere una concentración plasmática de 7 a 8 ng/ml de remifentanilo y de 2 a 2,5 µg/ml de propofol, para realizar la intubación. Una concentración plasmática de propofol mayor de 1,8 µg/ml y una menor de 2,5 µg/ml son suficientes para mantener la hipnosis durante la anestesia.

Una concentración plasmática de propofol inferior a 1,8 µg/ml con una de remifentanilo entre 3 y 3,5 ng/ml suficientes para extubar un paciente despierto, tranquilo y con una baja incidencia de tos.²⁴

Ventajas de la Anestesia Total Intravenosa²⁴

Rápida inducción.

Rápido equilibrio entre plasma y sitio efector.

Calidad de la emersión anestésica.

Técnica de elección en pacientes con riesgo de hipertermia maligna y/o miopatías.

Mejor control de pacientes neuroquirúrgicos graves.

Procedimientos de vía aérea.

Cambios rápidos en las concentraciones plasmáticas y en sitio efector.

Considerar la variabilidad farmacocinética interindividual acorde al paciente.

Estabilidad cardiovascular, al compararse con la dosificación en bolos.

Disminución de las dosis de inducción y mantenimiento transoperatorio.

Prevención de la movilidad del paciente durante el periodo transoperatorio.

Titulación adecuada para llevar a rangos terapéuticos diversos.

Similitud al empleo de vaporizadores de agentes inhalados.

Utilidad en sedación y analgesia postoperatoria.

Desarrollo de sistemas de TCI para opioides, midazolam, ketamina.

Indicaciones y Usos^{24, 34}

Anestesia repetidas.

Breves procedimientos radiológicos o dolorosos que necesitan rápida recuperación.

Control de estrés en cirugía mayor.

Neurocirugía para control de la presión intracraneal.

Procedimientos de la vía aérea.

Riesgos de hipertermia maligna.

Niños con riesgos incrementados de náuseas y vomito.

Desventajas^{24, 30}

Mayor variabilidad interindividual de la FC y FD.

Mayor dificultad de monitores de profundidad anestésica (variable por edad).

Necesidad de bombas de infusión.

Dolor a la inyección.

FARMACOLOGÍA APLICADA A LA ANESTESIOLOGÍA

Como Ciencia estudia la acción de los fármacos sobre el organismo humano y la del organismo humano sobre los fármacos tanto en las personas sanas como en las enfermas.

Y como Especialidad Médica se ocupa junto a otras especialidades médicas y otras profesiones sanitarias de conseguir una óptima utilización de los medicamentos, aumentando su eficacia y disminuyendo su riesgo, es decir de racionalizar la utilización de los medicamentos mediante la elección del fármaco y la pauta de administración más adecuada para cada paciente.

La práctica de la anestesiología requiere de una precisión en la administración de los fármacos que habitualmente no es necesaria en otras áreas de la medicina. Se consideran muy a menudo dentro de los objetivos generales de la Anestesiología; el obtener una inducción rápida y segura y una recuperación precoz sin efectos adversos.¹⁹

Modelo Hipotético del Estado Anestésico Moderno

AGB Vs ATIV se sigue en la interrogante, podemos visualizarlos como componentes por separado, estamos aprovechando la sinergia, el mantenimiento en bolos

fraccionados o perfusiones, emersión anestésica kC_P o C_E . Conocemos el camino que siguen los fármacos de manera habitual en situación y condición óptimas; Farmacocinética (dosis, procesamiento, polimorfismo genético), Biofase (acción, efecto, magnitud de la respuesta) y Farmacodinámica (efecto clínico, concentración, interacción fármaco - fármaco). Es decir posterior a la administración de la droga hay que visualizar el camino a seguir del fármaco y los factores determinantes del paciente que puedan modificar la respuesta esperada.²⁶

No solo tener un dominio de los regímenes de posología actuales, las propiedades físico-químicas; liposolubilidad, pK y porcentaje de unión a proteínas, para cada fármaco. Sino en la práctica clínica dirigir el uso de las drogas anestésicas hacia el Perfil Farmacocinético y Perfil Farmacodinámico.

Los modelos farmacocinéticos estudiados; monocompartamental, bicompartamental o tricompartmental nos ayudan a explicar las particularidades de cada fármaco posterior a su administración (bolo IV) es decir; compartimientos a $FS = V1 - V2 - V3$, las Microconstantes de Transferencia que determinaran la proporcionalidad, concentración adecuada para alcanzar y mantenernos en Sitio Efecto (PK/PD, Distribución y Redistribución) y sus determinantes (concentración, solubilidad, unión a proteínas y el grado de ionización).^{29,30}

Volumen de Distribución (concentración plasmática)

Volumen aparente de la extensión del fármaco en el organismo, recordando que todas las circunstancias que originan menor V_d llevan a mayor C_P y resulta en mayor efecto. Por ejemplo la digoxina, fármaco poco liposoluble correspondiendo con un menor volumen de distribución, mientras opioides y benzodiacepinas desarrollan una mayor liposolubilidad. Representado en el modelo compartamental; V_d aparente ($V1$), V_d estado estable ($V1+V2+V3$), V_d efecto pico o máximo ($V1+V2$).³⁰

Aclaramiento (concentración Sitio Efecto, Tiempo de Efecto Pico)

Capacidad de aclarar un fármaco del plasma, siendo mililitros de plasma libre del fármaco, propiedad intrínseca donde el aclaramiento es siempre el mismo y lo que se

modifica es la velocidad de este que depende de la Concentración plasmática y de los procesos de distribución intercompartamental. Puede ser central o plasmático.²⁴

Esto hace que con los valores farmacocinéticos conocidos para los cálculos en la práctica diaria, el tener un rápido inicio de acción, concentración plasmática ajustable y rango terapéutico amplio, se use con mayor frecuencia el término de Predictibilidad.²⁴

Cinética de la Inducción y de la Emersión

Entonces la anestesia no consiste en una sola entidad, sino un proceso que requiere la inhibición del estímulo nocivo basado en el hecho de ofrecer analgesia adecuada, pérdida del estado de conciencia e inmovilidad (arreflexia). Y adecuarnos a los cambios que se producen en cada ámbito intrahospitalario (recursos, tipo de pacientes y cirugías) es la única manera de conseguir el mejor estado anestésico en cada situación.

Es decir para brindar una Anestesia Total Intravenosa de manera manual, conociendo el peso del paciente, podemos calcular inicialmente la dosis ya sea en mg/kg/hr o $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, pasar a una perfusión en mL/hora y poder alcanzar una concentración plasmática en Sitio Efecto e inferir el decremento y duración de la dosis perfundida.²⁴

Por otra parte cuando utilizamos Target Controlled Infusion TCI, conociendo la Concentración Plasmática podemos ajustar una perfusión mL/hora y desarrollar o utilizar modelos farmacocinéticos en base al Peso/Talla/Edad. Para alcanzar y mantener concentración objetivo C_p en Sitio Efecto sin sobrepasarla.

Al trazar una curva en el espacio, comparando tiempo – concentración, sabemos desde hace tiempo la Ventana Terapéutica para la gran mayoría de los fármacos y los efectos esperados por arriba, entre y debajo de ella posterior a una dosis determinada. Aun y cuando se grafica este comportamiento se han modificado estos esquemas agregando 2 conceptos farmacocinéticos: ^{24,30,33}

Potencia que es la concentración para una respuesta. Determinada; por el inicio de tiempo para el efecto, CE 50 y concentración plasmática.

Eficacia determinada por el Máximo efecto (E max), no aumenta con dosis y se entiende como un mecanismo intrínseco del fármaco.

En resumen a mayor dosis podemos modificar la Potencia pero no la Eficacia. Ahora en la misma curva al situarnos en la parte superior de la recta que corta esta hablaríamos de sobredosis y la prolongación del efecto de los fármacos, en la zona intermedia para encontrar el efecto deseado y por debajo de esta caeríamos en infradosis o un Mínimo Efecto.

Englobando lo anterior hay que discernir de entre los distintos parámetros mencionados, aquellos que se comportan como constantes, es decir que no se modifica con dosis: Vd, Cl, t1/2, Eficacia/Potencia/keo. De importancia en que se predicen concentraciones y efectos. Por otro lado los que se comportan como variables, referido como termino inconstante en tal situación si se modifican con dosis; “observaciones clínicas”, “evidencia médica”, variación del efecto en relación a tiempo.^{24, 33}

Para obtener el complejo dosis - respuesta y este sea adecuado es necesario cumplir con 4 aseveraciones:

1. Concentración en sitio molecular, similar en dosis – respuesta clínica del paciente.
2. Ser suficiente y necesario.
3. Modificar la dinámica neuronal.
4. Evidencia de localización anatómica.

Ya sea bolo único, bolos subsecuentes o perfusiones continuas.

De cierta manera aun y cuando ya se estandarizaron criterios. Por qué No dosificamos de manera adecuada?

Sera: Tipo y duración de cirugía, escenario clínico, peso ideal o peso real, covariables del peso $\mu\text{g}/\text{kg}$, porcentaje de vapor anestésico, dispositivos de administración IV, dosificación en función de tiempo, fármacos a emplear, necesidad de bloqueo

neuromuscular, técnica anestésica, tipo de monitorización, interacciones farmacológicas y las particularidades de cada fármaco.

Medicamentos Características Farmacológicas

Fentanilo

El fentanilo es el analgésico opioide más utilizado en anestesia general; es un opioide sintético derivado de las fenilpiperidinas, 25-75 veces más potente que la morfina y duración más corta (aprox. 30 minutos), es agonista de los receptores μ . Altamente hidrosoluble por lo que atraviesa rápidamente la barrera hematoencefalica y se distribuye rápidamente hacia músculo y tejido pulmonar donde se inactiva el 75 %. Cuando se administra en dosis altas o en perfusiones prolongadas la disminución de la concentración plasmática es lenta, por lo tanto si se presenta depresión respiratoria, esta puede durar tanto como la analgesia. Puede presentar bradicardia e hipotensión, dosis dependiente.³⁵

Mecanismo de acción

Agonista puro opiáceo. Actúa principalmente a través de la interacción con receptores opioides estereoespecíficos presinápticos y postsinápticos μ situados en cerebro, médula espinal y musculatura lisa. Imitan la acción de las endorfinas por unión a los receptores opioides resultando en la inhibición de la actividad de la adenilciclase. Esto se manifiesta por una hiperpolarización de la neurona resultando en la supresión de la descarga espontánea y las respuestas evocadas. Los opioides también pueden interferir con el transporte de los iones calcio y actuar en la membrana presináptica interfiriendo con la liberación de los neurotransmisores.^{35, 36}

A nivel presináptico, inhibe la liberación de sustancia P, inhibe la liberación de dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el sistema nervioso central. A nivel postsináptico disminuye la actividad de la adenilciclase, inhibe el disparo eléctrico espontáneo inducido por la estimulación nerviosa nociceptiva y por la inyección de glutamato, reduce la velocidad de descarga neuronal e inhibe la despolarización postsináptica. Se metaboliza por hidroxilación e hidrólisis aromática.³⁵

Farmacocinética:

Presenta un volumen de distribución (Vd) 4.6 L/kg, aclaramiento 21.0 ml/kg/min, vida media beta ($t_{1/2}$) 186 min, tiene un pKa de 8.4, porcentaje no ionizado de 8.5 %, coeficiente de partición octanol agua de 816, unión a proteínas de 84 %, aclaramiento renal de 1,530 ml/min, VD_{SS} 335 L, vida media de distribución rápida 1.2 - 1.9 min, vida media de distribución lenta de 9.2 a 19 min, vida media de eliminación B 3.1 - 6.6 min.³⁵

En la clínica se emplea en diferentes dosis: a 1 - 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ es analgésico, a 2 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ puede atenuar las respuestas previas a la intubación y a dosis de 50-150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ se emplea para anestesia general intravenosa que proporciona condiciones hemodinámicas estables, ausencia de histaminoliberación, ausencia de depresión miocárdica y protección del organismo frente al estrés.

En sistemas TCI para mantenimiento de anestesia general tradicionalmente se describen una C_p de 0.002 a 0.035 $\mu\text{g}/\text{ml}$, un VD_{ss} 4 L/kg, Vd 600 ml/kg, Cl de 8 a 21 ml/kg/min, el más usado en nuestro medio es de 13 ml/kg/min. El tiempo medio de Ke_0 , definido como el tiempo que tarda el fármaco en el compartimiento efector en alcanzar la mitad de la concentración plasmática, determina el tiempo de inicio de efecto del medicamento.^{26,35}

La Ke_0 del fentanilo es de 0,10 minutos y su tiempo medio de Ke_0 ($t_{1/2} Ke_0$) es de 6,6 minutos. Esto se explica por su elevado pKa que, a diferencia del alfentanilo y el remifentanilo (pKa de 6,4 y de 7,1), manejan tiempos medios de Ke_0 de 0,6 y 0,9 minutos, respectivamente.

Para un anestésico IV el índice de potencia es descrito como la concentración plasmática requerida para prevenir una respuesta en el 50 % (CP_{50}) o 95 % (CP_{95}) de los pacientes a varios estímulos quirúrgicos. Las concentraciones plasmáticas de fentanilo o propofol que reducen las respuestas hemodinámicas o somáticas han sido determinadas por sistemas computarizados de infusión. Las concentraciones plasmáticas de fentanilo de 1.2, 1.8 y 2.8 ng/ml fueron requeridos para una reducción del 50 % en la CP_{50} de propofol a la incisión en piel, incisión peritoneal, y retracción abdominal, respectivamente.^{26, 37}

Los rangos de concentración plasmática (ng/ml) para varios efectos terapéuticos y no terapéuticos son: para una concentración analgésica efectiva mínima (MEAC) de 0.6 ng/ml, para una de moderada a fuerte analgesia de 1.5 a 5 ng/ml; reducción del MAC a 50 % con 0.5 a 2 ng/ml; analgesia quirúrgica con 70 % N₂O con 15 a 25 ng/ml; umbral de depresión respiratoria 1 ng/ml; disminución del 50 % de la respuesta ventilatoria al CO₂ de 1.5 a 3 ng/ml; apnea de 7 a 22 ng/ml y para inconsciencia, aunque no se recomienda de 15 a 20 ng/ml.³⁵

Los requerimientos intraoperatorios varían entre 1 y 9 ng/ml. La ventilación espontánea regresa cuando su concentración plasmática se reduce a 1.5 a 2 ng/ml. Cuando se usa como único agente se denomina anestesia libre de estrés, requiere una gran dosis inicial de 50 a 150 µ/kg o una concentración estable en plasma en rango de 20 a 30 ng/ml. La mayor ventaja de esta modalidad de anestesia es una estabilidad hemodinámica segura, pero no se garantiza que estará libre de despertar intraoperatorio.^{35, 36}

El metabolismo de los opioides se lleva a cabo en metabolismo de fase 1 por el sistema CYP, la fase 2 por conjugación o ambos. En su mayoría involucra el CYP 3A4 y CYP 2D6.

Cada uno de los opioides tiene interacciones sustanciales con otras drogas usadas comúnmente que son sustratos, inductores o inhibidores. La administración de sustratos, inductores o inhibidores puede incrementar las concentraciones de opioides, prolongando e intensificando los efectos y efectos adversos como depresión respiratoria. El metabolismo de los opioides difiere en relación a sexo, edad y etnicidad.³⁵

Efectos secundarios

La depresión respiratoria postoperatoria puede ser debida al secuestro que se produce del fentanilo en los fluidos gástricos ácidos. El fentanilo aquí secuestrado se absorbe posteriormente en el intestino delgado pasando a la circulación y aumentando la concentración plasmática con lo que aumenta la concentración a nivel del receptor y por

tanto su acción. El segundo pico de fentanilo puede ser también debido al lavado pulmonar de éste.

El control barorreflejo del seno carotideo está deprimido por 10 µg/kg en los neonatos. La bradicardia es mucho más importante que la que se produce con la morfina.^{26, 37}

Interacciones farmacológicas

La mayoría de los fármacos activos sobre el sistema nervioso central, como antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas y los inhibidores de la monoaminoxidasa aumentan la magnitud y la dimensión de los efectos de los opioides. Alcohol, barbitúricos y benzodiazepinas producen una sedación mayor que la esperada cuando se dan conjuntamente.³⁷

Propofol

Inductor intravenoso, es el 2 - 6 diisopropilfenol y pertenece al grupo de los alquifenoles; es un hipnótico sedante con propiedades amnésicas, causa una rápida pérdida de la consciencia, es insoluble en agua necesitando un solvente que permita su administración endovenosa, el propofol tiene un pH de 7 - 8.5, un peso molecular bajo de 178.27 y posee una alta afinidad por las proteínas (97 %).

El propofol 2,6 diisopropilfenol su coeficiente de partición octanol/agua es de 6,761 : 1 en un pH de 6 – 8.5 y su pK es de 11. Las actuales fórmulas se presentan al 1 o 2 %. Conformado por aceite de soya 10 %, fosfátido de huevo 1.2 %, y 2.25 % de glicerol.^{38,}

³⁹

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del propofol aún no ha sido dilucidado, aunque se sabe que tiene un efecto inespecífico sobre las membranas *lipídicas* celulares.

Actúa sobre el complejo receptor GABA_A en un sitio diferente que el correspondiente a los barbitúricos y las benzodiazepinas, aumentando la conductancia del cloro. Potencia la acción del neurotransmisor GABA, que inhibe la transmisión sináptica mediante un “*mecanismo de hiperpolarización*” originado por la “*apertura de los canales de cloro*”. La

acción del propofol sobre el receptor GABA_A es *presión reversible*, a dosis altas puede desensibilizar el receptor GABA_A con supresión del sistema inhibitorio en la membrana postsináptica en el sistema límbico. Es también un “*antagonista del glutamato*” a la altura del receptor NMDA. En la medula espinal, el propofol actuaría como “*antagonista de la glicina*”, como lo hace la estricnina, lo cual explicaría los espasmos de opistotonos y las mioclonias que ocasionalmente se observan con su uso. Recientes estudios han sugerido que el “*sistema endo-cannabinoide*” puede contribuir a las acciones anestésicas del propofol. Tiene efecto bloqueante de los canales de Ca⁺⁺ en la corteza cerebral. Este último efecto, semejante al del TPS, reduce el voltaje independientemente del tiempo de apertura del canal. Produce cambios “*no específicos en la organización citoesquelética de las neuronas y células gliales*”, causadas por un incremento del Ca⁺⁺ intracelular.

Los sistemas de neurotransmisores GABA y adrenérgico contrarrestan la acción de los neurotransmisores excitatorios.³⁹

A dosis de inducción produce depresión cardiovascular, debido a su efecto vasodilatador arterial y con probabilidad a un moderado efecto inotrópico negativo y además produce depresión respiratoria pudiendo llegar a la apnea (dosis dependiente).

Farmacocinética y farmacodinamia.

El propofol se comporta según un modelo farmacocinético tricompartmental, de una dosis en bolo hay un rápido equilibrio en los niveles de propofol entre el plasma y los tejidos altamente perfundidos del cerebro, su alta liposolubilidad permite una distribución rápida desde sangre a tejidos entre 2 - 4 min (vida media alfa), que es la causa de su efecto hipnótico rápido. La eliminación del propofol en el modelo tricompartmental es bifásico. La primera fase es rápida con una vida media (vida media beta) de 30 - 60 min, seguida de la fase de eliminación terminal más lenta de 180 - 300 min.^{38, 40}

Tiene extensa unión a proteínas plasmáticas aunque inicialmente muestra una disminución abrupta como resultado de una distribución rápida y alto aclaramiento metabólico de 23 a 50 mL/kg/min [1.6 a 3.4 L/min en un adulto de 70 kg, no se han

observado diferencias de género. Es principalmente eliminado por conjugación hepática a metabolitos glucoronizados inactivos, los cuales son excretados por el riñón y glucuroconjugando cerca de la mitad de la dosis administrada.

El citocromo p-450 CYP2B6 y menos extendido el CYP2C9, contribuye al metabolismo oxidativo de propofol. Como sea el CYP2B6 es el principal determinante de la variación interindividual en la hidroxilación de esta droga por los microsomas humanos.⁴¹

Cuando se administra en infusión la fase de eliminación terminal se prolonga hasta 210 - 405 min, como consecuencia de un cierto grado de acumulación de propofol en tejido graso.

El aclaramiento metabólico del propofol es alto, excediendo el flujo hepático, lo que sugiere que utiliza otras vías extrahepáticas. El aclaramiento del propofol oscila entre 1.3 - 2.2 l/min por lo que en 15 minutos se disminuye la concentración plasmática al 50%.^{39, 40}

La insuficiencia renal no altera la farmacocinética del propofol, el fentanilo potencia el efecto del propofol.

Al comparar desflurano y propofol en relación a hipertensión portal, Mandell demostró que el desflurano pero no propofol, altera las mediciones de la presión venosa hepática del estado despierto, significativamente incrementando la presión venosa hepática libre y disminuyendo el gradiente de presión venoso hepático, una medición indirecta de la presión portosistémica.⁴²

Dentro de los efectos reportados reduce el flujo sanguíneo cerebral, tasa metabólica, y la presión intracraneal. Es un antioxidante lipofílico y fenólico, remueve radicales libres, disminuye la peroxidación de lípidos, aumenta los niveles de glutatión en los tejidos. Tiene un poder antioxidante igual a Trolox C un análogo hidrosoluble de la Vitamina E. Activa a los receptores GABA_A, inhibe los receptores de glutamato y reduce los niveles extracelulares de glutamato por inhibición de los canales de Na dependiente de la liberación de glutamato. Además de que la activación central de receptores GABA_B al menos parcialmente contribuye al mecanismo de acción de propofol. Inhibe los

receptores de NMDA y reduce el influjo de calcio a través de los canales lentos de calcio. Posee efectos inmunomoduladores y podría disminuir la respuesta inflamatoria responsable de disfunción de órganos. Tiene efecto ansiolítico a dosis que no inducen sedación, por modulación positiva de la función inhibitoria de GABA_A. Ha mostrado ser anticonvulsionante alternativo, efectivo contra status epilepticus refractario a anticonvulsionantes estándar.^{38, 40}

Deprime la actividad electroencefalográfica a 0.8 – 1.2 mg/kg/min i.v., disminuye la tasa de metabolismo cerebral a 20 mg/kg i.v., y reduce el flujo cerebral sanguíneo a 50 mg/kg i.v. lo que sugiere que podría tener un efecto protector contra isquemia cerebral. Disminuye el daño neuronal y modula favorablemente la apoptosis regulada por proteínas al menos por 28 días, sugiriendo neuroprotección larga. Reduce el volumen de infarto y daño neuronal por 7 días. El edetato disódico (EDTA) podría ser el responsable de la neuroprotección.^{38, 41}

Disminuye el consumo cerebral de oxígeno, disminuye la presión intracraneal.

Causa hipotensión, especialmente en pacientes depletados. Produce vasodilatación directa y cambios en el tono simpático, depresión central de contractilidad miocárdica, y el barorreflejo es puesto a cero para permitir una frecuencia cardiaca más baja para una presión arterial dada.⁴¹

Usos clínicos

Es un inductor anestésico de acción rápida y corta duración. La dosis de inducción es de 2.5 - 3 mg/kg que administrada en 20 segundos produce una hipnosis adecuada en 30 - 40 segundos con duración de 5 - 10 min. (Sanders 1989).

Efectos secundarios

Aunque el propofol no afecta la síntesis de cortisol o la respuesta a la estimulación con hormona adrenocorticotropina (ACTH), algunos informes indican que suprime la fagocitosis y la destrucción de las bacterias *in vitro*, y que reduce las respuestas proliferativas cuando se agrega a linfocitos de pacientes graves.

Efectos adversos: incluyen dolor en el sitio de inyección, infección del torrente sanguíneo, obstrucción de vía aérea, excitación del SNC incluyendo convulsiones en pacientes susceptibles. El dolor a la administración es el efecto adverso más frecuente, su incidencia varía de 28.5 % para venas pequeñas a 6 % para venas mayores, pero la incidencia de tromboflebitis es muy baja 0.5 %. Otras poco comunes son hipertrigliceridemia y pancreatitis. Altas dosis de infusión de propofol podría asociarse con el síndrome de infusión de propofol, caracterizada por acidosis metabólica severa y colapso circulatorio.^{38, 41}

Interacciones medicamentosas

El propofol puede aumentar los efectos de hipotensión y vasodilatación del fentanilo. (Barash 1993).

Modelo farmacocinético Schnider para propofol

Los sistemas TCI desarrollan bolos de agentes anestésicos y ajustan la tasa de infusión para mantener concentraciones sanguíneas y a nivel de sitio efector en un nivel objetivo elegido.

Para el caso del propofol el primer modelo farmacocinético en desarrollarse fue el de Marsh (1991), al cual le siguieron otros como Schnider (1998), Schuttler (2000), Struys (2000) y White (2008). Para el caso del modelo Schnider el compartimento V1 es fijado en 4.5 L en todos los casos. El uso está limitado a pacientes entre 25 y 85 años. Para el mismo bolo y mismo régimen de tasa de infusión de propofol, el modelo Schnider estimará que las concentraciones sanguíneas son mucho más altas que las estimadas con el modelo Marsh. Cuando se usa el modelo Schnider administra dosis más pequeñas de propofol, y debería ser usado únicamente para establecer concentración a nivel de sitio efecto y no para TCI en plasma. Así también se explican diferencias de Ke_0 entre 0.2 a 1.2.^{30,43}

El estado actual Manejo Perioperatorio del Propofol

El propofol cuenta con varias particularidades que lo hacen de elección para la práctica anestésica: perfil farmacológico predecible, adición de Edetato disódico que le brinda

cierta neuroprotección. Ha permitido el desarrollo de programas computarizados para perfusión IV, incursión de Asa cerrada y capacitación de simuladores, correlación adecuada con BIS, AAI, ISP, CSM, (Correlación Metabólica). Desarrollo de prodroga hidrosoluble de Propofol (Fospropofol) con menor repercusión hemodinámica, formulación con ciclodextrina.^{30, 38}

Desflurano

Agente inhalatorio de tercera generación, pertenece a la familia de los metiléteres halogenados que se administran por inhalación y producen una pérdida de la conciencia y de la sensación de dolor, supresión de la actividad motora voluntaria, reducción de los reflejos autónomos, sedación de la respiración y del sistema cardiovascular.

Las propiedades fisicoquímicas de los agentes halogenados y su liposolubilidad (evaluada por el coeficiente de partición aceite/agua) dependen de la sustitución de un átomo de hidrógeno por uno de flúor y, sobre todo, por uno de bromo y, en menor grado, de cloro.⁴⁴

El desflurano, con una presión de vapor saturante aproximada a la presión atmosférica y una temperatura de ebullición cercana a la temperatura ambiente, se debe administrar con un vaporizador presurizado y con termostato. Para evaluar el coste de la anestesia, se pueden calcular fácilmente las cantidades de gas utilizadas a partir del flujo de gas fresco y de la concentración usada gracias a la conversión en mililitros de agente líquido. Así pues, 1 ml de desflurano se convierte en 208 ml de gas.

El Desflurano con peso molecular (Da) de 168,036, una temperatura de ebullición de 23,5, (°C presión de vapor saturante (20°C) de 663,97, coeficiente de partición aceite/gas de 19, coeficiente de partición Sangre - gas 0,42, Sangre - cerebro 1.29, Sangre - músculo 2,02, Sangre - grasa 30, Metabolismo 0,02 %. Con una CAM en O₂ de los 30 a 60 años a 37 °C y PB 760 de 6.6 vol. % y a más de 65 años de 5.17 vol. %.^{44, 45}

Farmacocinética.

Por tener un bajo coeficiente de partición sangre-gas, permite una rápida emersión de la anestesia en comparación a otros anestésicos inhalados. El MAC de desflurano es 6 % y el MAC awake de 0.53 %.⁴⁶

El citocromo P450 2E1 metaboliza el halotano, metoxiflurano, enflurano, isoflurano, sevoflurano y probablemente al desflurano. Aunque sólo del 0.02 al 0.2 % del desflurano es metabolizado a nivel hepático. El metabolismo del halotano y del desflurano puede dar lugar a la neoformación de neoantígenos con desarrollo infrecuente de hepatitis inmune.⁴⁶

La mayoría de los anestésicos intravenosos causan una disminución conjugada del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y del índice metabólico cerebral de oxígeno (IMCO₂) de modo dosis dependiente. En comparación a lo anterior, los anestésicos por inhalación producen una reducción relacionada con la dosis de IMCO₂ y un aumento del FSC. El isoflurano es el único agente volátil que produce un EEG isoelectrico a concentraciones clínicamente relevantes (2xCAM).^{45, 46}

La CAM disminuye al aumentar la edad. Se recomienda reducir la dosis en pacientes hipovolémicos, hipotensos y debilitados.

Mecanismo de acción

Estudios de resonancia indican que los anestésicos inhalados causan un desorden local sobre la matriz de la membrana lipídica, posiblemente disminuyendo el número de moléculas que se alternan de forma simultánea entre el gel y estados cristalinos, alterando de este modo la función de la membrana. Además a nivel molecular compartiendo el efecto con los demás fluorados, probablemente ejerzan sus efectos por interacción directa con proteínas de membrana en lugar de perturbar la matriz de la membrana lipídica como antes se postulaba, por espacios o hendiduras hidrofóbicas, produciendo pequeños cambios conformacionales en las proteínas, alterando la función en el canal del receptor. También es posible la interacción con zonas especializadas, lípidos que rodean a las proteínas de membrana.⁴⁷

La intensidad de su efecto está relacionada con la dosis y es reversible. Otras sustancias de este grupo son el enflurano y su isómero estructural, el isoflurano, los cuales están halogenados con cloro y con flúor. El desflurano está halogenado exclusivamente con flúor. El reducido coeficiente de partición sangre/gas del desflurano (0,42) es más bajo que el de otros anestésicos inhalatorios, como el isoflurano (1,4) e incluso más bajo que el del óxido nitroso (0,46). Estos datos explican la razón de la rápida recuperación de la anestesia con desflurano.

Los estudios han demostrado que la inducción y la recuperación de la anestesia son más rápidas que con el isoflurano, siendo similar su perfil cardiorrespiratorio. No se observaron signos de efectos epileptogénicos ni otros efectos adversos sobre el EEG. Por otra parte, los fármacos coadyuvantes no produjeron respuestas imprevistas o tóxicas en el EEG durante la anestesia con desflurano.⁴⁷

Los estudios con cerdos criados de forma que resultaran susceptibles a la hipertermia maligna indicaron que el desflurano es un posible potenciador de este cuadro.

El efecto farmacológico es proporcional a la concentración inhalada de desflurano. Los efectos adversos principales son consecuencia de su acción farmacológica.

Inducción

Las concentraciones inhaladas de 4 – 11 % de desflurano producen una anestesia quirúrgica en 2 - 4 minutos. Concentraciones superiores hasta el 15 % han sido utilizadas en los ensayos clínicos. Estas concentraciones de desflurano reducirán proporcionalmente la concentración de oxígeno. Altas concentraciones de desflurano pueden ocasionar reacciones adversas de las vías respiratorias superiores. Debe disponerse inmediatamente de oxígeno y material de reanimación. Puede haber un período corto de excitación durante la inducción de la anestesia.^{45, 47}

Utilización en pediatría: no está recomendado para la inducción de la anestesia general con mascarilla en niños, por su alta incidencia de laringoespasma, aumento de las secreciones, apnea y tos.

En personas de edad avanzada no existe necesidad de ajuste de dosis teniendo en cuenta los valores de CAM.

Mantenimiento

Los niveles quirúrgicos de anestesia pueden mantenerse con una concentración del 2 – 6 % de desflurano si se emplea óxido nitroso de forma concomitante. Concentraciones de desflurano a 2,5 - 8,5 % pueden resultar necesarias si se administra utilizando oxígeno o aire enriquecido en oxígeno. A pesar de que se han administrado concentraciones de desflurano de hasta un 18 % en períodos breves, si se utilizan unas concentraciones elevadas con el óxido nitroso es importante asegurarse de que la mezcla inhalada por el paciente contenga un mínimo de un 25 % de oxígeno.^{46, 47}

Si se precisa una relajación adicional, podrán emplearse dosis suplementarias de relajantes musculares.

En Obesidad los ensayos son de pocos pacientes. Los resultados obtenidos en cuanto a las características de recuperación son discordantes. Hay que tener en cuenta que el objetivo primario era diferente en los ensayos.

Los ensayos en Ancianos también incluyen a pocos pacientes. Los resultados encontrados también difieren entre los ensayos. En el de Chen, sí que se encontraron diferencias significativas en los tiempos de recuperación, menores para desflurano, sin embargo, esto no se tradujo en una estancia significativamente más corta en la unidad de reanimación. En cuanto a la recuperación de la función cognitiva, tampoco se encontraron diferencias entre ambos fármacos.⁴⁹

En cirugía Ambulatoria, el estudio también es limitado en cuanto al número de pacientes. El tiempo de recuperación temprana es significativamente menor para desflurano; sin embargo no se encontraron diferencias en el tiempo de estancia en reanimación ni en el tiempo hasta el alta. Tampoco se encontraron diferencias en el número de pacientes capaces de retomar sus actividades rutinarias el primer día tras la cirugía.⁵³

En Colectomía, se encontró un estudio. Los resultados muestran que el tiempo hasta el alta desde reanimación fue menor para desflurano. El número de pacientes que evitaron pasar por la URPA fue mayor para sevoflurano, aunque sin diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta el alta hospitalaria. Los autores concluyen que esto confirma que no hay diferencias en términos de recuperación entre los dos fármacos.⁵⁰

En Cirugía Pulmonar solo se encontró un estudio de 100 pacientes. Los autores concluyen que si bien la recuperación fue significativamente más rápida con desflurano, los beneficios clínicos no pudieron demostrarse.⁵¹

Cirugía Cráneo - Facial se encontró un estudio de 120 pacientes, donde se encuentra que la recuperación temprana fue significativamente más rápida con desflurano con respecto a sevoflurano y propofol. Los autores concluyen que si bien las tres técnicas son adecuadas para este tipo de cirugía, con desflurano asegura una recuperación más completa y más temprana que con propofol y sevoflurano. El otro estudio incluía 20 pacientes y el objetivo era evaluar diferencias en cuanto a pérdida de sangre en cirugía maxilofacial entre sevoflurano y desflurano. Los propios autores especifican como limitación importante el número reducido de pacientes, que impide sacar conclusiones generales.⁵²

En Cirugía Coronaria se encontraron dos ensayos de Hert. Uno de ellos, publicado en 2003 en los que se medía la recuperación de la función miocárdica en pacientes de edad avanzada y de alto riesgo, en el que los autores concluyen que con la anestesia con desflurano y sevoflurano se conserva la función cardíaca después de la CBP con menos evidencia de daño miocárdico que con propofol. En el de 2009, no fueron capaces de demostrar valores de troponina T menores empleando un anestésico inhalado en comparación con el grupo de anestesia intravenosa. La estancia hospitalaria sí fue menor en los grupos con anestesia inhalada. La mortalidad a un año mostró diferencias entre los grupos siendo menor para sevoflurano.⁴⁸

En cirugía de Columna el único ensayo encontrado compara tres regímenes anestésicos pero solamente el desflurano es un anestésico inhalado. El

desflurano/remifentanilo fue el que obtuvo tiempos de despertar intraoperatorio y postoperatorio significativamente más rápidos en comparación con los otros dos regímenes.⁵⁴

Evaluación de la Seguridad.

Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad).

Los efectos adversos descritos corresponde a: frecuentes (> 100, < 1/10), raros (> 1/1,000, 1/100) y muy raros (< 1/10,000).

Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones⁴⁷

-*Pediatría* No está recomendado para la inducción de la anestesia general con mascarilla en niños, por su alta incidencia de laringoespasma, aumento de las secreciones, apnea y tos.

-*Embarazo* Sólo debería administrarse durante el embarazo si el beneficio potencial obtenido justificara el riesgo potencial al feto.

-*Lactancia* El uso del desflurano no está indicado en madres en período de lactancia ya que se desconoce si se excreta a través de la leche materna.

-*Ancianos* No existe necesidad de ajuste de la dosis en esta población teniendo en cuenta los valores de CAM.

-*Insuficiencia Renal e Insuficiencia Hepática* Debido a su mínimo metabolismo, es probable que en pacientes con enfermedad hepática o renal no sea necesario un reajuste de la dosis.

Contraindicaciones.^{46, 47}

-No debe emplearse en pacientes en los que esté contraindicada una anestesia general ni en pacientes con sensibilidad conocida a los agentes halogenados.

-En pacientes con susceptibilidad conocida o genética a la hipertermia maligna.

-No debería utilizarse en la inducción en pacientes con riesgo de alguna insuficiencia arterial coronaria.

-No debería utilizarse en pacientes en que el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca están contraindicados.

-No debería utilizarse en pacientes que presenten disfunción hepática, fiebre inexplicable o historia de leucocitosis posterior a la administración previa de anestésicos halogenados.

Interacciones

Se puede potenciar el efecto hipotensivo cuando desflurano se administra junto con fármacos IECA, antidepresivos tricíclicos, IMAOs, antihipertensivos, antipsicóticos o betabloqueantes. El uso concomitante de anestésicos con depresores del Sistema Nervioso Central como los utilizados en la premedicación puede producir efectos sinérgicos con ellos, por lo que en algunas ocasiones se deberá administrar una cantidad menor de desflurano. La acción de los relajantes musculares empleados habitualmente queda potenciada por el desflurano. Serán necesarias dosis menores de desflurano en pacientes que reciban opioides, benzodiazepinas u otros sedantes.

Al igual que ocurre con otros agentes anestésicos, cuando se utiliza desflurano se puede alterar la determinación analítica de la glucosa al producir elevaciones transitorias de la misma.

Vecuronio

Es un bloqueador neuromuscular no despolarizante, de tipo esteroideo, de duración intermedia.

Mecanismo de acción

Antagoniza la transmisión colinérgica a distintos niveles además de la unión neuromuscular.²⁶

Farmacocinética y farmacodinamia.

No se absorbe por vía oral y ha de administrarse por vía parenteral. Los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes son fármacos altamente ionizados, muy solubles en agua y poco liposolubles. Son capaces de atravesar las membranas celulares, distribuyéndose casi exclusivamente en el agua extracelular. No pasan pues la barrera hematoencefálica, ni placentaria. Los volúmenes de distribución son bajos (0.2 - 0.5 L/kg), indicando una distribución tisular muy limitada, los aclaramientos dan cifras bajas, en torno a 2.5 ml/kg/min.^{20.26}

Metabolismo y eliminación

Es captado por el hígado y eliminado por la bilis, siendo escasa su eliminación renal. La duración de su acción es de 45 min aprox. El final de su acción se debe más a redistribución que a su metabolización.

El vecuronio tiene un metabolito activo el 3-OH vecuronio que puede acumularse con administraciones muy prolongadas y dosis altas, pero en la práctica anestésica esto solo se aprecia cuando se suman insuficiencia renal o hepática.

Características clínicas.²⁰

-No produce liberación de histamina y carece de efectos cardiovasculares significativos, por ello puede causar bradicardia.

-Su dosificación es de 80 - 120 µg/kg, con dosis de mantenimiento de 10 - 15 µg/kg. Tiempo de duración total de 13 min.

-Dosis efectiva para conseguir bloqueo del 95 % (DE 95) de 50 µg/kg.

-Tiempo hasta el bloqueo máximo 3 minutos.

-Tiempo de eficacia clínica, desde su administración al 25 % de 25 min.

Interacciones medicamentosas

Antibióticos: los aminoglucósidos interfieren con la entrada de calcio a nivel presináptico disminuyendo la liberación de acetilcolina. Las tetraciclinas, las polimixinas, la lincomicina y clindamicina tienen efecto postsináptico, bloqueando el canal iónico.

Los agentes anestésicos inhalatorios potencian los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Los agentes bloqueadores de los canales lentos de calcio, pueden potenciar su efecto.²⁶

Midazolam

El midazolam es un derivado del núcleo 1 - 4 benzodiazepínico, tiene una estructura química que se modifica con el pH; así a un pH < 4 es hidrosoluble y al pH fisiológico se convierte en altamente liposoluble.

Se presenta en una solución tamponada, acuosa, a un pH ácido de 3.5 a diferencia de otras benzodiazepinas que precisan un pH de 6 - 7.

Tiene un peso molecular de 362, un pKa de 6.2, es hidrosoluble y tiene una fijación a proteínas del 96 %, es metabolizado en el hígado a 4 - hidroximidazolam poco activo y a alfa hidroximidazolam.²⁶

Mecanismo de acción

Actúa potenciando la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA en el sentido de deprimir la actividad del sistema nervioso central (SNC).

Causa ansiólisis y amnesia no así analgesia ni simpáticolisis. Sin embargo, ésta clase de compuestos también puede tener efecto paradójico aumentando la agitación de los pacientes, particularmente en los ancianos.²⁰

Tiene una latencia y duración corta y su eliminación del organismo depende mínimamente de la función renal, tiene una vida media de menos de 5 h y alcanza una concentración plasmática máxima en 30 minutos. Cuando se suministra rápidamente y a concentraciones altas (dosis de 0.15 mg/kg) el midazolam provoca depresión respiratoria y en caso de insuficiencia respiratoria crónica la depresión respiratoria es más importante y prolongada.

Los efectos cardiovasculares en el hombre sano son mínimos, pero puede provocar disminución de las resistencias vasculares periféricas por descenso moderado de la tensión arterial (a dosis de 0.2 - 0.3 mg/kg), manteniéndose la frecuencia cardíaca, la

presión de llenado y el débito cardiaco. Estos efectos son potenciados por la coadministración de opioides.^{20,26}

Los efectos hemodinámicos del midazolam son dosis dependientes hasta alcanzar un valor meseta a partir del cual no se incrementan, este valor corresponde a una concentración plasmática de 100 ng/ml. No atenúa la respuesta hemodinámica (hipertensión arterial y taquicardia) inducida por la intubación traqueal.

A nivel del sistema nervioso central (SNC), produce en un intervalo de 2 - 3 minutos sedación y disminución del conocimiento y posteriormente sueño en relación con la dosis. Puede provocar verborrea y desinhibición psicomotriz, otra acción interesante a destacar es la importante amnesia que produce, además, disminuye el consumo de oxígeno cerebral y del flujo sanguíneo cerebral, manteniéndose su relación constante; este efecto parece tener techo a partir del cual un incremento de dosis no tiene más repercusión.

MONITORIZACIÓN

En anestesiología hay métodos subjetivos y objetivos para el monitoreo. Los subjetivos se basan en la presencia de movimiento y respuesta autonómica del estímulo quirúrgico, ambos dependen de la opinión y experiencia del anesestesiólogo. Los métodos objetivos se basan en la sensibilidad y especificidad de algún monitor específico. Dentro de estos se encuentra el electromiograma espontáneo de superficie, la contractilidad esofágica baja, la variabilidad del ritmo cardiaco, el electroencefalograma e índices derivados (spectral edge frequency, median frequency, índice bispectral) y los potenciales evocados auditivos.⁵⁶

El Electroencefalograma (EEG)

Representa la actividad eléctrica espontánea de la corteza cerebral. El flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo cerebral están correlacionados con el grado de actividad del EEG. Todos los anestésicos hipnóticos afectan tanto la fisiología cerebral como los patrones del EEG, por tanto esta actividad eléctrica presenta una correlación directa con la profundidad de la hipnosis. La anestesia inadecuada causa activación del EEG:

las aferencias nerviosas alcanzan la corteza a través del sistema reticular activador del tronco cerebral, este regula funciones superiores corticales por lo tanto afecta directamente el EEG. Gracias a la aplicación de complejas técnicas de extracción y filtrado de señal se desarrollaron los EEG procesados (EEGp). De esta forma se filtra y resume la información en un formato descriptivo y condensado, haciendo útil la práctica de este tipo de mediciones. El procesamiento de análisis más usado en los monitores modernos es la llamada transformación rápida de Fourier. A través de un modelo matemático se obtiene el poder espectral del EEG, del cual posteriormente se derivan varios índices numéricos: 1) Frecuencia Espectral (FE), 2) Frecuencia Media (FM), 3) Índice Biespectral (BIS). La FE es aquel que contiene hasta el 95 % del poder espectral del EEG.⁵⁸

La FM es aquella sobre y bajo la cual se distribuye el 50 % del poder espectral.

Las ondas características del EEG son las beta (β), alfa (α), theta (θ) y delta (δ). Ondas > 13 Hz se encuentra mientras el individuo esta alerta, con los ojos abiertos, ligera sedación. Las ondas α con amplitud de 9 a 13 Hz mientras los ojos están cerrados, con consciencia, anestesia superficial. Las ondas θ de 5 a 9 Hz se caracteriza por estado de adormecimiento, o mantenimiento de la anestesia general. Las ondas δ de 1 a 4 Hz en sueño profundo, anestesia profunda, o a la función neuronal comprometida.⁵⁸

Índice BIS

Es un número entre 0 y 100 que correlaciona con importantes puntos clínicos durante la administración de anestésicos. Valores de BIS cercanos a 100 representan un estado clínico de despierto mientras que 0 denota el máximo efecto sobre el EEG. Estudios clínicos prospectivos han determinado que manteniendo valores entre 40 y 60 garantiza adecuado efecto hipnótico durante anestesia general mientras mejora el proceso de recuperación. Los valores de índice de BIS reflejan la reducida tasa de metabolismo cerebral producida por la mayoría de hipnóticos. Lo cual se hace evidente con tomografía por emisión de positrones.⁵⁷

El índice BIS provee una medición del efecto hipnótico de la anestesia. Aunque la intensidad y duración del efecto de los hipnóticos varía entre los pacientes, el despertar

consistentemente se ha encontrado con valores de BIS mayores de 60. Un valor de índice de BIS < 65 indican una probabilidad < 5 % de que la consciencia pueda regresar en 50 segundos. Los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardiaca, usados para evaluar la profundidad anestésica en contraste, son pobres predictores para la recuperación de la consciencia. El índice BIS y el nivel de respuesta clínica es muy cercana para todos los hipnóticos evaluados o cuando dos anestésicos son combinados.^{57, 58}

Pero el BIS implica además, una guía objetiva desde el momento de la inducción anestésica para conocer el momento de pérdida de la consciencia. Así Mourisse estandarizó el reflejo palpebral con uso de electromiografía, para compararlo con el uso de BIS encontrando que la pérdida del reflejo palpebral es más sensible que el BIS para este objetivo, debido a que la supresión del reflejo palpebral inició a concentraciones donde el BIS permaneció virtualmente sin afectación y la consciencia fue preservada. Para una equivalente disminución de BIS, la pérdida de reflejo palpebral es más de dos veces sensible a sevoflurano que para propofol. Pero en sus conclusiones encontró y más importante es, el reflejo palpebral NO es una herramienta fiable para detectar consciencia, como habitualmente se hace en clínica. El reflejo palpebral tampoco es candidato para la medición de inmovilidad, aunque ella activa motoneuronas en el núcleo facial.^{58, 60}

Los cambios electroencefalográficos específicos de la anestesia con propofol asociados con el retorno de la conciencia, son una reversión gradual de los que ocurren con la pérdida de la consciencia y la emergencia está precedida de pérdida generalizada de la potencia en la actividad delta y theta, ambas de predominio frontal. Cualquier valor del BIS obtenido en montajes diferentes al frontal, puede ser erróneo o no describir el efecto hipnótico de los anestésicos y es independiente de la plataforma utilizada.^{57, 60}

Neuromonitoreo y Anestesia Total Intravenosa

Neuromonitoreo Perioperatorio:

EEG

Vigila la actividad metabólica desde el complejo, energía, oxígeno y glucosa, a lo que perdida de energía conlleva a depresión de EEG por anestésicos.

Anestesia y EEG.

Es objetivo conocer la modificación de los Agentes intravenosos sobre la variedad del neuromonitoreo empleado en la práctica actual y saber correlacionar el resultado final de cada lectura con la situación clinicoquirúrgica.⁵⁸

Es decir comprendemos algunas modificaciones sobre el neuromonitoreo de los distintos fármacos usados en la práctica anestésica como los Barbitúricos que ocasiona Salva - Supresión, a diferencia del Propofol que a dosis clínicas no lleva a Salva - Supresión, el Etomidato aumenta la actividad Beta, los Narcóticos, la mayoría se manifiestan con pocos cambios, pero se reporta a distintas concentraciones cierta actividad epileptiforme. No así las Benzodiazepinas las cuales desaparecen el ritmo alfa y se sustituye por beta, con significancia antiepileptiforme.⁵

Dentro de los Agentes inhalados se reporta al Isoflurano Salva supresión desde 1 CAM (1.25 %) a 1.75 %. Cuando hacemos uso de Desflurano se espera Salva supresión a un CAM (6 %), a diferencia del Sevoflurano que ejerce Salva supresión con 1.5 CAM (3 %) y se describe con Actividad epileptiforme.

BIS.

Es un parámetro numérico de análisis EEG, que describe la actividad neuronal a nivel prefrontal y se esquematiza con:

0: EEG isoeléctrico.

40: Anestesia Quirúrgica.

60: Poca posibilidad de conciencia transanestésica.

Se ha hallado una diferencia entre anestésicos, con concentraciones equivalentes de MAC para Halotano e isoflurano donde no se encuentran valores similares del índice bispectral, determinándose valores menores significativos al usar isoflurano que

halotano. Por otra parte siguiendo esta línea de monitoreo se infiere una mayor relevancia hacia el uso de BIS con la administración de propofol, encontrándose una comparación al uso de propofol con y sin BIS dirigido hacia el consumo el cual lo reduce a más del 20 %.^{55, 59}

Potenciales Evocados

Somatosensoriales.

Auditivos.

Visuales.

Al realizar una monitorización con el uso de anestésicos endovenosos se tiene consideración ya que para obtener una lectura de supresión con la anestesia endovenosa; se muestra una importante resistencia. Pudiendo registrar aun en coma inducido por barbitúricos.

Con el uso de anestésicos inhalados los PESS disminuyen la amplitud y aumentan la latencia en relación a dosis. Resultando una excepción con Desflurano que puede suprimirlos. El óxido nitroso tiene efecto depresor de amplitud.⁵⁸

En cirugías de escoliosis se han comparado la amplitud de potenciales evocados somatosensoriales a nivel cortical, donde la amplitud alcanzada es mayor con isoflurano que con desflurano. En concentraciones tan grandes a 1 MAC es preservada la señal para los 2 halogenados.

De igual manera en otra comparativa donde se observó el efecto de propofol contra isoflurano, sobre los potenciales evocados somatosensoriales a nivel de corteza guiados por BIS. Se demostró mejor preservación de la amplitud de los PESS y menor variabilidad para mantener la profundidad anestésica con el uso de propofol.⁵⁸

Mapeo Cortical

Se ha confirmado en estudios controlados de pacientes con epilepsia la gran potencia epileptogena de sevoflurano mayor que con isoflurano. En otro estudio comparando

propofol – remifentanilo contra sevoflurano – remifentanilo en cirugía de epilepsia se encontraron disminución en los niveles de BIS y aumento en la frecuencia y amplitud de espigas epileptógenas, cuando se hace uso del halogenado con opioide.

Opioides a nivel de sistema límbico regulan excitabilidad, altas dosis se asocian con patrones epileptiformes e intracerebralmente produce convulsiones.

Por lo que es indispensable conocer los efectos anestésicos y las modalidades de monitorización funcional del sistema nervioso. Derivado de lo anterior: comunicación constante con el resto del equipo quirúrgico. Todo encaminado a la optimización del acto quirúrgico. Se pudiera hacer una pequeña aseveración ATIV ideal para neuromonitorización.⁵⁶

TRASCENDENCIA DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR EN ESCENARIOS CLÍNICOS

En procedimientos laparoscópicos ha llegado a ser indispensable medir la respuesta simpática al neumoperitoneo y de esa manera disminuir la expresión de cambios hemodinámicos, algunos esperados durante los primeros minutos del procedimiento. Aunado a lo anterior para mejorar el campo visual quirúrgico y permitir una mejor manipulación visceral en estos tipos de técnicas se desea una adecuada relajación para que no se requieran aumentos graduales posteriores de la insuflación del gas en la cámara abdominal. El uso de relajantes neuromusculares no despolarizantes potentes es de elección y se desea que la dosis inicial fuera la única requerida o infusión a concentraciones mínimas necesarias para el procedimiento, siempre a expensas de requerimientos o rescates subsecuentes.⁶¹

En base a la intensidad del bloqueo tenemos:

Bloqueo Moderado: reaparición de respuesta a la estimulación TOF.

Bloqueo Profundo: respuesta a la estimulación CPT pero no a estimulación TOF.

Bloqueo Intenso: no responde a la estimulación TOF o al CPT.

Monitoreo del BNM: transmisión neuromuscular TNM.

GOLD ESTÁNDAR: TOF-ratio 0.9 Aductor del Pulgar.⁶¹

Problemas de la Parálisis Residual

Se han revisado ampliamente las complicaciones, en el postoperatorio con los relajantes neuromusculares: complicaciones pulmonares postoperatorias (disociación ventilatoria), alteraciones en los reflejos de deglución y faríngeos. Hipoxia por broncoaspiración con aumento de la morbilidad en pacientes de riesgo y/o susceptibles. Colapso de la vía respiratoria generalmente más observada en pacientes con cuadros de recurarización. La mayoría de complicaciones comentadas se explican ya que después de bloqueo neuromuscular (BNM) los últimos músculos en recuperarse son los protectores de la vía aérea (Músculos faríngeos).⁶²

Antagonizar o Revertir

Al situarnos en el escenario clínico de relajación residual o preverla se recomienda el antagonismo del relajante usado durante el transoperatorio ya sea con: Reversión Clásica: Anticolinesterasas Plasmáticas: Neostigmina, Piridostigmina, Fisostigmina y Edrofonio o con Ciclodextrinas: Sugamadex.⁶³

Limitaciones de los Inhibidores de las Colinesterasas

Antagonismo relativamente lento, respuesta no predecible o incompleta en la reversión del bloqueo neuromuscular. Capacidad limitada de reversión del bloqueo profundo, la eficacia está influida por los anestésicos de mantenimiento. En base a su perfil conocido de efectos secundarios, requiere administración de agentes anticolinérgicos (Atropina).

Efectos:

Inhibe AchE y PchE, efecto pico a los 7 - 8 min, no antagoniza bloqueo profundo T2 - T4, no disminuye la concentración plasmática. Lo que conlleva a la aparición de efecto muscarínico: Bradicardia, disrritmias, broncorrea y broncoespasmo, aumento de la secreción gástrica y peristaltismo, necesidad de anticolinérgicos y la presencia de náusea y vómito postoperatorio.⁶³

Consideraciones al revertir en adultos mayores.

Comorbilidades cardiacas y pulmonares contraindican relativamente el uso de Neostigmina y Atropina. Probable prolongación de la recuperación espontanea con vecuronio y rocuronio, debido a cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos. El tiempo de reversión con neostigmina es prolongado e impredecible.

Es obligatorio que la función neuromuscular sea normal antes de la extubación, para asegurar el control de la vía aérea con una actividad ventilatoria normal y un tono muscular adecuado. El no hacerlo aumenta el riesgo de mortalidad a causa de complicaciones respiratorias.^{62,63}

Es factible y seguro el administrar bloqueantes neuromusculares manteniendo un bloqueo profundo o intenso desde el inicio hasta la terminación del procedimiento quirúrgico en forma segura.

La asociación rocuronio - sugamadex en el manejo del bloqueo neuromuscular nos acerca a un control óptimo en el manejo de la Farmacocinética y Farmacodinamia de los bloqueantes neuromusculares acercándonos al concepto de relajante ideal.⁶³

En el contexto de pacientes con comorbilidades que implican un mayor riesgo de administrar BNM, pero que es necesaria su utilización, la ventaja de usar sugamadex es que revierte un bloqueo intenso, profundo, o moderado.

Su seguridad, rapidez y eficacia se está demostrando en pacientes con patologías renales, hepáticas, pulmonares, cardiovasculares, neuropatías, etc.^{62, 63}

OPTIMIZACIÓN DE LOS OPIOIDES EN EL PACIENTE CARDIÓPATA

La tendencia actual es lograr estabilidad hemodinámica, despertar rápido y extubación temprana. La optimización de las técnicas anestésicas está relacionada con el escenario clínico. Hoy en día la optimización en este grupo de pacientes sigue las mismas reglas:

Un buen acceso venoso, inducción lenta y suave, comprender la fisiopatología base y estar preparado para tratar las complicaciones.⁶⁷

A finales del siglo XIX se utilizaba morfina (1 - 2 mg/kg) y escopolamina 1 - 3 mg/70 kg, IV o IM, como anestesia completa, se dejó de utilizar porque produjo morbilidad elevada, es decir no había estabilidad hemodinámica.

En 1939 aparece la anestesia balanceada que se basa en la creencia del uso de dos o más fármacos, reducen las concentraciones de los anestésicos inhalatorios necesarios para la anestesia y de este modo, provocar menor depresión cardiovascular. Continuando con el uso de morfina 0.5 a 1 mg/kg en un individuo respirando espontáneamente oxígeno al 100 % no altera la dinámica cardiovascular, en pacientes sin cardiopatías. Los estudios de De Castru sobre Morfina en 1973 condujeron a pacientes con baja reserva cardiaca en cirugía mayor y se encontraron con los problemas siguientes; amnesia incompleta, liberación de histamina, depresión respiratoria prolongada, necesidad elevada de líquidos por vasodilatación, hipotensión o hipertensión y despertar intraoperatorio.⁹

La morfina tiene un efecto venoso importante y ha sido de mucha utilidad en el edema agudo de pulmón, en el IAM, y muy útil en el tratamiento del dolor postoperatorio, pero no es útil en la anestesia balanceada.

Para 1979 fentanilo en altas dosis comparado con morfina. En pacientes con baja reserva cardiaca: 50 a 150 µg/kg se encontró; menos dilatación vascular, menos liberación de histamina, grados variables de rigidez muscular (tórax leñoso), depresión respiratoria menos prolongada que con morfina e intubación prolongada.⁶⁷

Se ha comparado la eficacia de los opioides en altas dosis y bajas dosis. Y en la UCI la extubación prolongada se logró con dosis baja de opiáceos en menos de ocho horas, menor estancia, aunque no se ha podido hacer diferencias entre los opiáceos.

Aun así.... Cuál ha sido el problema de los opioides potentes a dosis muy bajas?. No ayudan a disminuir la respuesta inflamatoria con concentraciones aun dentro de la ventana pero pegadas al piso de esta. Se registra mayor dolor y se han reportado tiempo de extubación más prolongado.

La anestesia con dosis altas de opiáceos se ha relacionado con despertar intraoperatorio y deja como secuela la Neurosis postraumática (pesadillas, ansiedad, temor a morir o resistencia a hablar del incidente que es un síntoma que a menudo se asocia a un estado consciente durante la intervención).⁶⁷

Por lo tanto, la Anestesia Moderna está basada en objetivos. Cuál es la mejor forma de lograr la analgesia? Bolo o infusión. Se ha formulado esta pregunta en varias ocasiones, y la tendencia es que se debe dar un bolo de inicio y el mantenimiento en infusión.

Si se realiza la inducción con un bolo de dosis alta de opiáceos, debe de hacer las siguientes consideraciones. Si el opiáceo se administra solo rara vez producirá: reducción significativa de la tensión arterial, incluso cuando se administra a pacientes con mala FEVI y la depresión cardiovascular es mínima.⁶⁵

Entonces el inconveniente es tener cuidado con la sinergia o el efecto aditivo, entendiendo que los efectos sumados si modifican la hemodinámica cardiovascular. Otros aspectos que se deben tomar en cuenta son; el modelo de perfusión, el modelo compartimental, la patología o las patologías de base y el tipo de opioide.

Que nos enseñan estos perfiles hemodinámicos

Un bolo grande de opioide más un hipnótico hacen sinergia y pueden causar cambios hemodinámicos. Las mejores repuestas se logran con dosis bajas de opioide y dosis menores de benzodiacepina. Porque una cosa es la que se infunde y otra la que se mide y como varía en cada paciente. Ejemplo de ello es el paciente con insuficiencia cardiaca el cual es más sensible a los opioides debido a que su actividad del receptor delta es menor, por lo que necesita de menos dosis de opioide para realizar su acción, tanto a nivel cardíaco como a nivel cerebral, aunque su compartimento central sea más grande.^{65,9}

En conclusión los opioides son fármacos que benefician al paciente cardíopata, pero este tipo de pacientes son más sensible a los efectos de los fármacos que los pacientes

“sanos”. Y se debe de considerar no solo el tipo de paciente, sino una respuesta mayor de los efectos sinérgicos y los efectos aditivos esperados del plan anestésico.

Efecto Cardiovascular de los Hipnóticos

La introducción del TPS en 1934 marcó la era moderna de la anestesia intravenosa. Desde entonces, no se ha dejado de buscar mecanismos y otras isoformas. Y lo nuevo es buscar de un barbitúrico que no promueva los efectos a nivel cardiovascular ya conocidos (S - Tiopental, R - Tiopental, RAC - Tiopental) a los cuales no se les encuentra diferencias contra propofol.²⁰

Derivado de lo anterior, una de las principales preocupaciones del anestesiólogo es como inducir y mantener la anestesia. Sobre todo en un paciente con FEVI disminuida y disfunción ventricular izquierda, y habitualmente seleccionamos a un fármaco que nos ofrezca estabilidad cardiovascular y cerebral. Aun el Etomidato sigue siendo una buena opción para estabilidad cardiovascular, si porque solo disminuye un 11 % al Gasto Cardíaco obviamente cuando se administra solo.^{20.26}

Nuestro problema es que no se administran los hipnóticos solos siempre se hace adjunto a un opioide, con benzodiazepina o adjunto a un alfa agonista. Y aparece la sinergia o efectos aditivos.

En el caso del Etomidato los mecanismos responsables de la estabilidad hemodinámica probablemente son:

Ausencia de efectos sobre el sistema nervioso simpático y barorreceptores. Mínima depresión miocárdica directa. Y aunque se estudia el MOC - Etomidato el cual no muestra supresión suprarrenal. Pero seguimos apegados a la ATIV con propofol, que sigue siendo una opción la que se sigue estudiando sobre todo en pacientes con cardiopatía.²⁹

Por la vasodilatación mixta, inotropismo negativo y la disminución del gasto cardiaco no es de primera elección en el paciente con insuficiencia cardiaca, hipovolemia o isquemia del miocardio y se debe de tener precaución en su uso y sin embargo nos ha enseñado mucho en cirugía cardiaca.

Por otra parte el propofol ayuda a la extubación temprana, en niños contribuye a disminuir la respuesta a la inflamación, disminuye la proteína S100 como neuroprotector en circulación extracorpórea. La inducción y el mantenimiento de la anestesia con propofol no está contraindicado en pacientes con bajo gasto cardiaco y en pacientes con buena función cardiaca puede ser benéfico por que disminuye el trabajo del ventrículo izquierdo, el doble producto y probablemente el consumo de oxígeno miocárdico.^{40,43}

Afortunadamente la anestesia es una acción reversible, pero si los mecanismos compensadores y de protección fallan; se expresarían cambios como Apoptosis, entumecimiento de la fibra cardiaca, cambios en la microvasculatura y alteraciones de la perfusión tisular. Y podemos encontrar afecciones tanto en la mecánica cardiovascular, en el perfil hemodinámico y mala protección neurovegetativa. Los resultados finales podrían ser déficit cognitivo postoperatorio (muy evidentes en ancianos), pudiendo inducir arritmias cardiacas y falla en la contractilidad miocárdica. Pero todos los anestésicos modifican el potencial de acción y la bioquímica celular. Entonces el nuevo objetivo es mantener el equilibrio cerebro - corazón.⁴⁰

El propofol produce bradicardia, por un efecto en el núcleo central del vago y acción sobre los receptores M2. De tal manera se comprende el mecanismo de la acción del propofol, sobre el control central del cerebro sobre el corazón. De las acciones primordiales del Anestesiólogo son el monitoreo de la profundidad hipnótica que permita la estabilidad hemodinámica y un buen equilibrio de la relación cerebro – corazón, con monitoreo gradual de la dosis para conseguir este objetivo. Las neuronas centrales cardioinhibidoras preganglionares del núcleo ambiguo son estimuladas por el propofol lo que produce bradicardia, y el isoflurano las inhibe, lo que permite la actividad simpática con taquicardia.^{40,43}

Acciones en el Sistema de Conducción

Se describe con el uso de Desflurano taquicardia e hipertensión, por liberación de catecolaminas, el Isoflurano se muestra con taquicardia por inhibición del parasimpático con reflejo compensatorio la vasodilatación. Cuando se administra Sevoflurano se

puede presentar bradicardia por acción en el nodo AV y QT, asociado a prolongación del QTc.⁴⁸

Está bien documentado con el uso de Dexmedetomidina la tendencia a bradicardia por que disminuye el tono simpático e inhibición barorrefleja. En su contraparte con Ketamina se produce taquicardia por estimulación simpática y liberación de catecolaminas.⁶⁶

Pero no todo es cardiodepresión ni apoptosis: también se habla de cardioprotección con anestésicos. Esta evidencia se ha apoyado durante los últimos 30 años, fundamentada en que los anestésicos volátiles inhiben la NADHóxido - reductasa. Desde 1998 el Dr. B Preckel estudio los efectos sobre la reperfusión miocárdica, en donde sevoflurano y desflurano reducen la reperfusión posterior a una oclusión coronaria en vivo. Daño por reperfusión lleva a un daño por Ca⁺⁺, el cual disminuye la fosforilación oxidativa y baja la concentración de ATP, purinas y acidosis intracelular con disfunción miocárdica.⁴⁸

Otros estudios mencionan que el propofol si protege al miocardio de daño por reperfusión porque es antioxidante y modulador de radicales libres, tiene la propiedad de inhibir los poros de transición mitocondrial. Además de menor producción de ácido Malondialdeido.

Otros aspectos. El propofol es vasodilatador, arterial, venoso o capilar. A nivel arterial disminuye las RVS, venoso aumenta la capacitancia y a nivel capilar disminuye la densidad microvascular. Las alteraciones de la microcirculación revierten después de 3 hrs de discontinuar el propofol. A Isoflurano también se le han hallado propiedades cardioprotectoras ya que inhibe los poros de transición mitocondrial y los mantiene cerrados.⁴⁸

Con Desflurano se ha demostrado cardioprotección en cirugía cardiaca ya que no se observa mayor concentración de troponina I. En cirugía cardiaca no coronaria con patología mitral el Desflurano disminuye la concentración de cTnl.⁴⁸

Se ha demostrado que los Anestésicos Volátiles reducen la mortalidad en cirugía vascular y cardiotorácica. Pero cualquiera que sea el anestésico debemos de reconocer en cada uno de ellos los, beneficios o efectos adversos.

Con anestésicos intravenosos hay que reconocer grandes beneficios. Por ejemplo remifentanilo confiere cardioprotección vía cardiaca en los receptores opioides K y . Pero en conclusión los anestésicos inhalados ofrecen cardioprotección ante procesos isquémicos, en cirugía cardiaca y no cardiaca excepto en patología mitral. Los anestésicos intravenosos no ofrecen este beneficio excepto el propofol en dosis altas. Los efectos son mediados por la interacción cerebro - corazón. Los efectos de los anestésicos deben ser aprovechados y aplicados a cada patología. La interacción patología - anestésico determina un comportamiento.^{48, 67}

VARIABILIDAD GENÉTICA

Algo que nos ha acompañado desde el inicio de la medicina actual es la variabilidad interindividual y en muchas ocasiones no se considera para la respuesta a una medicación y pasa desapercibida. Para obtener la respuesta más adecuada es necesario mantener un equilibrio homeostático colocando en una vertiente al componente Genético y del otro lado al Ambiental haciendo manejar el termino de Herencia de respuesta a fármacos, para analizar la variaciones en el Genoma Humano que nos confieren individualidades.⁶⁸

Se propone una curva de distribución normal para la respuesta a estímulos ambientales, donde se toman en cuenta factores externos (ambientales) e internos (genéticos) como la edad, genero, tabaquismo, alcoholismo, obesidad, etc. y en dicha curva debe caer la mayoría de las respuestas a estímulos para cada población y hasta subgrupos para cada una de estas.⁷⁰

Hoy en día se aplica la Medicina Genómica para el uso rutinario de análisis genotípico; para mejorar la calidad del cuidado de la salud, medicina más individualizada, predictiva y preventiva, identificación de secuencias de riesgo y protección o pronóstico para enfermedades de alto impacto en la salud pública. A la par la Farmacogenómica nos ayudara a determinar la variabilidad en la respuesta a fármacos como resultado de

factores hereditarios, identificar polimorfismos en genes que determinan la eficacia y toxicidad de los medicamentos. Y para interés de la presente investigación el desarrollo de nuevos medicamentos con base en la constitución genética de los pacientes, haciéndolos más efectivos y menos tóxicos.^{69, 70}

Las Variaciones Genómicas nos hacen miembros individuales de nuestra especie. Nos confieren susceptibilidad o resistencia a enfermedades comunes, determinan la respuesta a tratamiento farmacológico y se heredan por lo que cada población tiene variabilidades comunes. También nos causan diferentes respuestas al tratamiento, individuos con el mismo diagnóstico responden en forma diferente a un mismo manejo y hace fundamental conocer los SNPs (“Snips”) que determinan la respuesta al tratamiento farmacológico, dado que se ha encontrado una incidencia del 6.7 % de reacciones adversas a los anestésicos. La población Mexicana tiene un Origen Genético particular, el 80 % son de origen mestizo dentro de la cual encontramos la mayoría de los polimorfismos que afectan la respuesta a fármacos.⁷⁰

Polimorfismo de enzimas del citocromo P-450.

Polimorfismo de la enzima tiopurina S - metiltransferasa (TPMT).

Polimorfismo de Proteínas Transportadoras de Fármacos.

Polimorfismo Genético de Dianas Terapéuticas.

Polimorfismo de un solo Nucleótido (PSN).

Variabilidad Farmacogenética Interindividual

Muñoz nos recuerda la importancia del sistema enzimático P450 (sus familias 1, 2, y 3, así como sus coenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4/5) responsables de la biotransformación de más del 80 % de fármacos usados en práctica clínica, por lo cual en los pacientes existen dos fenotipos, los metabolizadores rápidos y los metabolizadores lentos. Los dos fenotipos y dos genotipos presentan herencia recesiva, y esto modifica los parámetros de absorción, distribución, metabolismo y excreción con

la consecuente variabilidad farmacodinámica de respuesta en los efectos terapéuticos y de reacciones adversas en cada paciente.⁷⁰

Principales metas del proyecto Genoma Humano en relación con el Futuro de la Medicina

Identificación de las mutaciones en los genes responsables de los desórdenes genéticos, malformaciones congénitas y retraso mental.

Implementación de métodos precisos de diagnósticos y de predicción del curso de la enfermedad.

Desarrollo de fármacos e implementación de terapias basadas en el conocimiento de los genes, sus productos y sus funciones.

Disponibilidad de métodos de diagnóstico presintomático para individuos en riesgo, con un soporte ético y médico adecuado.

Aplicación de técnicas farmacogénomicas para optimizar la terapia con fármacos de acuerdo a la constitución genética de cada individuo.

Identificación de los factores de riesgo y estratificación de la población para las principales enfermedades comunes.

Adecuación de tratamientos presintomáticos dirigidos a prevenir, retardar o reducir la severidad de un padecimiento.

Una de las principales causas de diferencias interindividuales es la variación entre los individuos de capacidad de metabolizar medicamentos. Inducción (Aumento), Inhibición (Disminución), Herencia poligénica y Herencia monogénica.^{68, 70}

Herencia Polimórfica CYP2D6.

Se describen 2 fenotipos y 2 genotipos, proceso Mendeliano, carácter autosómico recesivo, penetrancia incompleta, varia frecuencia según grupo étnico, metabolizador lento y metabolizador rápido.⁷⁰

Polimorfismo Genético metabolizador lento, representa el 5 % de la población. La disminución se observa en el metabolismo de primer paso, eliminación del fármaco y eficacia terapéutica. El aumento lo hallamos en la biodisponibilidad, vida media, respuesta farmacológica, toxicidad y acumulo de metabolitos.

Polimorfismo Genético metabolizador rápido 95 %. Existe una mayor eficacia de algunas interacciones entre fármacos. Se ha encontrado un metabolismo ultra - rápido por duplicación del GEN. A lo que se necesitan distintos niveles terapéuticos y en algunos casos requieren dosis superiores.⁷⁰

Al momento de usar Hipnótico endovenoso más inhalados tenemos que contemplar que efecto final obtendríamos sinergia, efecto aditivo o infraaditivo. Las Teorías GABAérgicas nos han ilustrado la sensibilidad del receptor GABA_A a drogas anestésicas; la interacción con proteínas de membrana, que modifican el potencial de acción, obteniendo variación de la comunicación interneuronal, cambios EEG e insensibilidad al estímulo nocivo.⁷⁰

Escenario Clínico/Intensidad Estímulo Quirúrgico

Se ha estudiado la reducción de fentanilo de los Valores CP50, de Propofol y la respuesta hemodinámica a diferentes estímulos nocivos. Realizando varios estudios en relación a la interacción entre el uso de propofol y fentanilo y la evaluación de sus concentraciones plasmáticas en diferentes estímulos nocivos y los niveles mínimos alcanzados para mantener analgesia, sin cambios importantes en la respuesta simpática. En varios escenarios como; incisión de la piel, peritoneo y retracción abdominal aprovechado la interacción entre estos dos medicamentos. Lo anterior orientado a los modelos farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas.

El uso de opioide más Agonista alfa 2 nos brindara una sinergia total.

El uso de opioide más opioide aportara solo efecto de aditividad.

CONSIDERACIONES QUE NO DEJAN DE SER IMPORTANTES

AWARENESS

Están documentados pacientes que posterior a un evento quirúrgico sufren un cambio importante tanto en el estado funcional como emocional y muchas de las situaciones se observan secundarias a un trastorno conocido como estrés postraumático y una de las causas más frecuentes es aquel término usado para describir el despertar del paciente durante la cirugía, experimentando dolor y escuchando el dialogo entre los médicos; al que se denomina Awareness Anestésico. Cobra relevancia este término al situarnos en el border line con muchos medicamentos, procedimientos donde no tenemos un adecuado monitoreo; de la C_P del fármaco administrado, nivel de conciencia y estabilidad hemodinámica, llegando a elevarse la incidencia a más del 2 % que es el porcentaje normal esperado. Hay publicaciones que muestran incremento en esta situación en las ultimas 2 décadas, a la par de una marcada disminución en los casos en que se llegaron a supradosis, posiblemente por las limitaciones en el monitoreo y recordando que cada vez estamos más cerca de la línea que separa la ventana terapéutica de la infradosis.⁷²

Si pudiéramos situar esta entidad de una lado encontraríamos Unaware y en el otro extremo Aware, la línea que una estos dos extremos cruzaría dentro del status de conciencia con las fases del sueño; sueño desorganizado, sueño ligero, hasta el sueño profundo. En este aspecto abría que situarnos en el intraoperatorio en la fase en que estamos; Wakefulness, sueño NREM, sueño REM y Anestesia, y poder inferir las regiones anatómicas abarcadas.

La disrupción ocasionada en el monitoreo a nivel de la comunicación fronto – parietal ocasionada por varios hipnóticos (ketamina, propofol y sevoflurano) ha sido estudiada y se explica para cada mecanismo de acción los efectos obtenidos. Con propofol a tasa de infusión 6 mg/kg (4.58 µg/ml) la incidencia de memoria en eventos transoperatorios es de un 7.4 %. (ATIV propofol/fentanilo en 400 pacientes). De igual manera en estudios de mayor amplitud se observa incidencia más alta en procedimientos con ATIV que en AGB.^{72, 73}

Algunas de las causas y factores de riesgo de Awareness durante la anestesia son:

Potenciales factores de riesgo; historia de awareness, ausencia de anestésico volátil o propofol durante el mantenimiento de la anestesia. Otras causas; luz excesiva en la anestesia, incremento de requerimientos anestésicos y el mal uso y funcionamiento de la máquina de anestesia.⁷³

Para la profundidad Anestésica Adecuada es importante alcanzar; pérdida del estado despierto y de la memoria, llegar a la Inconsciencia, con una adecuada monitorización.

El Monitor de estado de conciencia ideal, es aquel que nos permita; optimizar la cantidad de anestésico suficiente y seguro, obtener una concentración adecuada y justa en sitio efector cerebral. Y aquel donde entren todos los; pacientes, anestésicos y cirujías. Hoy en día se complementa esta vigilancia, entre otros, el utilizar BIS, sobre todo en pacientes con mayor incidencia de Awareness como son el ASA III, IV y V.⁷³

Se ha demostrado la disminución del Awareness en un 0.17 %. Llegando a obtener resultados donde la Anestesia guiada por BIS reduce el riesgo de awareness en 82 %. Y en contraparte en varios estudios se sigue concluyendo que no se ha encontrado el monitoreo con BIS como una parte en la rutina de soporte de la práctica diaria. Sin mencionar aquellos pacientes sometidos a cirujías de alto riesgo donde en la investigación dirigida a los grupos monitorizados con BIS experimentaron mayor incidencia de Awareness. Prevención de despertar intraoperatorio con recuerdo explícito en un estudio de una población de 21,610 no detectaron diferencias entre la anestesia guiada por BIS contra aquella concentración anestésica guiada por los protocolos habituales.⁷³

En la Anestesia Total Intravenosa se demostró a favor del monitoreo con BIS la confirmación de Awareness en un 4 % en comparación de aquella población en la que no se guiaba el curso anestésico con BIS, donde fue de un 15 %. En comparación con la concentración final espiratoria de agentes anestésicos (ETAC) no se halló una diferencia significativa y solo inclina la diferencia en la variabilidad interindividual.^{72, 73}

Mecanismo de Hiperalgnesia

Respuesta más intensa a un estímulo que normalmente es doloroso. Hiperalgia secundaria: intensificación del dolor y alodinia desde el tejido sano que rodea la lesión (mayor excitabilidad de las neuronas centrales vía receptores NMDA).⁷⁴

Definición de Tolerancia: concepto farmacológico que ocurre cuando hay falta progresiva de respuesta a algún medicamento lo cual requiere un incremento de la dosis, hay un decremento en la eficacia del medicamento.

A saber de la neurobioquímica del dolor encontramos Neurotransmisores inhibidores o excitadores y Neuropépticos (Aferentes sensitivas, circuitos terminales locales y sistema modulador descendente). Jensen describió la importancia de la Influencia Genética con posibles variaciones en la Catecol-O-metiltransferasa (sustitución de aminoácido valina por metionina) provocando una ruptura 4 veces mayor de la dopamina y noradrenalina, lo cual influye en los diferentes niveles de estos neurotransmisores. Estos pacientes muestran una recaptación disminuida y respuesta nociceptiva aumentada.⁷⁴

Recomendaciones; utilizar adyuvantes, reducir dosis incluso eliminar opioide, utilizar ciertos tipos de opioide (metadona), utilizar antagonistas de los receptores NMDA y limitar el tiempo de exposición.

Náusea y Vómito

Se deben a una combinación de efectos. Hay una estimulación directa en la zona gatillo de los quimiorreceptores desencadenantes en el área postrema bulbar. Este efecto puede ser neutralizado por antagonistas dopaminérgicos del tipo de las fenotiacinas o de las butirofenonas.

El centro del vómito tiene, además un aporte neuronal a partir de otros sitios en el sistema nervioso central (corteza cerebral y núcleos vestibular y cerebelosos). Estos efectos eméticos potenciados intensamente por la estimulación vestibular explican porque los pacientes que deambulan tienen muchas más probabilidades de presentar náuseas.

Las dosis muy elevadas de opioides pueden ser antieméticas al deprimir directamente el centro del vómito, por contraparte el dolor o una tasa insuficiente de narcótico pueden facilitar los efectos eméticos de los opioides.⁷⁶

PAPEL DE LOS COADYUVANTES EN ANESTESIOLOGÍA

Es todo aquel producto químico, natural o sintético que contribuye o potencia, facilita o complementa la acción de otros agentes. Con el objetivo particular de mejorar la analgesia y disminuir los efectos adversos.

El optimizar el estado anestésico y disminuir los efectos colaterales de los anestésicos empleados es una situación deseable en todo evento anestésico. Poder disminuir dosis de hipnóticos y opiáceos. (Sinergismo, aditividad) es una situación buscada a diario en esta práctica. Y una de las formas es hacer uso de fármacos que adecuen mayor el estado anestésico sin desarrollar mayor modificación del efecto terapéutico.²⁶

Ejemplos: antagonistas H₂, antihistamínicos, inhibidores de la bomba de protones, esteroides, AINE's, antiepilépticos, alfa 2 agonistas, inhibidores del NMDA.

Haciendo mención los AINE's, grupo heterogéneo de sustancias a menudo no relacionadas químicamente, que se agrupan en función de sus acciones farmacológicas (antiinflamatorio, analgésico, antitérmico y antiadhesivo plaquetario).

Producen analgesia a nivel periférico y central, inhiben la síntesis de prostaglandinas, activan la vía L – arginina – ON - GMPc periférico, inhiben la señal nociceptiva por activación de receptores NMDA o glutamato en la medula espinal, activación de la vía descendente inhibitoria serotoninérgica y liberación de endorfinas.²⁶

Propiedades farmadínámicas: son ácidos débiles, con unión a proteínas entre un 90 y 99 %, se absorben por vía oral, gástrica e intestinal, metabolismo hepático por CP 450, eliminación a nivel biliar, leche materna y renal donde ocasionan disminución del flujo renal, a nivel gástrico ocasionan cambios en el pH, disminución de citoprotección gástrica.

Propiedades farmacológicas, analgésico (metamizol, ketorolaco, COXibs, desketoprofeno), antiinflamatorios (indometacina, piroxicam, COXibs, acemetacina, laxoprofeno), analgésico - antiinflamatorio (COXibs, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, laxoprofeno, etofenamato), antipiréticos (metamizol, acetaminofén, ASA, ibuprofeno), antiadhesivos plaquetarios (ASA, ketorolaco, naproxeno, nimesulide), gastrolesivos (ASA, ketorolaco, naproxeno, indometacina) y antiespasmódicos (metamizol, clonixinato de lisina, indometacina).⁷⁵

Características farmacológicas de metamizol, profármaco, analgésico potencia 4/5, antipirético 5/5, antiinflamatorio escasa solo se obtiene de manera adecuada a dosis de 4g, espasmolítico 3/5. Efectos adversos; alteraciones gástricas leves, agranulocitosis (rara y reversible), hipersensibilidad (rash, shock, etc.), y leucopenia.^{26, 20}

Lidocaína

La reducción en el consumo de opiáceos es mayor al segundo y tercer día postoperatorios, confirmando los resultados de experimentos que proponen a la lidocaína más como un fármaco antihiperálgico que analgésico. Estudios reportan disminución de 15 - 20 % de propofol guiado por BIS solo durante estimulación quirúrgica, con el uso de lidocaína, concluyendo este efecto.

ANALGESIA Y SEDACIÓN

El manejo del dolor.

La evaluación del dolor debe de realizarse de manera rutinaria en todos los pacientes durante el postoperatorio. Los pacientes que son capaces de comunicarse es preferible un reporte personal al uso de escalas de comportamiento que valoren el dolor.

Las escalas BPS y CPOT son las escalas más confiables en pacientes en la UTI que no pueden comunicarse. Los signos vitales no deben de usarse de manera independiente para la valoración del dolor.⁷⁷

Usar opioides como el tratamiento de primera línea para el dolor no neuropático. Usar gabapentina y carbamacepina, en conjunto con opioides intravenosos, para el

tratamiento del dolor neuropático. Se sugiere el uso de analgésicos no opioides en conjunto con opioides para reducir los requerimientos y efectos adversos provocados por los opioides.⁷⁷

La agitación en pacientes en estado crítico puede ser resultado de un tratamiento inadecuado de dolor, ansiedad, delirium y/o falta de sincronía con el ventilador. La detección y tratamiento de dolor, agitación y delirium debe de ser reevaluado constantemente en estos pacientes. Los pacientes deben de estar despiertos y ser capaces de seguir órdenes para participar activamente en su cuidado, al menos que exista una indicación de una sedación profunda.

La profundidad y la calidad de la sedación deben ser rutinariamente evaluadas en todos los pacientes en el UCPA sometidos a anestesia general. La escala de RASS y SAS son las escalas más válidas y confiables para evaluar la calidad y profundidad de la sedación. Se sugiere usar sedación sin benzodiazepinas.⁷⁷

ANALGESIA POSTOPERATORIA POST ATIV

La transición desde anestesia intravenosa total (ATIV) al postoperatorio debe de ser cuidadosamente pensada, planificada y llevada a cabo para permitir en el paciente un suave cambio de escenario debido a la corta acción de algunos componentes claves de la ATIV. Esta ventajosa característica, que permite rápidos ajustes en el intraoperatorio puede transformarse en un problema al despertar el paciente a menos que la analgesia sea iniciada antes de la discontinuación de la ATIV.

El tema de la transición puede ser analizado por tipo de cirugía o desde el punto de vista de la técnica escogida para el control del dolor postoperatorio después de una anestesia general intravenosa. Se debe pensar además la necesidad de tener un plan "B" ante la eventualidad de un cambio súbito de planes durante la operación. La diferencia en la respuesta de los pacientes en el perioperatorio es amplia y debe ser un factor relevante a la hora de la elección de la técnica analgésica. El paciente debe tener una participación activa en la toma de decisiones y en la planificación de su perioperatorio, respetando su derecho a decidir basándose en la información aportada

por el anestesiólogo sobre las ventajas y desventajas de su proposición, las alternativas y su propio acervo cultural.⁷⁸

Analgesia Multimodal, Base de la Transición

Analgesia multimodal se ha empleado en una gran variedad de procedimientos quirúrgicos y como la base analgésica de muchos tipos de anestésicos incluyendo ATIV. El concepto principal es controlar el dolor atacándolo desde diferentes ángulos mediante el uso de diferentes medicamentos y técnicas para aumentar la efectividad y disminuir los efectos secundarios con el objetivo fundamental de facilitar la recuperación. Antiinflamatorios, paracetamol, metamizol, opiáceos, infiltración con anestésicos locales, esteroides, técnicas de anestesia regional, alfa agonistas, ketamina, técnicas de relajación y otros han sido combinadas con ATIV para optimizar el control del dolor postoperatorio. La Analgesia Preventiva se ha usado junto al concepto multimodal. No obstante que los datos en animales son promisorios, ha sido difícil probar su efectividad en humanos. Gabapentina administrada como premedicación parece proporcionar un efecto antihiperálgico en diversos procedimientos y quizá sea el primer verdadero compuesto preventivo en dolor perioperatorio. Dos estudios, uno con ATIV y el otro con anestesia balanceada, han sugerido que una mayor profundidad anestésica se podría correlacionar con menores efectos de analgesia postoperatoria. Más importante que con otras técnicas de anestesia, para tener buenos resultados en la transición desde ATIV a la analgesia postoperatoria la clave es el momento de inicio de la analgesia. Ello se aplica en cierto modo a medicamentos y técnicas usadas para evitar efectos secundarios como náuseas y vómitos. Como combinar los componentes de acuerdo al tipo de cirugía y su duración también es relevante.

Paracetamol y Antiinflamatorios No Esteroideos

Estos medicamentos, junto a los opiáceos, son los componentes fundamentales de la analgesia multimodal. Paracetamol y los AINE_s alivian el dolor a través de mecanismos diferentes. Los AINE_s inhiben la acción de COX – 1 y COX – 2 en la periferia y en el sistema nervioso central (SNC). Paracetamol inhibe la liberación de prostaglandinas en

la medula espinal y afecta la acción de la serotonina al mismo nivel, junto con los AINE_s inhiben la producción de Óxido Nítrico en el SNC. Dipirona induce antinocicepción vía activación de circuitos descendentes opioidérgicos en la materia gris periacueductal.⁷⁸

Recomendaciones para el paso de ATIV al Postoperatorio.

- Usar analgesia multimodal.
- Usar analgésicos no opiáceos desde el comienzo del procedimiento (premedicación).
- Considerar planificación de analgesia postoperatoria si el paciente será dado de alta el mismo día o permanecerá hospitalizado.
- Prevención de náusea y vómito antes del despertar del paciente.

METODOLOGÍA

Una vez aprobado el protocolo por el comité de ética del hospital, asignado folio, además de haber obtenido los consentimientos informados por los pacientes, se procedió a realizar una tabla de aleatorización para definir el grupo en el que entraron los pacientes.

Se recibieron pacientes programados para cirugía electiva y de urgencias en sala de quirófano asignada, evaluación preanestésica y preselección de pacientes, se realizaron indicaciones preanestésicas. Las cuales incluyeron doble vía periférica o catéter subclavio bilumen con solución NaCl 0.9% de 1000cc, llave de 3 vías y extensión.

Al grupo A (anestesia general propuesta) a los pacientes se les recibió en área de recuperación para iniciar medicación preanestésica que incluyo metamizol a 20 mg/kg IV y ranitidina 50 mg IV u omeprazol 40 mg IV. Se pasó paciente a sala de quirófano para monitorización no invasiva con EKG en DII y V5, anotando ritmo basal, adecuada colocación y verificación de funcionamiento de sensor BIS, registro de signos vitales (FC, PANI, FR, SpO₂) basales T₀. Verificación de 2 vías endovenosas permeables. Además se registraran los signos vitales inmediatamente posteriores a laringoscopia T₁, al momento de la incisión quirúrgica T₂, a los 20 min T₃, a los 40 min T₄, al término de cirugía T₅ y a la extubación T₆.

Se llevó a cabo la inducción con, fentanilo a 6 µg/kg IV bolo inicial y se mantuvo la perfusión a 5 µg/kg/hr, esperando 1 min, entonces iniciamos la perfusión de propofol C_E a 5 µg/ml y según lectura que disminuya índice de BIS hasta 40 y vecuronio a 80 µg/kg IV. Esperaremos al menos 4 minutos desde la administración de medicamentos, se colocara al paciente en posición de olfateo, haciendo desnitrogenización con O₂ a 8 L/min F_iO₂ 100 % con mascarilla facial, entonces se hizo laringoscopia directa con hoja Macintosh 3 o 4 según requerimiento como máximo 2 intentos. Se colocó tubo orotraqueal Murphy 7, 7.5, 8, 8.5 o 9 DI, según evaluación del anesthesiólogo en relación a Cormack - Lehane y neumotaponamiento de acuerdo a prueba clínica de fuga. Conectando a circuito circular en modo VCV con volumen corriente de 7 ml/kg, FR entre

10 y 18 según CO_2 inicial, procurando mantener eucardia según capnografía y capnometría y colocación de PEEP de 4. Confirmando conexión a bomba de infusión Orchestra Base Primea Fresenius programada en base a somatometría de paciente. Apertura de dial del vaporizador de desflurano a 3 Vol. %, reajustando perfusión de propofol de acuerdo a BIS procurando mantenerlo entre 40 y 60, en sistema TCI modelo farmacocinético de Schnider, como objetivo a alcanzar 1.5 $\mu\text{g/ml}$, permaneciendo la administración de Fentanilo a 5 $\mu\text{g/kg/hr}$ en perfusión continúa.

Cierre de perfusión de fentanilo 20 min antes del término de cirugía. Realizando aspiración gentil de secreciones y extubación.

En recuperación se llevó a cabo evaluación de Aldrete, EVA y RASS al ingreso a UCPA T_0P , a los 30 min T_1P y a la hora para valorar egreso T_2P .

Al grupo B se le dio anestesia general balanceada convencional bajo el siguiente orden. Recepción del paciente en área de recuperación antes de ingresar a quirófano, administración de medicación preanestésica, la cual incluía metamizol calculado a 20 mg/kg IV y ranitidina 50 mg IV u omeprazol 40 mg IV. Se pasó paciente a sala de quirófano para realización de monitorización no invasiva con EKG en DII y V5, anotando ritmo basal, adecuada colocación de sensor BIS, registro de signos vitales al ingreso T_0 . Además se hizo registro de los signos vitales inmediatamente posterior a laringoscopia T_1 , al momento de la incisión quirúrgica T_2 , a los 20 min T_3 , a los 40 min T_4 , al término de cirugía T_5 y a la extubación T_6 .

Ansiólisis con midazolam a 30 $\mu\text{g/kg}$ IV. Inducción con fentanilo a 3 $\mu\text{g/kg}$ IV, vecuronio 80 $\mu\text{g/kg}$ IV, posteriormente se administrara lentamente propofol a 2 mg/kg IV, respetando el tiempo de histéresis de los anteriores.

Se colocó al paciente en posición de olfateo e hizo desnitrogenización con O_2 a 8 L/min $F_{i\text{O}_2}$ 100% con mascarilla facial, se realizó laringoscopia directa con hoja Macintosh número 3 o 4 según evaluación de vía aérea, con máximo 2 intentos. Inserción orotraqueal de tubo Murphy No. 7, 7.5, 8, 8.5 o 9 DI, según evaluación del anestesiólogo en relación a Cormack-Lehane, colocación de neumotaponamiento con prueba clínica de fuga del manguito. Conexión a circuito respiratorio de máquina de

anestesia en modo VCV con volumen corriente calculado a 7 ml/kg, FR entre 10 y 18 según CO_2 procurando respetar la eucarbía y colocación de PEEP de 4.

Mantenimiento con O_2 2 L/min con apertura de dial de vaporizador de desflurano a 6 Vol. %, administración de bolos de fentanilo a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 20 minutos hasta 30 minutos antes del término de la cirugía. Educción por lisis de medicamentos, aspiración gentil de secreciones, extubación.

En recuperación se llevó a cabo evaluación de Aldrete, EVA y RASS al ingreso a UCPA T_0P , a los 30 min T_1P y a la hora para valorar egreso T_2P .

RESULTADOS

Se realizó análisis descriptivo en base a porcentajes y promedios. Varias de las variables revisadas no son determinantes para los resultados finales y la conclusión. Aun así apoyan el análisis estadístico y pueden dar pie a nuevas investigaciones por lo que se realizara una distinción breve de estas.

Se describen los resultados, en base a dos grupos; aquellos pacientes en los que se aplicó la técnica anestésica propuesta (Grupo A) y el grupo en quienes se usó anestesia general balanceada (Grupo B):

EDAD

Del total el promedio de edad fue de 52.4 años. El promedio de edad en el grupo A fue de 54.6 años por el otro lado el grupo B tuvo un promedio de edad de 50.19 años. Tabla 1.

EDAD				
GRUPOS DE EDAD POR AÑOS	TÉCNICA PROPUESTA		ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	
	25 A 35	13	24.5%	11
36 A 45	12	22.6%	18	34%
46 A 55	14	26.4%	7	13.2%
56 A 65	7	13.2%	11	20.8%
66 A 85	7	13.2%	6	11.3%
	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE

Tabla 1.

Cabe mencionar que del total global de pacientes en estudio el porcentaje mayor se obtuvo en el subgrupo comprendido entre los 36 a 45 años con un total de 30 pacientes

y el subgrupo con menor cantidad fue el de los adultos mayores con un total de 13 pacientes. Aun así no se modificaron dosis administrados partiendo de estos resultados, dando mayor valor; a las comorbilidades asociadas, somatometría y monitorización inicial T0. Solo se puede adjuntar que para esta mayoría de edad (36 – 45 años), se cuenta con un mejor desarrollo orgánico y menor sesgo de error para los modelos farmacocinéticos.

GENERO

Con respecto al Genero de los 106 pacientes; 76 (71.7%) fueron mujeres y el 28.3 % (30) fueron hombres, todos cumplieron con los criterios de inclusión. Además de que ninguno fue excluido. El grupo A constituido por 53 pacientes constó de 37 mujeres y 16 hombres. En tanto el grupo B del total de 53 fueron 14 hombres y 39 mujeres. Tabla 2.

GENERO				
	TÉCNICA PROPUESTA		ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	
	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE
HOMBRES	16	30.2%	14	26.4%
MUJERES	37	69.8%	39	73.6%

Tabla 2.

Lo anterior representa que 39 mujeres (51.3%) del total de mujeres recibió anestesia general balanceada. El 48.7% (37 mujeres) recibieron anestesia general con la técnica propuesta. Mientras que 14 hombres (46.7%) recibieron anestesia general balanceada y el 53.3% (16 hombres) recibieron anestesia propuesta. Un dato llamativo es la gran mayoría de mujeres en los dos grupos, con poco más del doble de pacientes para cada uno. Cabría un posterior estudio en base al comportamiento por género, ya que esta gran diferencia se inclina del lado femenino y no se pueden generalizar los resultados

SERVICIO TRATANTE

Por servicio tratante 102 pacientes fueron de cirugía general (96.2%) y 4 de oncocirugía (3.8%). Tabla 3.

SERVICIO TRATANTE				
	TÉCNICA PROPUESTA		ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	
	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE
CIRUGÍA	51	96.2%	51	96.2%
ONCOCIRUGÍA	2	3.8%	2	3.8%

Tabla 3.

Solo un paciente del grupo de oncocirugía se clasifica como “paciente oncológico” siendo la patología adjunta tumor de mama además de colecistitis crónica litiásica. El cual ya estaba en protocolo previo a la intervención (quimioterapia, radioterapia y mastectomía radical modificada). El resto sin patología oncológica asociada o aun no diagnosticada. En dicho subgrupo no se modificaron las técnicas anestésicas, tanto de Anestesia General Balanceada como de la Técnica Propuesta. Se observó el comportamiento transanestésico y postanestésico en este pequeño subgrupo y no se observaron cambios relevantes, inclusive el paciente con sesiones de quimioterapia previas no requirió mayor dosis a las del promedio para hipnóticos. De igual manera habría que hacer un análisis en una población mayor para observar mejor el comportamiento de estos pacientes con este tipo de Anestesia General.

PESO

Por lo que respecta al promedio de peso para el total de pacientes, este fue de 75.2 kg. El promedio del grupo A fue de 71.9 kg y de 78.6 kg para el grupo B. Tabla 4.

PESO				
POR GRUPOS DE PESOS EN KILOGRAMOS	TÉCNICA PROPUESTA		ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	
	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE
40 A 60	11	20.8%	12	22.6%
61 A 80	27	50.9%	25	47.2%
81 A 100	14	26.4%	11	20.7%
> 100	1	1.9%	5	9.4%

Tabla 4.

El paciente obeso y muy particularmente el mórbido representan uno de los mayores retos para el anestesiólogo, no sólo por las dificultades en el manejo de la vía aérea, sino también por todas las comorbilidades asociadas a la enfermedad, y su consecuente repercusión sobre órganos y sistemas. El manejo anestésico de un paciente obeso se complica cuando el anestesiólogo no está familiarizado con las alteraciones anatómicas, fisiológicas y farmacológicas asociadas a la obesidad. El principal problema se presenta a la hora de decidir qué tipo de técnica anestésica resultará más beneficiosa para este tipo de pacientes, si la inhalatoria o la intravenosa.

Hasta la fecha no existen estudios que demuestren que una técnica sea mejor que la otra; sin embargo, gracias a la disponibilidad de drogas intravenosas potentes, de acción ultracorta y con propiedades fisicoquímicas que resultan ideales para el paciente obeso, la anestesia total intravenosa (ATIV) se ha convertido en una de las técnicas más usadas en anestesia para cirugía en paciente obeso.

En el paciente obeso mórbido se producen cambios a nivel de la composición corporal, debido al aumento de la masa grasa y la masa magra. El aumento de la masa grasa es

proporcional al peso; en cambio, el aumento de la masa magra se produce como una medida compensatoria para sostener el exceso de peso, y ocurre hasta cierto peso crítico ($\text{IMC } 42 \text{ kg/m}^2$), luego de lo cual no aumenta más. Todas estas alteraciones en la composición corporal producen variaciones en el comportamiento farmacocinético de la mayoría de las drogas, especialmente las lipofílicas, con tendencia acumulativa; esto trae como consecuencia la prolongación en los tiempos de decaimiento plasmático y los tiempos de despertar. La magnitud de estos cambios a nivel de la cinética de las drogas no se ha podido cuantificar con exactitud, y las recomendaciones que existen en cuanto a dosificación han sido generalmente por kilogramo de peso, relativizado empíricamente a cada droga, sin una validación específica.

La escala de peso a utilizar en la dosificación del obeso mórbido resulta algo confuso, las dosis de las drogas son calculadas con base en las características individuales de cada paciente: edad, peso, género y comórbidos. Actualmente, los esquemas de dosificación pueden calcularse usando peso corporal total (PCT), peso ideal (PI) siguiendo la fórmula de Lemmens $\text{Ambos} = 22 [\text{altura (metros)}^2]$, área de superficie corporal, índice de masa corporal (IMC) o masa magra (LBM).

Para el cálculo de las dosis de los hipnóticos no se usó el peso magro (LBM) en las dosis de inducción, el peso corporal total (PCT) se utilizó en las dos fases; tanto inducción como mantenimiento. En el caso de los opioides, para el cálculo de las dosis de perfusión lo hicimos con base en el peso ideal siguiendo el perfil farmacocinético de fentanilo. Del relajante general no despolarizante (BNMND), siguiendo de igual manera el perfil del vecuronio y una población en estudio de predominio obesa; en líneas generales, se recomienda usar el peso ideal para el cálculo de las dosis, y el peso corporal total en el cálculo de las dosis de los agentes de reversión neuromuscular, por lo que así se llevó a cabo.

Haciendo un pequeño análisis de los datos registrados aproximadamente un pobre 21 % de esta población se encuentra sin problemas de obesidad, convirtiéndose probablemente en una variable a considerar, con respecto a las variaciones encontradas en los diferentes subgrupos. Desafortunadamente las limitaciones en los modelos anestésicos, ya sea manuales o en TCI juegan un rol trascendental para determinar los objetivos de muchos trabajos de investigación, como se ha hecho

mención se siguieron las líneas de recomendación para cada paciente y en lo rescatable no se tuvieron accidentes (recurarización, remorfinización) en los dos grupos. Siguiendo el mismo enfoque se deberían complementar nuevas investigaciones orientadas hacia esta entidad.

TALLA

De los 106 pacientes el promedio de talla fue de 162.9 cm, para el grupo A fue de 164.8 cm y para el grupo B 160.9 cm. Tabla 5.

TALLA				
TÉCNICA PROPUESTA			ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	
POR GRUPOS DE TALLAS EN CENTÍMETROS	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE
	140 A 160	20	37.7%	19
161 A 180	33	62.2%	34	64.1%
181 A 200	0	0%	0	0%

Tabla 5.

De lo anterior se respeta la estatura promedio, solicitando a los pacientes en conocer su talla de preferencia sin calzado y si se desconocía se realizaba la medición, fundamental para la obtención del peso ideal durante la prueba.

ESTADO FÍSICO DE LA ASA

Respecto al estado físico 21 fueron catalogados como ASA I, 57 como ASA II y 28 como ASA III. El total de pacientes con ASA III correspondió a 26.4%, lo que fue mayor que los clasificados como ASA I con solo 19.1%. Tabla 6.

ESTADO FÍSICO DE ASA						
	ASA I		ASA II		ASA III	
TÉCNICA	5	9.4%	36	67.9%	12	22.6%
PROPUESTA ANESTESIA GENERAL	16	30.2%	21	39.6%	16	30.2%
	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE

Tabla 6.

Durante las primeras fases de desarrollo del protocolo se pretendía incluir solo a pacientes ASA I y ASA II, y dejar de lado aquellas situaciones que modificaran aún más la respuesta farmacológica, como es el caso de la población con ASA III. Se decide la inclusión de este subgrupo por la cantidad de pacientes con los que se lidian hoy en día con estas características, además tratar de demostrar la estabilidad hemodinámica contemplada como uno de los objetivos principales.

Se incluyeron pacientes ASA III, siempre y cuando cumplieran con los criterios de inclusión y no se descartó ningún paciente elegido durante el desarrollo del procedimiento, ya que la mayoría de pacientes; con inestabilidad hemodinámica o descompensación de enfermedades sistémicas recién diagnosticadas o de base, no son sometidos a procedimientos laparoscópicos optándose por cirugía con técnica abierta. El desarrollo de nuevos modelos farmacocinéticos y el conocer las consideraciones para cada patología no se deja de considerar para un mejor manejo de estos pacientes.

FRECUENCIA CARDIACA

Del total de pacientes el promedio de la frecuencia cardiaca fue de 73.7 latidos por minuto. El promedio para el grupo A fue de 66.5 latidos por minuto y por otro lado el grupo B tuvo un promedio de 80.8 latidos por minuto. Tabla 7.

FRECUENCIA CARDIACA PROMEDIO		
INTERVALOS DE TIEMPO	TÉCNICA	ANESTESIA
	PROPUESTA	GENERAL
T0	77.1	80.3
T1	59.3	80.2
T2	64.9	78.5
T3	64.5	75.1
T4	60.7	76.9
T5	72.5	94.1
	PROMEDIO	PROMEDIO

Tabla 7.

Observamos diferencias en las distintas medias, inclusive desde el tiempo 0 (basales) donde se obtiene una diferencia de 3.2 latidos por minuto entre las dos (6.8 % por arriba del promedio general), recordando que para ambos grupos se manejó la misma premedicación además de que se le explico al paciente de manera entendible al procedimiento anestésico al que sometería. A la intubación (T1) la diferencia es mayor alcanzando 20.9 lpm entre ambos grupos siendo 5.4 % por debajo del promedio general, encontramos aquí una diferencia importante, posiblemente por la disparidad existente entre el bolo de narcótico inicial y la metodología propia de la inducción, por separado es notoria la desigualdad, el grupo A presenta 14.4 lpm menor respecto al promedio general (19.5 % por debajo) en contra de los 6.5 lpm mayor con respecto al promedio del grupo B. Durante la incisión quirúrgica (T2) existe una diferencia entre ambas técnicas de 13.6 lpm (2.7 % por debajo del promedio), lo que también corresponde con una variación significativa que sigue mostrando la tendencia a frecuencias cardiacas bajas en el grupo A, representando menores picos o aumentos en la respuesta simpática que en el grupo B, de igual manera la diferencia por separado entre los grupos es notoria, es decir en el grupo A se obtiene 8.8 lpm menor para el promedio consiguiendo un 11.9 % por debajo, contrario al 6.5 % mayor en el grupo B.

20 minutos posteriores a la inducción (T3) se aprecia una diferencia de 10.6 lpm, que corresponde a 5.3 % menor que el promedio general, cercano al 6.6 % menor que el promedio a los 20 min siguientes (T4), siguiendo la tendencia de mayor disminución en las frecuencias observadas en el grupo A, en este intervalo se puede apreciar el menor porcentaje respecto al promedio general, haciendo pensar en la tasa mayor de opioide administrada y la interacción con los hipnóticos hallada en este grupo, referente al grupo B exhibe una diferencia de 1.4 lpm mayor en T3 (1.9 % por arriba) y 3.2 lpm en T4 (4.3 % por arriba), acompañado de la disminución que muestra en T3 del 12.5 % y en T4 del 17.6 % respecto al promedio el grupo A. T5 (extubación) muestra 21.6 lpm de diferencia entre ambos grupos que equivale a 13 % mayor que el promedio general, es relevante que la media en el grupo A durante este periodo se mantiene ligeramente por debajo con relación a la basal por 4.6 lpm, no así en el grupo B donde existen 13.8 lpm de diferencia mayor.

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA

Respecto al promedio de la PAM para el total de pacientes, este fue de 79.3 mmHg. El promedio del grupo A fue de 75.6 mmHg y de 83 mmHg para el grupo B. Tabla 8.

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA PROMEDIO		
INTERVALOS DE TIEMPO	TÉCNICA PROPUESTA	ANESTESIA GENERAL
		BALANCEADA
T0	90	91.5
T1	62.5	72
T2	76	88.5
T3	77.1	88.8
T4	70.2	74.7
T5	77.7	83
	PROMEDIO	PROMEDIO

Tabla 8.

Durante la toma de signos vitales basales (T0), la PAM no mostro diferencia significativa entre los dos grupos, si se encontró variación a esta diferencia de 11.4 mmHg (14.4 %) mayor comparada con el promedio general. En T1 hubo diferencia de 9.5 mmHg entre ambos grupos, resultando en 15.2 % menor que el promedio. Para el grupo A la diferencia es más representativa con 16.8 mmHg comparada con el promedio (21.2 % menor), que el grupo B con 9.2 % menor, lo que representa las diferencias en la técnica de inducción.

Por grupos se obtiene en T2 y T3 (incisión quirúrgica y 20 minutos posterior a la inducción respectivamente), con relación al promedio general diferencia entre los dos de 3.7 % y 4.6 % mayor respectivamente, esta disparidad obtenida por arriba de la media general se entiende por la elevación ligeramente mayor de 88 mmHg para el grupo B en ambos intervalos. Manteniendo más la media en los pacientes manejados con la técnica propuesta donde oscilo entre 76 y 77 mmHg, demostrando menores modificaciones en esta variable para el grupo A con relación a estos intervalos (T2, T3) en donde importantes estímulos como son la incisión e insuflación reflejados en esta medición, la variable se mantuvo prácticamente constante, inclusive ligeramente menor que el promedio general (4.2 %, 2.8 %). En T4 la diferencia entre ambos grupos es de 2.4 mmHg lo cual significo 8.6 % menor para el promedio general. Derivado de lo anterior en el grupo A se exhibe 11.5 % menor respecto al promedio y en el grupo B 5.8 % igualmente por debajo. Finalmente en T5 de la misma manera como se habían comportado las tendencias, los pacientes con la técnica propuesta siguen sin sobrepasar la media general establecida para los dos grupos con un 2.0 % menor contra un 4.6 % mayor para el grupo sometido a Anestesia General Balanceada.

SATURACIÓN ARTERIAL DE OXIGENO (SpO₂)

Del total de pacientes el promedio de la SpO₂ fue de 98,2. El promedio para el grupo A fue de 98.2 y por otro lado el grupo B tuvo un promedio de 98.3. Tabla 9.

SATURACIÓN ARTERIAL DE OXIGENO PROMEDIO		
INTERVALOS DE TIEMPO	TÉCNICA PROPUESTA	ANESTESIA GENERAL BALANCEADA
	T0	96.8
T1	99	98.6
T2	98.3	98.4
T3	98.3	98.5
T4	98.5	98.8
T5	98	98.4
	PROMEDIO	PROMEDIO

Tabla 9.

Las diferencias obtenidas hasta el momento entre ambas técnicas tanto en la frecuencia cardiaca como en la presión arterial media, no se vieron reflejadas en las mediciones de la presión parcial de oxígeno para ambos grupos. En todos los intervalos son obtuvieron medias aceptables y sería muy escrupuloso con estos valores para fines del estudio discernir algún resultado aplicado a la comparativa del estudio.

Se encontraron por separado algunos casos de pacientes con neumopatías y otras afecciones, por la aleatorización hay inclinación mayor hacia un grupo, dando pie a desarrollar un análisis más objetivo y aplicar ambas anestесias a pacientes con características similares y valorar de esta manera el comportamiento.

ÍNDICE BIESPECTRAL BIS

Por lo que respecta al promedio del BIS para el total de pacientes, este fue de 54.4. El promedio del grupo A fue de 56.2 y de 52.7 para el grupo B. Tabla 10.

ÍNDICE BIESPECTRAL PROMEDIO		
INTERVALOS DE TIEMPO	TÉCNICA PROPUESTA	ANESTESIA GENERAL BALANCEADA
T0	91.6	87.0
T1	40.8	43.6
T2	34.5	38.7
T3	48.3	34.8
T4	45.7	43.9
T5	76	68.5
	PROMEDIO	PROMEDIO

Tabla 10.

En una primera apreciación pareciera que los promedios generales (global y grupal) no muestran variaciones significativas sometidas a discusión. Haciendo un análisis singular se pueden afirmar varias peculiaridades. La variación que muestra T0 no es relevante dado que los pacientes se sometieron a la misma premedicación, haciendo mención exclusiva del midazolam el cual se administró posterior a T0 únicamente en pacientes del grupo B. Durante la intubación (T1), hubo una diferencia de 2 entre ambos grupos lo que exhibió 22.4 % menor que el promedio, arrojando dicho resultado la profundidad anestésica esperada secundaria a la inducción. Por separado para en el grupo A se encontró 25 % menor y 19.8 % hacia la baja en el grupo B con respecto a la media general. Aun y cuando los dos grupos caen dentro del valor que garantiza hipnosis adecuada para anestesia general, se pudiera afirmar que en este intervalo se inclina de manera muy leve hacia este objetivo, el grupo controlado con anestesia general balanceada. En la incisión quirúrgica (T2) el porcentaje de la diferencia de los dos grupos fue del 32.7 % menor que la media promedio lo que marca de una manera muy importante este periodo de tiempo, definiéndose como el momento donde se obtienen los valores más bajos de BIS. Al igual que el periodo anterior la inclinación hacia el grupo B es por definición mejor con 38.7 de BIS (28.9 % menor que el promedio), saliendo menos del rango objetivo (40 – 60) y cayendo por debajo del promedio general

el grupo A hasta 36.6 %. Recordamos la combinación de dos hipnóticos en este último grupo y sin ser muy precoz la afirmación la posible sinergia entre Desflurano y Propofol.

A los 20 minutos posterior a la inducción (T3) se invierten los valores y se comporta de mejor manera la anestesia propuesta con 11.2 % menor que el promedio pero dentro de un adecuado valor de BIS, no así con el grupo sometido a anestesia general balanceada donde la media es 36 % menor que la promedio además de abandonar el intervalo hacia mayor profundidad anestésica. En todos estos lapsos de tiempo de manera dinámica se ajustaban dosis a excepción de fentanilo y Desflurano en el grupo A donde permanecieron constantes (5 µg / kg / hr, 3 Vol. %) y esto conlleva a rondar mejor los valores de las variables a los rangos establecidos. Lo anterior determina los resultados del periodo T4 con 16 % para el grupo A y 19.3 % para el grupo B menores que el promedio general pero dentro del intervalo aceptado y con muy poca diferencia entre ellos. Por último el espacio de T5 nos expone la media de los valores de BIS para el grupo A en 39.7 % mayor que el promedio y para el grupo B en 25.9 % igualmente mayor, orientado mejor el efecto alcanzado con la técnica anestésica propuesta a valores de BIS más cercanos a 100 aun y con la disparidad encontrada en el RASS.

DURACIÓN DE PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

El promedio de duración del procedimiento fue de 1.2 hr, para el grupo A fue de 1.2 hr y la duración promedio en el grupo B fue de 1.2 hr. Tabla 11.

DURACIÓN DE PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO				
	TÉCNICA PROPUESTA		ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	
	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE
< 1 HORA	19	35.8%	18	34%
1 A 2 HORAS	34	64.1%	35	66%

Tabla 11.

Cinco casos que ya habiendo sido seleccionados, fueron retirados del trabajo de investigación por prologarse el procedimiento arriba de dos horas. Afortunadamente el número de pacientes en los subgrupos es muy parecido y esto determina menor la desigualdad al comparar las dosis de fármacos obtenidas.

DESFLURANO

En cuanto al consumo de desflurano se midió en volumen y la tasa de consumo para el grupo A fue de 28 ml/hr mientras que el grupo B una tasa de 56 ml/hr. Tabla 12.

DESFLURANO		
	DOSIS TOTAL PROMEDIO	TASA PROMEDIO mL/kg/hr
ANESTESIA PROPUESTA	46.8	0.4
ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	88.7	0.8

Tabla 12.

Asumiendo una adecuada calibración para los vaporizadores y que la titulación de Desflurano al final es un cálculo aproximado con buretas lo más adecuadamente posible por parte del personal proveedor de MEDICUS, se puede observar una relación 1 : 2, es decir la técnica propuesta utiliza la mitad de la dosis por ml / kg / hr que la anestesia general balanceada, recordando que a la par en la primera se infunde propofol. El MAC de 0.3 para desflurano como se manejó en los pacientes del grupo A fue alcanzado ajustando el dial del vaporizador entre 3 y 2.5 Vol. %, esta situación resulta relevante entendiendo que ha esta concentración de gas no es posible mantener hipnosis en cirugía general aun y con la tasa de fentanilo perfundida. Estos resultados también hacen pensar que esta tendencia se mantendrá durante todo el acto anestésico, sean procedimientos de corta o larga duración. Podemos hacer mención que cuando se usa Desflurano como único hipnótico la tendencia de medias

individuales salen con mayor frecuencia del promedio general a razón del criterio de cada anesthesiólogo, no siendo así en esta técnica propuesta donde mantenemos una concentración constante del gas anestésico.

Este manejo cobra mayor relevancia al afirmar que las dosis para propofol de igual manera disminuyeron importantemente y se hará el análisis pertinente más adelante.

PROPOFOL

La tasa de consumo de propofol para el grupo A fue de 210 mg/hr contrastando con el grupo B que tuvo una tasa promedio de 91 mg/hr. Tabla 13.

PROPOFOL		
	DOSIS TOTAL PROMEDIO	TASA PROMEDIO mg/kg/hr
ANESTESIA PROPUESTA	314.2	3
ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	140.5	1.3

Tabla 13.

Antes de abordar este análisis recordar que estos procedimientos no duraron más allá de 2 hrs, reflejan por mucho en los resultados finales la dosis de carga inicial y la primera hora de perfusión para el primer grupo. En el Grupo B solo se administró el bolo de carga de propofol y el mantenimiento se hizo totalmente con desflurano utilizando un promedio de 91 mg / hr y 56 ml / h respectivamente. En el grupo A la primera impresión sería que ambas dosis se duplican y que la combinación de estos anestésicos generales no es útil. Aunque nos alejamos del propósito buscado en la obra, es pertinente hacer la siguiente cita: *las dosis en el grupo A a lo largo de las horas para desflurano no cambian y como ya se mencionó son concentraciones a 3 Vol. % incapaces de mantener hipnosis adecuada, opuesto a ello con propofol donde sí se aplicaron pequeñas variaciones en su perfusión resulta interesante puesto que se iba*

buscando la disminución gradual del fármaco. Es decir de haber iniciado con concentraciones a sitio efector a 4 µg / ml pudimos hacer decrementos guiados por BIS y el monitoreo, hasta por debajo de 1.5 µg / ml en la mayoría de los casos lo que nos define que estuvimos en el piso de la ventana y por debajo de ella, y en procedimientos de mayor duración pudiéramos observar realmente la disminución total de estos medicamentos utilizando esta técnica anestésica.

Por otro lado sería conveniente analizar de otras maneras y en un estudio dirigido especialmente a ello, la interacción que podemos encontrar al combinar propofol con Desflurano. Ya que como se verá más adelante, la hipnosis ofrecida es adecuada además de que se observan despertares más rápidos y menores efectos adversos secundarios a la administración de estos agentes.

FENTANILO

La tasa de fentanilo para el grupo A fue de 518 µg/hr en comparación con el grupo B el cual tuvo una tasa promedio de 329 µg/hr. Tabla 14.

FENTANILO		
	DOSIS TOTAL PROMEDIO	TASA PROMEDIO µg/kg/hr
ANESTESIA PROPUESTA ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	773.8	7.4
	495.9	4.7

Tabla 14.

Se han demostrado los beneficios del basar la anestesia en analgesia, por otro lado se buscan alternativas para reducir las dosis de los opiáceos. Y si habláramos de las ventajas no dejamos de lado sus desventajas. Las tasas promedios de fentanilo alcanzadas en los pacientes del grupo A, se mantuvieron como un valor fijo, a ningún paciente que ingreso a este grupo se le modifico la dosis ya ajustada a peso (bolo inicial a 6 µg/kg/hr, mantenimiento 5 µg/kg/hr). En esta ocasión lo que se busco fue garantizar una adecuada analgesia y estabilidad hemodinámica con dosis mayores de opioide.

Cuando se analizaron las cifras tensionales y de frecuencia cardiaca en ambos grupos se pudo constatar la mayor estabilidad en las medias incluidos los periodos de mayor estrés quirúrgico para los del grupo A, aun y cuando en ambas pruebas se pudo suprimir de manera adecuada los estilos nocivos, el mayor control lo encontramos hacia este grupo.

En estos mismos pacientes se suspendió la perfusión de fentanilo de 20 a 25 min antes del término del procedimiento, aun y cuando no se antagonizo el narcótico no se halló dificultad para la extubación en la mayoría de los pacientes. Excepción de tres casos donde se compartió una situación, al despertar mostraron adecuada fuerza muscular (elevación de extremidades y nuca), apertura ocular y dirigían la mirada al llamado, pero se demoraba su extubación; ya que no mostraban datos de esfuerzo ventilatorio, al pasar a modalidad manual de ventilador no se cumplían datos de extubación, inclusive la prueba de tolerancia al medio no era favorable. El destete del apoyo ventilatorio en estos pacientes se retrasó 10 min promedio aproximadamente en los tres sucesos.

La comparativa a destacar durante T5 para las dos técnicas se describe a favor del grupo A; con menores dificultades para la extubación como; tos, espasmo laríngeo, variaciones en la respuesta hemodinámica, etc., la necesidad de otros dispositivos que mejoren la saturación, necesidad de reversión del relajante muscular e incluso la expresión facial muy subjetiva inmediata al retiro de la cánula que en los dos grupos se realizó lo más gentilmente posible.

Teniendo la posibilidad de haber disminuido la perfusión de fentanilo en el grupo A se decidió continuarla, hasta en los pacientes más inestables por varias razones; tanto por las especificaciones propias del protocolo, la disminución importante de los hipnóticos y objetivar más la estabilidad cardiovascular que ofrece este medicamento.

VECURONIO

La tasa de vecuronio para el grupo A fue de 4.2 mg/hr al igual que el grupo B donde también se obtuvo la tasa promedio de 4.2 mg/hr. Tabla 15.

DOSIS TOTAL DE VECURONIO PROMEDIO		
	DOSIS TOTAL PROMEDIO	TASA PROMEDIO mg/kg/hr
ANESTESIA PROPUESTA	6	0.06
ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	6.5	0.06

Tabla 15.

En ningún paciente del grupo A hubo la necesidad de usar dosis subsecuente de RMND contrario a lo que paso en el grupo B donde se conviene la aplicación de mayor dosis previa valoración clínica ya que no se realiza alguna monitorización de la relajación muscular. Estas dosis de rescate resultaron mínimas ya que no mostraron diferencias significativas al comparar las medias de los dos grupos pero es importante mencionar la no reversión del efecto relajante en el primero distinto al segundo donde no se contabilizo pero si se realizó el antagonismo en algunos pacientes. Y resulta nuevamente favorable la anestesia propuesta orientada a menor posibilidad de situaciones adversas por efecto del vecuronio.

PERIODO POSTANESTÉSICO

Los resultados de los promedios en este periodo abarcan desde la llegada a recuperación donde se llevara a cabo evaluación de; Aldrete, EVA y RASS, al ingreso T_0P , a los 30 min T_1P y a la hora para valorar egreso T_2P . Y las medias observadas son el resultado final de la suma de estos tres periodos ya que no se hizo un análisis por separado hacia cada intervalo de tiempo.

ESCALA VISUAL ANÁLOGA

Del total el promedio de EVA fue de 0.2. El promedio de EVA en el grupo A fue de 0 por el otro lado el grupo B tuvo un promedio de 0.4. Tabla 16.

ESCALA VISUAL ANÁLOGA				
	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE
0 A 3	53	100%	50	94.3%
4 A 6	0	0%	3	5.7%
7 A 10	0	0%	0	0%
	TÉCNICA PROPUESTA		ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	

Tabla 16.

Es sin duda notoria la analgesia postoperatoria obtenida en el grupo A, con tasas por arriba de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ y siguiendo la cinética de eliminación del fentanilo, se obtuvo analgesia residual importante.

En nuestro hospital durante su estancia en recuperación la mayoría de pacientes permanecen en este espacio por arriba de dos horas y con ello podemos seguir observando su comportamiento y en el caso de la analgesia postoperatoria se encontraron algunos registros mayores a cuatro hrs en el grupo con técnica propuesta. El uso de AINE's salvo el aplicado en la premedicación no se requirió por lo menos durante la primera hora del postoperatorio en ningún paciente del grupo A.

A los pacientes del grupo B en tres casos se les adjunto dosis de AINE e incluso narcótico débil durante la primera hora del postoperatorio esto disminuyo el dolor en todos las situaciones.

ESCALA DE AGITACIÓN/SEDACIÓN DE RICHMOND (RASS)

Por lo que respecta al promedio de RASS para el total de pacientes, este fue de -1.7. El promedio del grupo A fue de -1.6 y de -1.7 para el grupo B. Tabla 17.

ESCALA DE AGITACIÓN/SEDACIÓN DE RICHMOND (RASS)				
	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE
+4	0	0%	0	0
+3	0	0%	0	0
+2	0	0%	1	1.9
+1	0	0%	3	5.7
0	7	13.2%	5	9.4
-1	17	32.1%	14	26.4
-2	22	41.5%	12	22.6
-3	3	5.7%	12	22.6
-4	4	7.5%	6	11.3
-5	0	0%	0	0%
	TÉCNICA PROPUESTA		ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	

Tabla 17.

Se puede evaluar el RASS de los dos grupos estableciendo como la meta optima aquellos que su calificación sea de 0 y de ahí comentar particularidades hacia los distintos valores. Por lo tanto el número de pacientes con escala de RASS de 0 resulta mayor en el grupo A siendo 7 contra 5 del grupo B. Para el total de pacientes que se manejó adquiere mayor valor el tomar al subgrupo que cae por debajo de 0 (-1, -2, -3, etc.), la sumatoria de estos es de 46 y 44 respectivamente y si además de esto revisamos para las distintas técnicas donde se obtiene la mayor cantidad de pacientes y se exhibe que en la técnica propuesta el predominio es de -2 con 22 casos y para la anestesia general balanceada el número de más casos cae en -1 con 14.

Uno de los resultados finales que descubre lo anterior es que la técnica propuesta ofrece un mayor estado de sedación lo que no cae en desventaja ya que son cero los pacientes en estado de agitación a diferencia del otro grupo.

CALIFICACIÓN DE ALDRETE

Del total el promedio de calificación de Aldrete fue de 8.7. El promedio de calificación de Aldrete en el grupo A fue de 8.9 por el otro lado el grupo B tuvo un promedio de 8.5.

Tabla 18.

CALIFICACIÓN DE ALDRETE				
	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE
10	0	0%	0	0%
9	48	90.6%	27	50.9%
8	5	9.4%	26	49%
7	0	0%	0	0%
< 7	0	0%	0	0%
	TÉCNICA PROPUESTA		ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	

Tabla 18.

El resultado que hace la diferencia en estos promedios son los 26 pacientes calificados con ALDRETE de 8 en el grupo B, definitivamente la mayoría de ellos cayeron durante el periodo de TOP aunque no se marcó este registro, pero esta disparidad refleja los puntos que se restan por variaciones mayores en las medias tensionales.

NAUSEA O VOMITO POSOPERATORIO

Por lo que respecta al promedio de NOVOP para el total de pacientes, este fue de 0.03. El promedio del grupo A fue de 0 y de 0.06 para el grupo B. Tabla 19.

NAUSEA O VOMITO POSOPERATORIO				
	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE
SI	0	0%	3	5.7%
NO	53	100%	50	94.3%
	TÉCNICA PROPUESTA		ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	

Tabla 19.

Ya se ha demostrado la disminución de NOVP con anestesia endovenosa muy por arriba de otras técnicas, también los efectos secundarios de los narcóticos sobre todo durante el postoperatorio y la forma de prevención y manejo de este fenómeno. Entendiendo que se administró a todos los pacientes ondansetrón a dosis de 100 µg/kg previos a la extubación y que ambas técnicas son anestesias generales balanceadas, hacemos la afirmación que la diferencia encontrada cae en; la forma de administración y cantidad de fentanilo, las concentraciones de Desflurano dosificadas en cada caso, el estado de analgesia y el propio procedimiento quirúrgico.

AWARENESS

Del total el promedio de Awareness fue de 0.03. El promedio de Awareness en el grupo A fue de 0.04 por el otro lado el grupo B tuvo un promedio de 0.02. Tabla 20.

AWARENESS				
	TOTAL	PORCENTAJE	TOTAL	PORCENTAJE
SI	2	3.8%	1	1.9%
NO	51	96.2%	52	98.1%
	TÉCNICA PROPUESTA		ANESTESIA GENERAL BALANCEADA	

Tabla 20.

Constatar el grado de hipnosis con BIS no es 100 % fidedigno y aunque al guiar estos procedimientos de la manera más minuciosa se presentaron tres casos de despertar intraoperatorio en los dos grupos de estudio. Para determinar este suceso se realizó un interrogatorio a cada paciente cuando retomaba su estado de conciencia basal sobre datos de awareness ya que en el transoperatorio no se confirmó ningún evento. Desafortunadamente la estadística obtenida es de llamar la atención ya que un completo despertar intraoperatorio podría ocasionar grandes incidentes, además hoy en día se sigue una importante tendencia a; llevar el acto anestésico al límite de la ventana terapéutica, uso de los requerimientos mínimos necesarios de dosis con la ayuda de diferentes interacciones que ayuden a conseguirlo, lamentablemente no existe aún, aquel monitoreo que satisfaga la vigilancia intraoperatoria y por consiguiente la aparición de estos sucesos.

DISCUSIÓN

Se pretendió dar soporte a la monitorización del transanestésico para el mantenimiento de una adecuada profundidad anestésica y en dicho sentido no hay duda de que el BIS es una herramienta adecuada, manteniendo valores entre 40 y 60 garantiza adecuado efecto hipnótico durante anestesia general mientras mejora el proceso de recuperación. Al momento no hay descripción de alguna técnica que combine la inducción endovenosa con mantenimiento a base de halogenado e hipnótico intravenoso como se innova en este trabajo.

Hendrickx menciona que excepto para ketamina, los anestésicos IV que trabajan en diferentes receptores o subtipos de receptores usualmente muestran sinergia para hipnosis y supresión del movimiento al estímulo nocivo. Se sugiere entonces el uso concomitante de propofol-desflurano-fentanilo para el mantenimiento de la anestesia, esperando interacciones de sinergismo o aditividad.

Las cirugías con mejor indicación para uso de fentanilo son procedimientos con duración superior a dos horas y las que presenten mayor estímulo doloroso (columna, ortopedia y de tórax). Solamente en pocos casos el opioide ideal sería fentanilo, sin embargo es el único con que se cuenta en el servicio de nuestro hospital, por lo cual se usó.

Se buscó ante todo una interacción entre los distintos fármacos como las ya conocidas propofol – fentanilo, donde la concentración plasmática de propofol requerida para que 50 % de los pacientes no respondan al estímulo durante la incisión quirúrgica, es de 15.2 $\mu\text{g/ml}$ en comparación cuando se tiene una concentración de fentanilo de 1 ng/ml , se disminuye la necesidad de propofol a concentraciones de 5 $\mu\text{g/ml}$ y, a concentraciones de fentanilo de 2 ng/ml , a 2,5 $\mu\text{g/ml}$; a concentraciones de 3 ng/ml de fentanilo se disminuye a 1,3 $\mu\text{g/ml}$ y, a concentraciones de 4 ng/ml , a 1.2 $\mu\text{g/ml}$ de propofol.

Los requerimientos intraoperatorios de fentanilo varían entre 1 y 9 ng/ml . La ventilación espontánea regresa cuando su concentración plasmática se reduce a 1.5 a 2 ng/ml . Cuando se usa como único agente se denomina anestesia libre de estrés, requiere una

gran dosis inicial de 50 a 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o una concentración estable en plasma en rango de 20 a 30 ng/ml . La mayor ventaja de esta modalidad de anestesia es una estabilidad hemodinámica segura, pero no se garantiza que estará libre de despertar intraoperatorio. La bomba de infusión Base Primea no tiene modelo farmacocinético para el fentanilo, así que sólo se usó esta como infusor de jeringa. No se utilizó el fentanilo a dosis libres de estrés pero si manejamos tasas mayores de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$.

Los requerimientos de fentanilo en el grupo A están dentro del rango reportado en el amplio margen que representa este, pero sin dudas que están arriba del promedio necesario para una anestesia general balanceada habitual.

Los requerimientos de propofol para mantenimiento de la anestesia van desde 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, en el grupo A se iniciaron desde 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y paulatinamente se disminuyó por debajo de este margen hasta concentraciones de 0.8, obviamente manteniendo desflurano. Pero al obtener las tasas reportadas para mantenimiento de anestesia en el grupo B se obtuvo un resultado menor, sabiendo que se incluye tanto la dosis de carga como de mantenimiento en el grupo A, sin embargo si restáramos la primera quedaría por debajo y se podrían visualizar mejor los resultados. Esto podría visualizarse mejor en procedimientos quirúrgicos de mayor duración donde se requeriría mayor volumen de hipnótico inhalado en el grupo B contra la cantidad de desflurano y propofol siendo para ambas por debajo de la mitad de las dosis habituales en el grupo con la técnica propuesta. Para comparar el consumo de desflurano se hizo con el volumen de líquido consumido, 1 ml de desflurano se convierte en 208 ml de gas.

Sebel halló una marcada reducción de MAC de desflurano tras un bolo de fentanilo de 3 μg o 6 μg hasta de 85 % en concordancia a concentración de fentanilo de 6.5 ng/ml . A diferencia de Dahan quien no encontró sinergismo en la interacción de halogenado (sevoflurano-fentanilo) al guiar su estudio con BIS, en este caso las diferencias que sugieren son por el modelo de superficie utilizado. Todos los datos de interacción para opioides y anestésicos inhalados potentes muestran una disminución dosis dependiente de la CAM con un efecto techo, demostrando de esta forma sinergismo.

Esto ha sido mostrado para fentanilo, alfentanilo, sulfentanilo, y remifentanilo con isoflurano, sevoflurano y desflurano. Por lo anterior se decidió incluir a desflurano por su educación más rápida.

El demostrar que tipo de interacciones farmacodinámicas existen cuando están implicados más de dos fármacos es tarea difícil y podría ser desarrollado por algún ingeniero biomédico, en colaboración con anestesiólogos. Sin embargo, se apreció en este trabajo disminución de los requerimientos de hipnóticos, así como de los efectos adversos (nausea y vómito posoperatorio). Además se hace evidente una mejoría del dolor posoperatorio al tener mejores calificaciones de EVA durante su estancia en recuperación.

En qué grado favorece el uso mayor de fentanilo en el grupo A en comparación al grupo B es parte de otra vía de investigación pero se pretendió buscar en el presente trabajo la interacción entre Desflurano y Propofol sobre el Índice Biespectral, haciendo uso indirecto de las constantes vitales y el valor de BIS. Este se realizó en el servicio de anestesiología del Hospital ISSSTE Regional Gral. Ignacio Zaragoza, tratando de comparar dos modelos de anestesia general; uno la anestesia general balanceada convencional donde se hace uso para el mantenimiento anestésico de un anestésico general que es el desflurano y dos la técnica propuesta en la cual se ha analizado la interacción que se produce entre dos fármacos anestésicos generales como son el desflurano y el propofol, sobre un sistema de monitorización clínica de profundidad anestésica que es el Índice Biespectral, en conjunto de tasas mayores de fentanilo.

La utilización de diversos fármacos o de múltiples fármacos es algo absolutamente corriente y común en el caso de anestesia, y estos fármacos que se utilizan tienen unos índices terapéuticos muy bajos y se producen entre ellos muy frecuentemente interacciones, a veces nocivas y otras veces que pueden ser beneficiosas. En este caso estos datos que hemos sacado de los pacientes que analizamos, vemos como se realiza una anestesia estandarizada muy común en la cual, realizamos la inducción con el propofol un fármaco intravenoso muy seguro para las inducciones pero posteriormente pasamos a hacer el mantenimiento del plano anestésico mediante la

combinación del primero y de desflurano un fármaco anestésico inhalatorio bastante fácil o más fácil de manejar.

En este caso vemos como los dos fármacos; el propofol disminuye y el desflurano va aumentando conforme los vamos sustituyendo y se va manteniendo un plano anestésico que está representando por el Índice Biespectral en los rangos establecidos. El índice Biespectral es un parámetro derivado de la actividad Electroencefalograma a nivel frontal y que además para su estimación se han introducido datos poblacionales y nos da una estimación de cuál es el grado de profundidad anestésica de un paciente, el índice va desde 100 con un paciente completamente despierto hasta 0 que son los casos en los que tenemos electroencefalograma plano en los pacientes. Y el grado de profundidad anestésica estándar para un procedimiento quirúrgico se considera que debe estar entre 40 y 60 aproximadamente.

El problema es que, aunque a este índice lo afecta casi todos los anestésicos generales que producen inconsciencia, lo afectan de forma muy distinta y así podemos conseguir planos anestésicos e inconsciencia de un paciente con concentraciones y con niveles de BIS muy diferentes entre ellos.

También nos ha interesado por que la interacción entre estos fármacos sobre todo Desflurano y Propofol ha sido muy poco estudiada, es difícil analizar fármacos con dos vías de administración tan distintas. Nos interesó ver si la interacción que hay entre ellos es simplemente aditiva que es un poco la experiencia clínica que tenemos o bien si se produce una interacción sinérgica que podría ser interesante en este caso o infraaditiva como ha pasado en el caso de la administración de fármacos intravenosos ya previamente.

El análisis de interacción de fármacos se realiza con técnicas como son los isobogramas como hemos visto. Pero en este caso lo hemos limitado y no por ello deja de ser un análisis más complejo para rangos de dosis más amplios como se llevaría en una técnica de análisis de modelos de respuesta de superficie, a la comparativa de las constantes vitales, valor de BIS y los promedios y porcentajes de dosis administradas.

Recordando que el Objetivo principal que tenemos en este trabajo, fue comparar dos técnicas anestésicas generales guiadas por BIS y determinar cual me brinda mejor estabilidad hemodinámica, mayor calidad de la hipnosis y menores efectos adversos. Pero lo que hemos realizado desde hace más de 1 año un estudio prospectivo, observacional, no de laboratorio en 106 pacientes 53 de ellos sometidos a Anestesia General Estándar con duración prevista no mayor a 2 hrs, con los criterios de exclusión comentados, monitorización estándar (ECG, SpO₂, TAM incruenta y gases espirados), con cierta libertad para el médico anesthesiólogo que participara, hacer ajustes en las concentraciones farmacológicas, excepto que la inducción tenía que ser con propofol y mantenimiento con desflurano. En todos ellos se hizo una técnica; con premedicación absolutamente común a base de Metamizol y Ranitidina u Omeprazol, ansiolisis mediante Midazolam (15 µg/kg), analgesia basal con Fentanilo dosis bajas (3 µg/kg), relajación con Vecuronio al igual que el otro grupo de pacientes a 80 µg/kg bolo inicial y el Desflurano se ajustó para mantener inconsciencia del individuo según datos clínicos y además para mantener un BIS entre 40 y 60, generalmente entre 50 y 60, evidentemente con los pacientes ventilados mecánicamente.

La determinación del BIS la hicimos con monitor VISTA, y recogiendo los valores cada 5 minutos. Se utilizan en promedio los valores del minuto posterior a la determinación de los fármacos. El Desflurano y demás halogenados se determinan mediante el análisis de la concentración teleespiratoria en el monitor Siesta i_{TS}, y esta determinación teleespiratoria tiene una correlación excelente con la concentración a nivel de efecto (concentración cerebral). Para fines del estudio se tomó la cantidad de líquido ocupada por hora y se hizo un análisis de las CAM requerido.

Lo que se tiene para determinar la concentración de propofol son excelentes modelos farmacocinéticos desarrollados desde hace muchos años e introducidas algunos de ellos en la clínica y que nos permiten determinar, no solo concentración plasmática, sino algo más interesante que es la concentración en biofase (concentración a nivel de efecto) y para eso mediante el modelo tricompartmental de Schnider hemos determinado sus concentraciones a nivel de biofase mediante la representación gráfica y numérica que nos brinda el monitor de la bomba de perfusión Orchesta Base Primea.

El análisis se dividió en 6 periodos que van desde T0 a T5, tomando relevancia el periodo de tiempo entre T2 y T3 (intubación orotraqueal e incisión quirúrgica), correspondiente con los 13 minutos después de la inducción, donde tenemos a los dos fármacos hipnóticos actuando de forma simultánea. Y para asignar un valor a la interacción si contáramos con ello, se utilizaría un modelo de respuesta de superficie desarrollado para el campo de los anestésicos por Minto y Shafer en el año 2000, el cual se basa en 2 conceptos; en que la combinación de dos fármacos cuales quiera van actuar como un fármaco único virtual que es el que se analizaría y es el que tendrá su propia relación concentración efecto y en segundo lugar, que las propiedades de este fármaco dependen de la proporción de los dos fármacos. Este fármaco virtual se va a comportar con la relación dosis – efecto, igual que los fármacos que lo forman y quedaría representado mediante una ecuación de efecto máximo al igual que la que se tiene para cualquier fármaco anestésico, en donde se representaría la proporción de los fármacos para conocer desde el efecto 0 hasta el efecto máximo y la U_{50} (efecto 50 del nuevo fármaco). Y por definición se sabe que la U_{50} si esta alrededor de 1 hablando entre 0.9 y 1.1 con un 10 % de error, asumimos que la interacción entre dos fármacos va a ser aditiva para ese efecto, si está por debajo de $1 < 0.9$ es una interacción sinérgica y muy por encima de $1 > 1.1$ será una interacción infraaditiva, este es el criterio estándar que se utiliza para la interacción. El hecho esta que en el presente proyecto nos hemos limitado al análisis de otros valores como las constantes vitales e índice de BIS, entre otros.

El análisis de datos lo hemos hecho con Excel (versión Microsoft Excel 2010). Los resultados que se han obtenido se basan totalmente en el análisis estadístico que recrea este programa específicamente promedios y porcentajes. Y estos resultados analizados anteriormente se decantan hacia la anestesia propuesta favorablemente, es decir se cumplen los objetivos buscados. Se llegara a formar interrogantes sobre la diferencia en las dosis de fentanilo entre las dos técnicas y probablemente esto haya favorecido la superioridad en el grupo A, en contraparte el haber manejado una técnica ampliamente conocida como es la anestesia general balanceada con el uso de desflurano más fentanilo, en la cual ya conocemos la interacción sinérgica entre estos dos fármacos, hace más predecible y facilita el manejo de los pacientes y se pueden

valorar las necesidades transoperatorias de mejor manera. Las concentraciones de fentanilo que son mayores en el control A, no alcanzan cifras significativas para afirmar que contribuyen a mejorar la hipnosis o una diferencia notoria en la analgesia trans o postoperatoria, y a concentraciones de 3 – 5 ng/ml como las usadas en el grupo B también se alcanza la sinergia hacia propofol y desflurano de manera aceptable.

CONCLUSIONES

Las múltiples ventajas que ofrece la anestesia total intravenosa frente a la balanceada convencional, en cuanto a mayor estabilidad hemodinámica, mejor control de la profundidad anestésica, disminución de los tiempos de despertar y de recuperación, disminución de náuseas y vómitos, así como deambulación precoz, se ponen en evidencia en las distintas poblaciones. Adicionalmente, la entrega de drogas es más precisa cuando hacemos uso de los dispositivos de perfusión controlados por objetivo: TCI (del inglés *target controlled infusion*), sin olvidar que los modelos PK/PD se derivan del promedio de distintas poblaciones, por lo que al momento de elegir el modelo más adecuado, debemos conocer muy bien las características de cada uno, para evitar así la sobredosificación o infradosificación.

Como aplicaría para todo manejo anestésico en primer lugar, debemos tomar en cuenta los cambios que ocurren a nivel de órganos y sistemas, los cuales repercuten sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de las drogas más usadas en anestesia, y en segundo lugar, la elección de la escala de peso más adecuada para la dosificación dependerá de las propiedades farmacocinéticas de las drogas.

El mantenernos dentro de un rango terapéutico es la manera en que se recomienda la administración del anestésico de manera farmacéutica, en este entendido se justifica el tener que conocer los efectos secundarios posiblemente esperados por dosis mayores a las recomendadas, aun así en la clínica habitual está muy claro que cuando se busca la dosis mínima eficaz los efectos secundarios serán mínimos o no se presentaran. En definitiva la anestesiología se basa en encontrar la mejor interacción de fármacos con el fin de obtener; menores requerimientos y mantener la estabilidad hemodinámica a la intubación, incisión quirúrgica y el resto del transoperatorio.

Esta nueva modalidad de anestesia general realizada en el grupo A, es factible de realizar en los centros donde se cuente con los insumos y recursos materiales, luego de encontrar los beneficios de menor consumo de hipnóticos, disminución significativa de eventos adversos, mejores valores de las variables vitales y EVA en el posoperatorio.

El estudio se realizó en pacientes con estado físico ASA 1, 2 y 3 lo cual podría ser trasladado a otros estados físicos, recordar también que se limitó a personas de 25 años hasta 80 por limitaciones en el modelo de Schnider.

Como líneas futuras de investigación se sugiere el manejo farmacocinético del fentanilo (modelos de Shafer o Scott) lo cual mejoraría seguramente los resultados. Además se podría hacer una comparación de las dosis calculadas a nivel plasmático o sitio efector, pero implica arduo trabajo. Además de una forma más ambiciosa se puede obtener de forma multidisciplinaria que tipo de interacciones existen mediante modelos de superficie.

La Anestesia General propuesta, podría ser que se comporta como supraaditiva, aun así se debe confirmar con un modelo de respuesta de superficie con respecto al isoblograma ya que tiene la ventaja de que nos permite representar los resultados del modelo para todos los rangos de dosis y para todos los rangos de efecto. Y sin embargo hay que reconocer que el BIS no es una variable fisiológica, sino una variable derivada de un análisis fisiológico y que además tiene en cuenta datos poblacionales, por lo tanto es una variable con interés clínico evidente, se ha demostrado que ayuda a predecir y evitar los despertares intraoperatorios, ayuda a evitar la mortalidad a largo plazo por exceso de dosis, pero lo que no nos da es información sobre lo que está ocurriendo a nivel fisiológico, desflurano y propofol actúan sobre muchos receptores, sobre todo más el primero, pero en este caso donde se está produciéndose la interacción probablemente es sobre el receptor GABA, los dos fármacos actúan sobre el receptor GABA por sitios de unión distintos y un estudio publicado entre sevoflurano y propofol se ha demostrado que a nivel de receptor se comparten como aditivos, el problema como menciono es que no solo van actuar sobre un único receptor, sino sobre otros muchos receptores.

También el estudio tiene otras evidentes limitaciones que se tienen que reconocer, siendo la limitación más importante que no es un estudio de laboratorio, nosotros no hemos forzado dosis al paciente, este tipo de estudios habría que realizarse con diseño cruzado de dosis crecientes de un fármaco y decrecientes del otro sobre un modelo de respuesta de superficie lo que aportaría rangos de dosis más altos y mayor precisión,

pero tendría un problema, se darían dosis a los pacientes peligrosas y por supuesto desde el punto de vista clínico absolutamente inadecuadas.

Entonces lo que es una desventaja en este caso ha sido una ventaja, los pacientes se sometieron a la dosis que simplemente necesitaban y con lo cual hemos obtenido una información con bastante poco efecto nocivo sobre el paciente y adentrándonos más caemos en otra limitación al hacer referencia de otros fármacos con efectos posibles sobre el BIS, utilizados como son fentanilo y midazolam, estos dos fármacos aislados prácticamente no tendrían efecto sobre el Electroencefalograma, pero alguno sí que a dosis elevadas se ha demostrado que alteran el electroencefalograma cuando se combinan sobre todo con el propofol.

Se están desarrollando modelos con análisis de interacción de 3 fármacos simultáneos, pero en las dosis terapéuticas que se utilizan (muy bajas), resulta bastante difícil determinar si hay algún tipo de interacción sobre el BIS de estos fármacos.

Alguna ventaja que tiene este modelo anestésico es que las tres variables principales, concentración del propofol, el tidal del Desflurano y el BIS son tres variables que se tienen disponibles en el quirófano, para sacar resultados y hacer análisis de forma fácil.

En las condiciones del estudio hemos determinado que existe una interacción la cual probablemente sea supraaditiva entre los dos hipnóticos sobre el índice Biespectral.

Desde el punto de vista práctico y en base a estas conclusiones que se han sacado de este estudio las repercusiones prácticas que se pueden tener con la monitorización guiada por BIS, se resumen en que la interacción probablemente sea útil (se alcanza una interacción sinérgica), aunque nos permite hacer mantenimientos generales y clínicamente se ha utilizado al parecer ofrece mayores ventajas. Y haciendo hincapié en la monitorización del índice Biespectral el cual se introdujo hace años y la cual se ha ido cambiando (mejorando), muestra dos ventajas básicas; evitar que el paciente despierte dentro del quirófano por algún accidente (administración, extravasación del fármaco, falla a nivel del ventilador) y aunque el despertar intraoperatorio muestra una incidencia baja sería bastante desagradable y en ocasiones con resultados catastróficos. Y este índice Biespectral ha demostrado que disminuye la incidencia de despertar porque

puede detectarnos muy precozmente que el paciente está en un nivel muy bajo consciencia y por otra parte que también es muy importante, se ha demostrado que índices Biespectrales muy bajos se correlacionan con mortalidad elevada a medio – largo plazo, es decir pacientes con índices de BIS bajos en el intraoperatorio tiene mortalidades a un año muy superiores, quedando en duda que factores son los que influyen (condiciones previas o fármacos que produzcan un bloqueo o nivel anestésico muy profundo) pueden tener un efecto muy negativo sobre el paciente.

SUGERENCIAS

Los estudios de investigación tienen el propósito de cumplir los objetivos planeados y realizar las conclusiones en base a los resultados obtenidos, muchas veces en base a estas conclusiones surgen nuevas líneas de investigación y partiendo de la experiencia obtenida se trata de mejorar dentro de dicho contexto. Como ya se ha sugerido este trabajo puede continuar hacia varias líneas de investigación al poder seguir comparando la anestesia propuesta, o mantener la misma base y analizar otras variables.

Aun cuando no formo parte de las ideas principales, el determinar qué tipo de interacción se produce con desflurano y propofol sigue en la interrogante ya que solo pudimos inferir que posiblemente se trate de un efecto sinérgico. Es bien conocida la interacción entre fentanilo y los demás hipnóticos. Se propone un análisis en conjunto con otras especialidades para determinar la interacción lograda.

GLOSARIO

ATIV anestesia total intravenosa
AchE acetylcholinesterase
AGB anestesia general balanceada
AINEs antiinflamatorios no esteroideos
ASA ácido acetil salicílico
ASA Sociedad Americana de Anestesiología
ATP Adenosina trifosfato coenzima
BIS índice biespectral
BNM bloqueador neuromuscular
CE sitio efector
CE50 concentración efectiva 50
CE95 concentración efectiva 95
Cl aclaramiento
COX ciclooxigenasa
CP 450 citocromo P-450
Cp concentración plasmática
CPT Continuous Performance Test
EEG electroencefalograma
Escala BPS behavioral pain scale
Escala CPOT critical-care pain observation tool
FC farmacocinética
FD farmacodinamia
FEVI fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GABA ácido gamma-aminobutírico
GMPc guanosín monofosfato cíclico
IAM infarto agudo de Miocardio
IECA inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMAOs inhibidores de la monoaminooxidasa
MAC concentración alveolar mínima
NMDA N-metil-D-aspartato
PchE Pseudocholinesterase
PESS Potenciales Evocados Somatosensoriales
RVS resistencias vasculares sistémicas
SNC sistema nervioso central
SNPs Single Nucleotide Polymorphism
 $t_{1/2 ke0}$ tiempo de vida media $ke0$
 $t_{1/2}$ tiempo de vida media
TCI target controlled infusion
TNM taping neuro muscular
TOF-ratio Train-of-Four-ratio

TPS tiopental sódico

UCPA unidad de cuidados postanestésicos

UTI unidad de terapia intensiva

Vd volumen de distribución

REFERENCIAS

- 1) Muñoz, Juan Heberto. "*Sinergia y adición en anestesiología*", Farmacología en anestesiología, Vol. 34. Supl. 1 Abril-Junio 2011 ppS195-S199.
- 2) Brown, Emery N. Ralph Lydic. "*General Anesthesia, Sleep, and Coma*", N Engl J Med. 2010 December 30; 363(27): 2638–2650.
- 3) Lemont B Kier. "*Water Channels and the Mechanisms of Ligand Diffusion, General Anesthesia, and Sleep*" Biochemistry Research International Volume 2011, Article ID 396560.
- 4) Bertaccini Edward J. "*The Molecular Mechanisms of Anesthetic Action: Updates and Cutting Edge Developments from the Field of Molecular Modeling*". Pharmaceuticals 2010, 3, 2178-2196.
- 5) Arribas, Ignacio. "*Farmacocinética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos*" Academia de farmacia "Reino de Aragón" Zaragoza 2010.
- 6) Whizar-Lugo Víctor M., Granados Maribel. "*Alternativas de analgesia: interacciones entre fármacos y receptores*". Actas Peru Anesthesiol. 2013;21(1):27-42.
- 7) Hendrickx, Jan F. A. "*Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility*". Anesth analg 2008 aug;107:494–506.
- 8) De Blas Matas, Laredo Velasco, Lm Vargas Castrilló. "*Información terapéutica del sistema nacional de salud. Interacciones de los fármacos más consumidos*". 2004;28:1-11.
- 9) Muñoz Cuevas, Juan Heberto. "*Anestesia basada en analgesia*" Perfusiones intravenosas.. Rev. Mex. Anest. Vol. 30. Supl. 1, abril-junio 2007; s180-s184.
- 10) Linares Borges Arlette, Milián Vázquez Pedro M., Jiménez Fernández Liset. "*Interacciones medicamentosas*". Acta farm. Bonaerense 21. 2002 ;2: 139-48.
- 11) Vuyk j. "*TCI: supplementation and drug interactions*". Anaesthesia, 1998, 53, supplement 1: 35–41.

- 12) Muñoz, J Heberto-Cuevas. "*Sinergia y adición en anestesiología*" Farmacología en anestesia. Vol. 34. Supl. 1 abril-junio 2011 pp s195-s199.
- 13) Lee, Soo-il. "*Drug interaction: focusing on response surface models*". Korean J Anesthesiol 2010 May; 58(5): 421-434.
- 14) Manyam Sandeep. Et. Al. "*Opioid–volatile anesthetic synergy. A response model with remifentanil as prototypes*". Anesthesiology 2006; 105:267–78.
- 15) Sebel Ps. Et al. "*Reduction of the mac of desflurane with fentanyl*". Anesthesiology 1992 jan;76(1):52-59.
- 16) Tamariz Cruz Orlando. "*Anestésicos volátiles y gases en anestesia*" capítulo 14 en: manual de anestesiología. Instituto nacional de ciencias médicas y nutrición salvador subirán. Manual moderno, Jaúregui f. Luis a., tamariz cruz orlando. 2001. Pp 217.
- 17) Hendrickx, Jan F. A. "*Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility*". Anesth analg 2008 aug;107:494–506.
- 18) Shibutani K, Inchiosa MA, Sawada K, Bairamian M. "*Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass")*" Anesthesiology. 2004 Sep;101(3):603-13.
- 19) Barash, Paul G.; Cullen, Bruce F.; Stoelting, Robert K. "*Opioids*" Clinical anesthesia, 6th edition. Chapter 19.
- 20) Miller's Textbook of Anesthesia, "*Anesthesia management*" 7th Edition, An Elsevier edition. pp 1246-1248.
- 21) ZHANG Chen, XU Liang, MA Ya-qun, SUN Yan-xia, LI Yan-hong, ZHANG Liang, FENG Chun-sheng, LUO Bing, ZHAO Zhen-long, GUO Jian-rong, JIN Yao-jun, WU Gang, YUAN Wei, YUAN Zhi-guo and YUE Yun. "*Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial*" Chin Med J 2011;124(22):3664-3669.

- 22) Jaramillo, José J. "*TCl (infusión controlada a objetivo) con propofol-fentanyl y cambios asociados en el índice bispectral en pacientes neuroquirúrgicos.*" Anestesia intravenosa guiada por bis. Investigación original vol. 35. No. 1 enero-marzo 2012 pp 26-39.
- 23) Choosing Pharmacokinetic Models. "*Don't be confused. Basic and advanced workshop.*" Rev chil anest 2011; 40: 92-120.
- 24) Tafur Luis Alberto, Lema Eduardo. "*Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética*" Rev. Col. Anest. Mayo - julio 2010. Vol. 38 - No. 2: 215-231.
- 25) Minto Charles F., Schnider Thomas W., Short Timothy G. Keith M. Gregg, Andrea Gentiin, Steven L. Shafer. "*Response Surface Model for Anesthetic Drug Interactions.*" Anesthesiology 2000; 92:1603-16.
- 26) Evans. Anesthetic pharmacology, 2011 pp 149-153.
- 27) TC Chou, Talay P. "*Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul.*" 1984;22:27-55.
- 28) Greco M, Landoni G, et al. "*Remifentanyl in Cardiac Surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials.*" J Cardiothorac Vasc Anaesth. 2012;26:110-116.
- 29) Ramírez-Paesano Carlos. "*TIVA Y corazón.*" Revista Mexicana de Anestesiología CONFERENCIAS MAGISTRALES Vol. 36. Supl. 1 Abril-Junio 2013 pp S7-S9.
- 30) Aguilera, Luciano. "*Conceptos básicos de Farmacocinética Farmacodinámica en TIVA.*" Capítulo 2.
- 31) Telletxea S. Martín de la Fuente A, Aznarez B. "*Aplicación clínica de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos en anestesia total intravenosa.*" Act. Anest. Reanim 2005. 15: 59-64.
- 32) Hughes M A. Glass P. Jacobs J. "*Context-sensitive half-time in multicompartmental pharmacokinetics models for intravenous anesthetics drugs.*" Anesthesiology 1992; 76: 334-341.
- 33) Egan T. "*Advances in the clinical pharmacology of intravenous anesthetics:*

- Pharmacokinetic pharmacodynamic, pharmaceutical and technological considerations*". ASA Refresher Courses. 2004. 24: 71-83.
- 34) Sepúlveda P. "Actualizaciones en modelación drogas y tecnologías complementarias." La anestesia intravenosa II. Santiago de Chile: sociedad de anestesiología de Chile, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo; 2006, P. 209-15.
- 35) Trescot, Andrea M., Sukdeb Datta, Marion Lee. "Opioid pharmacology". Opioid special issue. Pain physician 2008; 11: s133-s153.
- 36) Godínez Cubillo, Norma "farmacología de los opioides en: opioides, uso clínico en el alivio del dolor". Capítulo 5- Planeación y desarrollo editorial, Mexico 2010. Pp 27-37.
- 37) Howard S. Smith, "Opioid metabolism". Mayo Clin Proc. 2009;84(7):613-624.
- 38) Yoshinori Kotani, Masamitsu Shimazawa, Shinichi Yoshimura. "Review the experimental and clinical pharmacology of propofol, An anesthetic agent with neuroprotective properties". Cns neuroscience & therapeutics 14 (2008) 95–106 blackwell publishing.
- 39) Madera Sharline, Shipman William, Ramsey Nicole. "Application to Add Propofol to the Model List of Essential Medicines". American Society of Health-System Pharmacists Drug Information- Propofol, 2010.
- 40) Baker Max T., Naguib Mohamed, "Propofol The Challenges of Formulation". Anesthesiology 2005; 103:860 –76.
- 41) Muñoz-Cuevas Juan Heberto De la Cruz-Paz Miguel Ángel, Olivero-Vásquez Yuliana Isabel. "Propofol ayer y hoy". Artículo de revisión, Vol. 28. No. 3 Julio-Septiembre 2005 pp 148-158.
- 42) Mandell MS, Durham J, Kumpe D, Trotter JF, Everson GT, Niemann CU. "The effects of desflurane and propofol on portosystemic pressure in patients with portal hypertension". Anesth Analg. 2003 Dec;97(6):1573-7.

- 43) Vuyk J. "TCI: supplementation and drug interactions". *Anaesthesia*, 1998, 53, supplement 1: 35–41.
- 44) Tamariz Cruz Orlando. "Anestésicos volátiles y gases en anestesia en: manual de anestesiología". Instituto nacional de ciencias médicas y nutrición salvador subirán. Manual moderno, Capítulo 14- Jaúregui f. Luis a., tamariz cruz orlando. 2001. Pp 217.
- 45) Jason A. Campagna, Keith W. Miller, and Stuart A. Forman. "Mechanisms of actions of inhaled anesthetics". *N Engl J Med* 2003;348:2110-24.
- 46) Campagna Jason A., Keith W. Miller, and Stuart A. Forman. "Mechanisms of actions of inhaled anesthetics". *N engl j med* 2003;348:2110-24.
- 47) Odin, N. Nathan "Anestésicos halogenados" EMC E – 36-285-a-10 elsevier 2005.
- 48) De Hert, Stefan G. "Effects propofol, Desflurane and Sevoflurane in recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high risk patients". *Anesthesiology* 2003;99:314-323.
- 49) Iannuzzi E, Iannuzzi M, Viola G, Cerulli A, Cirillo V, Chiefari M. "Desflurane and sevoflurane in elderly patients during general anesthesia: a double blind comparison". *Minerva Anesthesiol.* 2005 Apr;71(4):147-55.
- 50) Fanelli G, Berti M, Casati A. "Fast-track anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, multicentre, blind comparison of desflurane-remifentanyl or sevoflurane-remifentanyl". *Eur J Anaesthesiol.* 2006 Oct;23(10):861-8. Epub 2006 May 24.
- 51) Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, Durinck L, Thevenot A, Moktadir-Chalons N, Ruyffelaere-Moises L, Declerck N Scherpereel P. "Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane". *British Journal of Anaesthesia* 1999. 82(3):355-9.
- 52) Caverni V, Rosa G, Pinto G, Tordiglione P, Favaro R. "Hypotensive anesthesia and recovery of cognitive function in long-term craniofacial surgery". *J Craniofac Surg.* 2005 Jul; 16(4):531-6.

- 53) White PF, Tang J, Wender RH, Yumul R, Stokes OJ, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Norel E, Mandel S, Webb T, Zaentz A. *“Desflurane versus sevoflurane for maintenance of outpatient anesthesia: the effect on early versus late recovery and perioperative coughing”*. *Anesth Analg*. 2009 Aug; 109(2):387-93.
- 54) Grottke O, Dietrich PJ, Wiegels S, Wappler F. *“Intraoperative wake-up test and postoperative emergence in patients undergoing spinal surgery: a comparison of intravenous and inhaled anesthetic techniques using short-acting anesthetics”*. *Anesth Analg*. 2004 Nov; 99(5):1521-7; table of contents.
- 55) Irwin M., T. Hui, S. Milne. *“Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index”*. *Anaesthesia*, 2002; 57: 242-248.
- 56) Mourisse J., et al. *“Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: 1. Bis and blink reflex”*. *British journal of anaesthesia* 98 (6): 737–45 (2007).
- 57) Scott d. Kelley. *“Monitoring level of consciousness during anesthesia & sedation. A clinician’s guide to the bispectral index”*. *Aspect medial systems* 2003; 1-1;5-39.
- 58) Recart Freire, Alejandro. *“Evaluación y uso clínico de monitores de profundidad anestésica en: la anestesia intravenosa”*. Chile pp 289-295.
- 59) Whitlock Elizabeth, Villafranca Alexander J., Nan Lin, Ph.D. Ben J. Palanca, M.D. Eric Jacobsohn, Ch.B. Kevin J. Finkel. Lini Zhang, M.D. Beth A. Burnside, B.A. Heiko A. Kaiser, M.D. Alex S. Evers, M.D. and Michael S. Avidan, *“Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the B-Unaware trial”*. *Anesthesiology*. 2011 December; 115(6): 1209–1218.
- 60) Snehdeep Arya, Veena Asthana, Jagdish P. Sharma. *“Clinical vs. bispectral index-guided propofol induction of anesthesia: A comparative study”*. *Saudi Journal of Anaesthesia*. Vol. 7, Issue 1, January-March 2013.
- 61) Fabregat López Joaquín, Candia Aranaa César Augusto, Castillo Monzón Caridad Greta. *“La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares”*. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2012;40:293-303. -

Vol. 40 Núm.04.

- 62) Dr. Barajas R, Dr. Camarena J, Dr. Castellanos A, Dr. Castelleros OA, Dr. Castorena G, Dr. De Anda D, Dra. Hernández M, Dr. López G, Dr. López V, Dr. Oliveros Y, Dr. Ramírez R, Dra. Ren ME, Dr. Romo A, Velarde. Yáñez J. "Determinación de la incidencia de la parálisis residual postanestésica con el uso de agentes bloqueadores neuromusculares en México" *Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol. 34. No. 3 Julio-Septiembre 2011 pp 181-188.
- 63) Carrillo-Esper Raúl, Sánchez-García Rogelio, Jiménez-Morales Elsa Elisa, Sugamadex. "Nueva alternativa para la reversión de la relajación neuromuscular". *Revista Mexicana de Anestesiología*. Volumen 31, No. 2, abril-junio 2008.
- 64) Tafur Luis Alberto, Serna Ana Milena, Lema Eduardo. "Fentanilo PK/PD, un medicamento vigente". *Rev. Col. Anest.* Febrero - abril 2010. Vol. 38 - No. 1: 68-83.
- 65) Martínez-Segura Ramón Tomás. "TIVA-TCI, en pocas palabras". *Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol. 36. Supl. 1 Abril-Junio 2013 pp S262-S266.
- 66) Camarena Alejo Gilberto, Zinker Espino Eduardo, Poblano Morales Manuel, Aguirre Sánchez Janet, Martínez Sánchez Jesús. "Seguridad de la dexmedetomidina en infusión de más de 24 horas" *Revista de Medicina crítica y terapia intensiva*. Vol. XIX, Núm. 1 / Ene.-Feb. 2005 pp 10-14.
- 67) S. S. Bi, C. H. Deng, T. Y. Zhou, Z. Guan, L. Li, H. Q. Li, L. P. Zhang, L. Yang and W. Lu. "Remifentanil-sevoflurane interaction models of circulatory response to laryngoscopy and circulatory depression". *British Journal of Anaesthesia*. 2006.
- 68) Borrat X, Trocóniz IF, Valencia JF, Rivadulla S, Sendino O, Llach J, Muñoz J, Castellví-Bel S, Jospin M, Jensen EW, Castells A, Gambús PL. "Modeling the influence of the A118G polymorphism in the OPRM1 gene and of noxious stimulation on the synergistic relation between propofol and remifentanil: sedation and analgesia in endoscopic procedures". *Anesthesiology*. 2013 Jun;118(6):1395-407.

- 69)H. STORM, R. STØEN, P. KLEPSTAD, “*Nociceptive stimuli responses at different levels of general anaesthesia and genetic variability*”. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2012.
- 70)Mendoza R, Wan YJ, Poland RE, Smith M, Zheng Y, Berman N, Lin KM. Clin “*CYP2D6 polymorphism in a Mexican American population*” Pharmacol Ther. 2001 Dec;70(6):552-60.
- 71)Martínez C, Agúndez JA.Curr Drug Metab. “*Polymorphic drug metabolism in anaesthesia.*” Restrepo JG, Garcia-Martín E, 2009 Mar; 10(3):236-46.
- 72)Michael S. Avidan, Lini Zhang, Beth A. Burnside, Kevin J. Finkel, Adam C. Searleman, Jacqueline A. Selvidge, B.S., Leif Saager, Michelle S. Turner, Srikar Rao, Michael Bottros, Charles Hantler, Eric Jacobsohn, and Alex S. Evers, M.D. “*Anesthesia Awareness and the Bispectral Index.*” The New England Journal of Medicine. march 13, 2008 vol. 358 no. 11.
- 73)Mohamed M. Ghoneim, MD Robert I. Block, PhD Mary Haffarnan, CRNA Maya J. Mathews, CRNA. “*Awareness During Anesthesia: Risk Factors, Causes and Sequelae: A Review of Reported Cases in the Literature*”. Vol. 108, No. 2, February 2009.
- 74)Esteve N, et al. “*¿Influyen las técnicas anestésicas en los resultados postoperatorios?*” Parte II. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2012.
- 75)Mille-Loera José Emilio, “*Fármacos adyuvantes por vía neuroaxial*”. Revista Mexicana de Anestesiología. Volumen 33, Suplemento 1, abril-junio 2010
- 76)Vargas Saavedra Alberto, Descripción de los opiáceos, Náuseas y vómito, Anestesia Intravenosa 2ª. Edición M. D. Bogotá Colombia, Capitulo 10 pag 208 – 281.
- 77)Sessler CN1, Varney K. “*Patient-focused sedation and analgesia in the ICU*”. Chest. 2008 Feb;133(2):552-65.
- 78)Dr. Asenjo González Juan Francisco, Analgesia Postoperatoria Post TIVA, La Anestesia Intravenosa II, Actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias, Editor Dr. Pablo Sepúlveda Voulliéme, pag 207 – 228.



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

HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”

DR. VÍCTOR GARCÍA BARRERA

COORD. DE CAP. DES. E INV. HOSP. REG. I. ZARAGOZA

DR. ARMANDO PÉREZ SOLARES

JEFE DE ENSEÑANZA HOSP. REG. I. ZARAGOZA

DRA. MIRNA MAGALI DELGADO CARLO

PROFESOR TITULAR DE ANESTESIOLOGÍA

HOSP. REG. I. ZARAGOZA

DRA. MIRNA MAGALI DELGADO CARLO

ASESOR DE TESIS