



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

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

**: EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS EN EL ÍNDICE BIESPECTRAL CEREBRAL DURANTE LA
INDUCCIÓN CON SUFENTANILO VERSUS FENTANILO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DR. JOSÉ LUIS TOVAR ORDOÑEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

ASESOR DE TESIS: DRA. MARÍA CECILIA LÓPEZ MARISCAL

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 520.2016

CDMX

2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

[Handwritten signature]

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL REGIONAL
"ADOLFO LÓPEZ MATEOS"
ISSSTE
08 MAY 2018
COORDINACIÓN DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

[Handwritten signature]

DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA

[Handwritten signature]

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

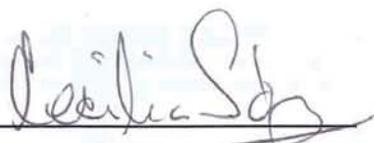
ISSSTE
07 MAY 2018
DEPARTAMENTO DE
INVESTIGACIÓN

I. S. S. T. E.
DIRECCIÓN MÉDICA
10 MAY 2018
SUBDIRECCIÓN DE REGULACIÓN
Y ATENCIÓN HOSPITALARIA
ENTRADA



DR. EDUARDO MARTÍN ROJAS PÉREZ

PROFESOR TITULAR



DRA. MARÍA CECILIA LÓPEZ MARISCAL

ASESORA DE TESIS

RESUMEN

Introducción: Altas dosis de opioides solos pueden producir pérdida de la consciencia en el ser humano, aunque la anestesia con solo opioides puede ser impredecible. El índice biespectral cerebral (BIS) permite una monitorización temprana en tiempo real, de la hipnosis de los agentes anestésicos. Con opioides la pérdida de conocimiento se produce con una concentración de inductor más baja en el sitio del efecto y con mayores valores del BIS.

Objetivo: Determinar si la administración de sufentanilo requiere de mayor tiempo para alcanzar niveles de anestesia general en el BIS comparado con fentanilo.

Material y métodos: Consistió en un ensayo clínico, ciego, comparativo, aleatorizado en dos grupos, con una población total de 122 pacientes. El grupo sufentanilo de 60 pacientes a quienes se les administró 0.3 mcg/kg de sufentanilo en la inducción y el grupo fentanilo de 62 pacientes a quienes se les administró 3 mcg/kg de fentanilo en la inducción. Las variables nominales se compararon con la prueba de chi cuadrada y con la prueba exacta de Fisher, las variables ordinales se compararon con una prueba de U Mann-Whitney y las variables continuas con una prueba de t-student. La significancia estadística fue con valor de $p < 0.05$

Resultados: A los 60 segundos el grupo que recibió fentanilo mostró menor valor del BIS con 86.87 ± 5.48 Vs. 90.46 ± 4.34 del grupo sufentanilo ($p < 0.05$). Posteriormente el BIS continúa en disminución en ambos grupos, más bajo en el grupo fentanilo. A los 390 segundos el BIS se invierte y es más bajo en el grupo sufentanilo con 43.08 ± 6.04 Vs 46.22 ± 8.62 del grupo fentanilo. A los 450 segundos medición final el BIS sigue más bajo en el grupo sufentanilo 39.55 ± 3.53 Vs. 42.61 ± 4.27 del grupo fentanilo ($p < 0.05$). En el segundo 390 el valor de BIS se invierte y es más significativo en el grupo sufentanilo, porque alcanza su histéresis después que el fentanilo ($p < 0.05$).

La TAS disminuyó más entre los 120 segundos a los 210 segundos después del inicio de la inducción en el grupo fentanilo; la TAD disminuyó más entre los 90 y 300 segundos. La frecuencia cardiaca mostró una mayor disminución en el grupo fentanilo en el periodo entre 120 a 330 segundos ($p < 0.05$).

En la EVA a los 30 minutos posteriores al llegar a UCPA en el grupo sufentanilo fue menor, 0.70 ± 0.64 Vs 1.11 ± 0.90 en el grupo fentanilo ($p < 0.05$).

Conclusión: En pacientes adultos medios, en quienes se utiliza sufentanilo y fentanilo durante la inducción, genera un importante sinergismo entre opioide e hipnótico, para lograr el nivel de anestesia general y la supresión de respuestas a diversos estímulos nocivos. Con una acción hipnótica más potente reflejada en el BIS hasta llevarlo a valores cercanos a los 40, con un nivel más bajo del mismo al final de la inducción cuando se utiliza sufentanilo.

Palabras clave: sufentanilo, fentanilo, inducción anestésica, índice biespectral, anestesia.

ABSTRACT

Introduction: High doses of opioids alone can cause loss of consciousness, but anesthesia with only opioids can be unpredictable. The cerebral bispectral index (BIS) allows early real-time monitoring of the hypnosis of anesthetic agents. With opioids, loss of consciousness occurs with a lower inductor concentration at the effect site and with higher BIS values.

Objective: To determine if the administration of sufentanil requires more time to reach levels of general anesthesia in the BIS compared with fentanyl.

Material and methods: It consisted of a clinical trial, blind, comparative, randomized in two groups, with a total population of 122 patients. The sufentanil group of 60 patients who were administered 0.3 mcg/kg of sufentanil in the induction and the fentanyl group of 62 patients who were administered 3 mcg/kg of fentanyl in the induction. The nominal variables were compared with the chi-square test and with the Fisher exact test, the ordinal variables were compared with a U Mann-Whitney test and the continuous variables with a t-student test.

Results: After 60 seconds, the group that received fentanyl showed a lower BIS value with 86.87 ± 5.48 Vs. 90.46 ± 4.34 of the sufentanil group ($p < 0.05$). Subsequently, the BIS continues to decrease in both groups, being lower in the fentanyl group. At 390 seconds the BIS is reversed and it is lower in the sufentanil group with 43.08 ± 6.04 vs 46.22 ± 8.62 of the fentanyl group. At 450 seconds final measurement the BIS remains lower in the sufentanil group 39.55 ± 3.53 Vs. 42.61 ± 4.27 of the fentanyl group ($p < 0.05$). In the second 390 the value of BIS is reversed and is more significant in the sufentanil group, because it reaches its hysteresis after fentanyl ($p < 0.05$).

The SBP showed a greater decrease between 120 seconds to 210 seconds after the start of the induction, in the fentanyl group; similarly it happened with the DBP but between 90 and 300 seconds. As soon as the heart rate showed a greater decrease in the fentanyl group in the period between 120 to 330 seconds, being statistically significant with value of $p < 0.05$.

In the VAS it was found 30 minutes after arriving at PACU in the sufentanil group had a lower classification being 0.70 ± 0.64 versus in the fentanyl group of 1.11 ± 0.90 with p value < 0.05

Conclusion: In middle adult patients, in whom sufentanil and fentanyl are used during the induction, it generates an important synergism between opioid and hypnotic, to achieve the level of general anesthesia and the suppression of responses to various noxious stimuli. With a more powerful hypnotic action reflected in the BIS until it reaches values close to 40, with a lower level of it at the end of the induction when sufentanil is used.

Key words: sufentanil, fentanyl, anesthetic induction, bispectral index, anesthesia.

AGRADECIMIENTOS

- A mi familia, por su apoyo incondicional en mis proyectos de vida, son el cimiento para seguir trabajando.
- A mis maestros y adscritos del servicio, principalmente al doctor Eduardo Martin Rojas Pérez por ser un guía en la elaboración y culminación de este proyecto y a la doctora María Cecilia López Mariscal, por su incansable lucha en el propósito de enseñar sus grandiosos conocimientos en la investigación, para enriquecer nuestra labor en la anestesiología.
- A mis compañeros de residencia por aportar su colaboración en la ejecución de este proyecto.
- A todo el personal del Hospital Lic. Adolfo López Mateos por que se han convertido en una familia más, testigos de todos mis logros.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
AGRADECIMIENTOS.....	6
ÍNDICE.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
JUSTIFICACION.....	11
HIPOTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	13
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIÓN.....	43
RECOMENDACIONES.....	44
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	45
CONSIDERACIONES ETICAS.....	46
ANEXOS.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	53
RESPONSABLES.....	54

MARCO TEÓRICO

Los opioides pueden dividirse en tres grupos: 1) alcaloides naturales del opio como los derivados del fenantreno (morfina y codeína) y los derivados de la benzilisoquinolina (papaverina y tebaína); 2) opioides semisintéticos como los derivados de la morfina (oximorfona e hidromorfona), los derivados de la tebaína (buprenorfina e hidromorfona) y los derivados de la codeína (tramadol); 3) opioides sintéticos como los morfínicos (levorfanol, nalbufina, naloxona y naltrexona), las fenilheptilaminas (metadona, propoxifeno) y las fenilpiperidinas (meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo) (1).

La potencia de los opioides en orden ascendente es meperidina, morfina, alfentanilo, fentanilo, sufentanilo y remifentanilo. El fentanilo es, en promedio, 100 veces más potente que la morfina y el remifentanilo, cuatro veces más que el fentanilo. El 8 % del fentanilo es eliminado sin sufrir ningún cambio y 6 % se excreta por orina y 2 % por materia fecal. Más de 80 % del fentanilo que ingresa al organismo es metabolizado por la citocromo P4503A4, presente en el hígado y en el intestino. El 99 % de los metabolitos del fentanilo corresponde al norfentanilo (metabolito inactivo), el cual es excretado 76 % por orina y 8 % por materia fecal. Cuando administramos fentanilo, debemos tener presente los medicamentos que inhiben la citocromo P4503A4, ya que esto implicaría menor producción de norfentanilo y mayor disponibilidad de fentanilo, lo que altera completamente la farmacocinética y farmacodinamia de este medicamento. La unión a proteínas del fentanilo es de 84 %, muy similar a la del alfentanilo y el remifentanilo. El fentanilo tiene el pKa más alto de todos los opioides (8,4) Es así como, a un pH de 7,4, el porcentaje de la forma no ionizada no supera el 10 %. Por lo tanto, su inicio de acción depende de su volumen de distribución. La KeO del fentanilo es de 0,10 minutos y su tiempo medio de KeO es de 4,8 minutos. Esto se explica por su elevado pKa (8,4) que, a diferencia del alfentanilo y el remifentanilo (pKa de 6,4 y de 7,1), manejan tiempos medios de KeO de 0,6 y 0,9 minutos, respectivamente (1).

La concentración plasmática óptima de fentanilo para intubar a un paciente, cuando se acompaña de un hipnótico, se encuentra entre 2 y 3 ng/ml en el sitio de efecto. Esto se alcanza con dosis de fentanilo entre 3 y 4 µg/kg de peso. A los 30 minutos la concentración en el sitio de efecto es de 0,9 ng/ml y 1,2 ng/ml y a los 40 minutos es de 0,7 ng/ml y 0,9 ng/ml, respectivamente. El riesgo de depresión respiratoria está presente a concentraciones por encima de 1 ng/ml. La concentración de fentanilo para mantenimiento en procedimientos que duren de 1 a 5 horas esta entre 1,3 y 1,1 ng/ml y de propofol entre 3,4 y 3,7 µg/ml, respectivamente. El tiempo de despertar después de finalizada la infusión varía entre 12 y 20 minutos. Las cirugías con mejor indicación para uso de fentanilo serían aquellas 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. Una dosis de fentanilo entre 3 y 4 µg/kg, 3 a 5 minutos antes de la intubación, y continuando con una infusión de 2,2 µg/kg por hora desde el momento mismo de aplicada la dosis inicial, provee las condiciones necesarias tanto para la intubación como para el inicio de la cirugía de manera rápida. Para cirugía ambulatoria menor de dos horas es preferible usar un bolo de fentanilo así: cirugías con duración entre 15 y 20 minutos, 2 µg/kg; entre 30 y 40 minutos, 3 µg/kg; de 60 minutos, 4 µg/kg; de 90 minutos, 5 µg/kg y de 120 minutos, 6 µg/kg (1).

El sufentanilo Fenilpiperidina N-[4 - (metoximetil) -1 - [2 - (2-tienilo) etil]- 4-piperidinilo]-N-2-hidroxi-1 fenilpropanoamida-citrato: 2-hidroxi- 1, 2, 3-propanotricarboxilato, es 7 a 10 veces más potente que el fentanilo, 15 veces más afin al receptor mu. Más del 90% del sufentanilo se une a la alfa 1 glicoproteína ácida, alcanza rápido equilibrio tricompartmental, lo que favorece la posibilidad de que se acumule, aunque en menor proporción que el fentanilo, tiene un contexto sensible de vida media menor que el fentanilo, lo que le permite su eliminación más rápida del compartimento plasmático. El metabolismo es hepático a través de O-desmetilación y N dealquilación, excreta metabolitos inactivos por orina y bilis. Su comienzo de acción es intermedio entre el alfentanilo y el fentanilo y la duración de acción depende de la dosis y el tiempo de administración. A dosis bajas y medias no se diferencia clínicamente del fentanilo. A dosis altas o en perfusión intravenosa se puede esperar menor duración de acción, menor depresión respiratoria por su vida media de eliminación más corta (2,13).

La afinidad por los receptores μ_1 es mayor que por los μ_2 , esto podría explicar la menor duración y magnitud de la depresión respiratoria para este opioide. La analgesia dura más que la depresión respiratoria. En alcalosis hay vasoconstricción cerebral y disminuye la salida del fármaco del SNC prolongando la acción. La hemodilución también disminuye las proteínas plasmáticas y aumenta el fármaco libre. En acidosis la cantidad de sufentanilo libre en plasma alcanza un 29%, mientras que el fentanilo aumenta un 52% y el Alfentanilo 6%. La dosis calculada debe ser inyectada lentamente (entre 30 a 60 segundos) por vía endovenosa. La probabilidad de apnea es directamente proporcional a la magnitud de la dosis. Por esta razón es conveniente inyectar dosis medias o altas cuando el paciente esté correctamente intubado. El Sufentanilo tiene una rápida distribución y comienzo de acción. Su eliminación es algo más rápida que la del fentanilo, esto es más evidente en los casos de administración prolongada, donde la depresión respiratoria es más corta (3).

La acetilcolina cortical se origina en el prosencéfalo basal y es esencial para el mantenimiento de las funciones cognitivas y de las funciones de alerta, lo que puede constituir la base neuroquímica del cambio que inducen los opioides en el estado de consciencia. Aunque altas dosis de opioides solos pueden producir pérdida de la consciencia en el ser humano, la anestesia con solo opioides puede ser impredecible e inconstante. Por ello, los opioides no pueden inducir la anestesia por sí mismos (4,5).

El potencial anestésico de los opioides se probó determinando la CAM por ejemplo el fentanilo puede reducir la CAM del isoflurano en una incisión cutánea al menos en un 80%. La CAM del sevoflurano también se reduce de forma dependiente de la dosis con fentanilo, y 3 ng/ml producen una reducción de la CAM del 61%. Incluso se han establecido cocientes de potencia para la reducción de la CAM de los anestésicos inhalatorios, para la mayoría de los opioides como sufentanilo, fentanilo, alfentanilo y remifentanilo. Sin embargo, la capacidad de los opioides de reducir la CAM no es completa, es decir no son anestésicos completos. Los opioides deben combinarse con otros anestésicos para producir una anestesia completa. (6, 7, 8, 9).

El índice biespectral cerebral (BIS) permite una monitorización temprana en tiempo real, de los efectos de los agentes anestésicos durante el cuidado del paciente, el impacto de la monitorización con BIS se ha demostrado en varios estudios controlados aleatorizados, que revelan como esta herramienta permite una mayor seguridad de los pacientes. En particular, este equipo puede reducir el riesgo de una profundización excesiva de la consciencia o de un despertar intraoperatorio, mide de una forma continua no invasiva el nivel de sedación del paciente por medio de un sensor adhesivo especial. El índice biespectral es un parámetro derivado del electroencefalograma, el cual provee medición directa de los efectos de los sedantes y anestésicos en el cerebro y ofrece una guía en la idoneidad de la anestesia. Estudios muestran que bajo anestesia general aproximadamente 2 de cada 1000 pacientes experimentan un despertar intraoperatorio. El BIS es actualmente la única tecnología para monitorizar el estado de consciencia que puede disminuir la incidencia del riesgo de despertar intraoperatorio en adultos en aproximadamente un 80% (10).

El BIS es representado por un valor numérico entre 0 y 100, estos dos números indican la ausencia de actividad cerebral y la vigilia respectivamente. Los anestesiólogos gracias a este índice son capaces de administrar la cantidad optima de medicamentos para cada paciente a fin de mantener el valor del BIS dentro del rango que garantice una respuesta no verbal a los estímulos y una baja probabilidad de memoria explícita (11, 12). (Figura 1).

Estudios prospectivos han mostrado que mantener el BIS entre 40 y 60 asegura un adecuado estado de hipnosis durante la anestesia. La fiabilidad y exactitud de la monitorización con BIS para pacientes pediátricos aún está en estudio, especialmente en niños muy pequeños y neonatos, además no hay estudios de uso del BIS en pacientes pediátricos que sufren de enfermedades congénitas raras del sistema nervioso central. Una amplia variabilidad en los valores del BIS se ha observado en muchos niños con respecto a las dosis de anestésicos usadas (10)

Intervalo de BIS	100	Vigilia • Responde a la voz normal
	80	Sedación superficial/intermedia • Puede responder a órdenes ruidosas o a un empujón/sacudida suave
	60	Anestesia general • Probabilidad baja de recuerdo explícito • No responde a estímulos verbales
	40	Estado hipnótico profundo
	20	Brote-supresión
	0	EEG plano

FIGURA 1. Estados hipnóticos e índice biespectral. (12).

Cuando se utiliza fentanilo, alfentanilo, remifentanilo o sufentanilo, la pérdida de conocimiento se produce con una concentración de propofol más baja en el sitio del efecto y con mayores valores del BIS que cuando se utiliza propofol solo. El efecto hipnótico del propofol se ve potenciado por concentraciones analgésicas de opioides sin cambios en el valor del BIS. Por otro lado, se ha descrito que la infusión de remifentanilo (concentración deseada en el sitio del efecto de 0,25, 2,5 y 10 ng/ml), combinada con una infusión de propofol ajustada para alcanzar un BIS aproximado de 60, disminuía el BIS dependiendo de la dosis, lo que sugería que el remifentanilo producía un efecto sedante o hipnótico. Esto mostraría un importante sinergismo entre los opioides y los hipnóticos para la sedación y la supresión de respuestas a diversos estímulos nocivos (14, 15, 16).

JUSTIFICACIÓN

Dentro de las técnicas anestésicas, la general balanceada ha sido desde hace muchos años comúnmente practicada en el mundo, además se han intentado crear formas para perfeccionarla. En datos aportados en el estudio realizado por la sociedad catalana de anestesiología, reanimación y terapéutica del dolor donde muestra la actividad anual de anestésicos en Cataluña, encontraron los siguientes porcentajes en frecuencia de realización: anestesia regional 41,4%, anestesia general 33,5%, y sedaciones o cuidados anestésicos monitorizados en un 21,6%, además dentro de la anestesia general, la anestesia general balanceada represento un 60,2% de los casos (17). Lo anterior sirve de fundamento para ver la relevancia de la anestesia general balanceada en el mundo. Por ello la importancia de este estudio para observar los distintos cambios generados en los valores del BIS, lo que ayudara en un futuro a suministrar al paciente solo la cantidad de medicamento adecuado para mantener el BIS en valores que no generen una respuesta deletérea. Por tanto es básico conocer el comportamiento de cada fármaco y como afectan el BIS, conociendo su farmacocinética y farmacodinamia. El trabajo aportara en mejorar las técnicas de anestesia general balanceada, y fomentar la utilización de dispositivos como el BIS. Con los resultados obtenidos, será posible determinar el efecto de cada fármaco sobre el BIS. Además se valoraran otros aspectos interrelacionados que ayudaran a que los procesos quirúrgicos se lleven de una forma más óptima, y con la consiguiente estabilidad del paciente, analizar tiempos en que el paciente llega al despertar y nivel de BIS al salir del quirófano. Las acciones realizadas en el transanestésico, pueden repercutir en la parte posquirúrgica, dentro de ello la evidencia de dolor posoperatorio, por lo tanto la medición de escalas como la EVA durante la estancia del paciente en la UCPA será importante para relacionar dosis total de opioide suministrado con el nivel de EVA posoperatorio. Como se puede observar la inducción es solo una pequeña parte de todo el proceso anestésico cuando se suministra una técnica general balanceada, pero la cual va a tener trascendencia en todo el procedimiento anestésico.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: En pacientes que serán sometidos a anestesia general balanceada, la administración de 0.3 mcg/kg de sufentanilo requiere el mismo tiempo para alcanzar niveles de anestesia general en el índice biespectral cerebral comparado con la administración de 3 mcg/kg de fentanilo

Hipótesis alterna: En pacientes que serán sometidos a anestesia general balanceada, la administración de 0.3 mcg/kg de sufentanilo requiere de mayor tiempo para alcanzar niveles de anestesia general en el índice biespectral cerebral comparado con la administración de 3 mcg/kg de fentanilo.

OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar si en pacientes que serán sometidos a anestesia general balanceada, la administración de 0.3 mcg/kg de sufentanilo requiere de mayor tiempo para alcanzar niveles de anestesia general en el índice biespectral cerebral comparado con la administración de 3 mcg/kg de fentanilo.

ESPECÍFICOS:

- Determinar el tiempo que toma el BIS en alcanzar nivel de 60 con fentanilo.
- Determinar el tiempo que toma el BIS en alcanzar nivel de 60 con sufentanilo.
- Determinar los efectos en los signos vitales en la inducción con fentanilo.
- Determinar los efectos en los signos vitales en la inducción con sufentanilo.
- Comparar el comportamiento del BIS en ambos grupos de fentanilo y sufentanilo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se determinó con una formula no probabilística para diferencia de proporciones. Determinando la diferencia de proporciones de 0.20; un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.20. Encontrando 76 pacientes en cada grupo.

$$n_c = n_e = \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

Dónde: n es el número de sujetos necesarios en cada una de las muestras;
 p_1 es igual a la proporción esperada de pacientes con presencia de alguna morbimortalidad. 0.50
 p_2 es igual a la proporción esperada de pacientes sin presencia de alguna morbimortalidad. 0.50

MATERIAL Y MÉTODOS

- Autorización: comité de investigación y ética.
- Tipo de estudio: ensayo clínico, aleatorizado, ciego, comparativo.
- Intervención: se determinó el nivel de BIS en pacientes que fueron sometidos a anestesia general balanceada, para analizar si la administración de 0.3 mcg/kg de sufentanilo requiere de mayor tiempo para alcanzar niveles de anestesia general en el índice bispectral cerebral comparado con la administración de 3 mcg/kg de fentanilo en la inducción anestésica.
- Población: Se estudiaron 122 pacientes. De los cuales 60 pacientes se asignaron al grupo a quienes se le suministró sufentanilo y 62 pacientes al grupo que se le suministró fentanilo.
- Lugar: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.
- Variables: Pacientes sometidos a cirugías programadas, ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 años a 60 años, clasificación ASA I Y II, con el consentimiento informado firmado para la investigación; excluidos pacientes que se negaron a firmar el consentimiento informado, con obesidad mórbida, insuficiencia renal aguda o crónica, insuficiencia cardíaca, farmacodependientes, en manejo con barbitúricos, benzodiazepinas, opioides, crisis convulsivas, con medicamentos que alteren el metabolismo de los fármacos estudiados, enfermedades neurológicas que alteren las mediciones del BIS; se eliminaron del estudio aquellos que decidieron salir del estudio posterior al término de la cirugía y que presentaron reacciones adversas como alergias.
- Método de aleatorización: se asignó por medio de una tabla de números aleatorios y bajo sobre cerrado a dos grupos, el grupo sufentanilo todos aquellos pacientes a quienes se les administró 0.3 mcg/kg de sufentanilo y el grupo fentanilo a aquellos pacientes a quienes se les administró 3 mcg/kg de fentanilo. El anestesiólogo que administró los opioides y el registro del BIS se encontró cegado.
- Diseño del estudio.
 1. Se realizó valoración preanestésica.
 2. Los que cumplieron con criterios de inclusión se enrolaron, aceptaron y dieron su consentimiento informado para el estudio.
 3. Pasaron a la sala de operaciones donde se ubicaron en la camilla quirúrgica.
 4. Se realizó monitorización con tensión arterial, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, se coloca el BIS.
 5. Se suministró dosis de midazolam como ansiolítico preanestésico a dosis de 0.02 mg/kg, se registró signos vitales basales, las variables demográficas y clínicas.
 6. Se inició el proceso de inducción con dosis de fentanilo 3 mcg/kg iv o sufentanilo 0.3 mcg/kg iv, se empezó el registro de lectura del BIS cada 30 segundos y registro de cambios hemodinámicos en los signos vitales cada 30 segundos, posteriormente se suministró dosis de propofol a 2 mg/kg iv, y seguido de dosis de cisatracurio a 0.15 mg/kg iv.
 7. una vez en apnea el paciente se empezó la oxigenación y desnitrógenización con oxígeno al 100% por 3 minutos, se realizara laringoscopia directa y se intubo al paciente, se conectó a máquina de anestesia y se inició mantenimiento con anestésico inhalado.
 8. El mantenimiento con opioide se hizo con fentanilo o sufentanilo según correspondió.

9. Al final de la cirugía se registró otras variables como son tiempo de despertar, escala del dolor EVA, tiempo de estancia en recuperación, asociándolo a la inducción utilizada.
- Tamaño del error: el tamaño de la muestra se determinó con una fórmula no probabilística para diferencia de proporciones. Se determinó la diferencia de proporciones de 0.20; un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.20.
 - Método estadístico: las variables cualitativas se describieron en porcentaje y las variables cuantitativas en promedio. Se compararon las variables entre ambos grupos; las variables nominales se compararon con una χ^2 o una prueba exacta de Fisher dependiendo de los resultados; las variables ordinales se compararon con una prueba "U" de Mann y Whitney; las variables cuantitativas se compararon con una prueba "t" de Student y pareadas en su caso. Se determinó como significativo una $p < 0.05$.
 - Estadística descriptiva, medias, varianza y desviación estándar se analizó mediante software SPSS versión 15.
 - Una χ^2 es una prueba de hipótesis que compara la distribución observada de los datos con una distribución esperada de los mismos. Una prueba exacta de Fisher es una prueba de **SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA** utilizada en el análisis de tablas de contingencia, aunque en la práctica se emplea cuando los tamaños de muestra son pequeños, también es válido para todos los tamaños de muestra.
 - La prueba "U" de Mann y Whitney es una **PRUEBA NO PARAMÉTRICA** aplicada a dos **MUESTRAS INDEPENDIENTES**.
 - La prueba "t" de Student Se aplica cuando la población estudiada sigue una **DISTRIBUCIÓN NORMAL** pero el tamaño muestral es demasiado pequeño como para que el estadístico en el que está basada la inferencia esté normalmente distribuido, utilizándose una estimación de la **DESVIACIÓN TÍPICA** en lugar del valor real; La prueba t-Student se fundamenta en dos premisas; la primera: en la distribución de normalidad, y la segunda: en que las muestras sean independientes.

RESULTADOS

- Pacientes estudiados y excluidos: Durante el tiempo que duro el estudio se enrolaron un total de 122 pacientes de los cuales a 60 pacientes se les realizó narcosis con sufentanilo y a 62 con fentanilo, no hubo necesidad de excluir a ninguno.
- Las variables demográficas como edad, género, peso, talla, ASA, índice de masa corporal, no tuvieron diferencias estadísticas significativas ($p>0.05$) (tabla 1 y gráficas 1 y 2). La población estudiada es homogénea.
- El valor del BIS en el tiempo cero, sin opioides administrados, en el grupo de sufentanilo fue menor que en el del fentanilo 94.8 ± 1.83 Vs. 95.58 ± 2.1 ($p>0.05$). A los 60 segundos el grupo que recibió fentanilo mostró mayor efecto registrado en el BIS con menor valor del mismo 86.87 ± 5.48 Vs. 90.46 ± 4.34 del grupo que recibió sufentanilo ($p<0.05$). Posteriormente en ambos grupos el valor del BIS continúa en disminución y es más bajo en el grupo de fentanilo, hasta los 390 segundos donde el valor del BIS se invierte y es más bajo en el grupo a quien se le administró sufentanilo comparado con fentanilo 43.08 ± 6.04 Vs. 46.22 ± 8.62 respectivamente. Esta tendencia se mantiene hasta los 450 segundos en donde el valor de BIS sigue más bajo en el grupo sufentanilo 39.55 ± 3.53 Vs. 42.61 ± 4.27 del grupo fentanilo ($p<0.05$) (Tabla 2 y grafica 3). La explicación de este efecto es que es posible que el fentanilo alcance más rápidamente la histéresis y el sitio efector, que se manifiesta siempre con un valor de BIS menor en los primeros segundos registrados comparados con los pacientes del grupo de sufentanilo. En el segundo 390 que equivale a 6.5 minutos el valor de BIS se invierte y es más significativo en el grupo de sufentanilo, probablemente porque alcanza su histéresis después que el fentanilo ($p<0.05$). El valor del BIS en el grupo sufentanilo llega a estar por debajo de 40 que puede evidenciar que la dosis del opioide o del hipnótico debe disminuirse porque estos son valores de BIS en el límite inferior o que lo rebasan.
- En los cambios hemodinámicos entre uno y otro medicamento se encontró diferencias estadísticas significativas ($p<0.05$) como fueron principalmente las siguientes: con respecto a la tensión arterial sistémica la TAS presentó mayores diferencias entre los 120 segundos a los 210 segundos después del inicio de la inducción, con una disminución mayor de la TAS en este periodo en el grupo de fentanilo; similarmente sucedió con la TAD pero entre los 90 y 300 segundos con mayor disminución de la misma en el grupo a quien se le suministro fentanilo; en cuanto la frecuencia cardiaca mostró una mayor disminución en el grupo fentanilo en comparación con el grupo sufentanilo en el periodo entre 120 a 330 segundos ($p<0.05$). En cuanto a la saturación de oxígeno no se encontraron diferencias importantes exceptuando en el periodo comprendido entre 180 segundos a 270 segundos donde hubo una saturación menor en el grupo de fentanilo pero no es objetivo de este estudio. (Tablas 3, 4, 5, 6 y graficas 4, 5, 6, 7).
- El tiempo quirúrgico y tiempo anestésico entre ambos grupos fueron similares ($p>0.05$).
- El tiempo de estancia en UCPA fue mayor en el grupo fentanilo con 119.68 ± 13.45 Vs. 114.25 ± 8.96 minutos en el grupo sufentanilo ($p<0.05$).
- El tiempo de despertar fue más prolongado en el grupo sufentanilo con 9.47 ± 2.10 Vs. 7.93 ± 3.51 minutos del grupo fentanilo ($p<0.05$).
- Al salir de la sala de operaciones, el registro del BIS fue más alto en el grupo fentanilo lo que representó menor profundidad hipnótica con 93.06 ± 2.20 Vs. 92.28 ± 1.54 del grupo sufentanilo con resultado de BIS más bajo. (tabla 7 y graficas 8, 9, 10).
- En la clasificación de EVA del dolor se encontró que a los 30 minutos después de llegar a UCPA en el grupo sufentanilo tuvieron una clasificación menor de 0.70 ± 0.64 Vs. 1.11 ± 0.90 en el grupo fentanilo ($p<0.05$). (tabla 8 y gráfica 11)

- En la clasificación Ramsay de sedación se encontró resultados similares en ambos grupos principalmente a los 30 minutos con resultado en el grupo sufentanilo de 2.03 ± 0.18 Vs. 2.02 ± 0.12 en el grupo fentanilo. (Tabla 9 y grafica 12)

TABLA 1.- DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ENTRE AMBOS GRUPOS.

	GRUPO SUFENTANILO (n=60)	GRUPO FENTANILO (n=62)	VALOR DE P:
EDAD (años)	45.33 ± 12.61	44.84 ± 13.67	> 0.05
MASCULINO %	25	37.1	> 0.05
FEMENINO %	75	62.9	> 0.05
PESO (kg)	69.37 ± 11.46	69.81 ± 11.29	> 0.05
TALLA (cm)	159.58 ± 8.83	159.61 ± 20.40	> 0.05
IMC (kg/m ²)	26.91 ± 4.11	26.91 ± 4.52	> 0.05
ASA 1	18.3%	24.2%	> 0.05
ASA 2	81.7%	75.8%	> 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
 IMC=ÍNDICE DE MASA CORPORAL. ASA=AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGIST.
 *P< 0.05.

TABLA 2.- DIFERENCIAS DEL BIS A TRAVÉS DE LOS TIEMPOS DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA MEDIDA EN SEGUNDOS ENTRE AMBOS GRUPOS.

SEGUNDOS	GRUPO SUFENTANILO (n=60)	GRUPO FENTANILO (N=62)	VALOR DE P:
BASAL	94.8 ± 1.83	95.58 ± 2.20	> 0.05
30	92.38 ± 2.93	91.20 ± 4.00	> 0.05
60	90.46 ± 4.34	86.87 ± 5.48	< 0.05*
90	86.78 ± 4.81	79.90 ± 7.46	< 0.05*
120	83.68 ± 6.85	73.08 ± 12.64	< 0.05*
150	79.45 ± 8.84	67.82 ± 14.27	< 0.05*
180	76.11 ± 9.41	64.56 ± 14.81	< 0.05*
210	72.68 ± 11.28	60.67 ± 15.72	< 0.05*
240	68.90 ± 11.63	54.87 ± 14.74	< 0.05*
270	62.51 ± 12.40	52.51 ± 14.37	< 0.05*
300	58.15 ± 12.77	50.95 ± 12.94	< 0.05*
330	53.45 ± 12.73	48.14 ± 11.22	< 0.05*
360	47.81 ± 10.44	47.32 ± 10.12	> 0.05*
390	43.08 ± 6.04	46.22 ± 8.62	< 0.05*
420	40.46 ± 4.15	43.04 ± 4.95	< 0.05*
450	39.55 ± 3.53	42.61 ± 4.27	< 0.05*

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P< 0.05. BIS= ÍNDICE BIESPECTRAL.

TABLA 3.- DIFERENCIAS EN LA TAS ATRAVÉS DEL TIEMPO ENTRE AMBOS GRUPOS.

SEGUNDOS	GRUPO SUFENTANILO mmHg (n=60)	GRUPO FENTANILO mmHg (n=62)	VALOR DE P:
BASAL	131.93 ± 15.02	131.51 ± 16.09	> 0.05
30	126.70 ± 12.65	123.63 ± 13.61	> 0.05
60	125.08 ± 11.44	119.87 ± 12.27	< 0.05*
90	121.01 ± 10.56	113.58 ± 11.61	> 0.05
120	119.65 ± 10.05	110.98 ± 11.41	< 0.05 *
150	117.83 ± 10.36	108.06 ± 11.93	< 0.05*
180	114.51 ± 10.25	105.16 ± 10.85	< 0.05*
210	112.78 ± 9.99	102.66 ± 10.25	< 0.05*
240	110.31 ± 9.97	101.59 ± 9.56	> 0.05
270	107.9 ± 9.97	100.54 ± 8.77	> 0.05
300	104.68 ± 9.81	99.72 ± 8.67	> 0.05
330	103.30 ± 9.47	98.61 ± 7.79	> 0.05
360	101.93 ± 8.85	98.75 ± 7.56	< 0.05*
390	100.96 ± 10.94	98.29 ± 7.49	> 0.05
420	101.56 ± 8.72	98.11 ± 7.90	< 0.05*
450	100.98 ± 8.56	98.41 ± 7.82	> 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P< 0.05. TAS=TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA.

TABLA 4.- DIFERENCIAS EN LA TAD A TRAVÉS DEL TIEMPO ENTRE AMBOS GRUPOS.

SEGUNDOS	GRUPO SUFENTANILO mmHg (n=60)	GRUPO FENTANILO mmHg (n=62)	VALOR DE P:
BASAL	76.92 ± 8.81	74.77 ± 11.29	> 0.05
30	73.98 ± 8.35	71.61 ± 10.42	> 0.05
60	73.18 ± 8.04	70.10 ± 10.15	> 0.05
90	70.48 ± 7.52	66.05 ± 10.08	< 0.05*
120	69.75 ± 8.07	63.56 ± 8.99	< 0.05*
150	68.05 ± 8.15	61.03 ± 9.33	< 0.05*
180	66.15 ± 7.54	60.04 ± 8.79	< 0.05*
210	64.71 ± 7.43	58.82 ± 8.59	< 0.05*
240	62.90 ± 7.42	58.06 ± 8.09	< 0.05*
270	60.53 ± 7.80	56.80 ± 7.09	< 0.05*
300	58.48 ± 7.49	55.98 ± 6.35	< 0.05*
330	57.41 ± 7.62	55.70 ± 6.06	> 0.05
360	56.28 ± 7.23	55.77 ± 6.19	> 0.05
390	55.56 ± 7.34	55.17 ± 6.09	> 0.05
420	55.26 ± 7.26	54.80 ± 6.02	> 0.05
450	54.43 ± 6.72	55.01 ± 6.00	> 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P< 0.05. TAD=TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA.

TABLA 5.- DIFERENCIAS EN LA FC A TRAVÉS DEL TIEMPO ENTRE AMBOS GRUPOS.

SEGUNDOS	GRUPO	GRUPO	VALOR DE P:
----------	-------	-------	-------------

	SUFENTANILO lpm (n=60)	FENTANILO lpm (n=62)	
BASAL	76.48 ± 11.74	71.71 ± 15.02	> 0.05
30	74.15 ± 10.27	70.24 ± 13.21	> 0.05
60	73.02 ± 10.25	68.81 ± 11.96	< 0.05*
90	71.43 ± 9.54	67.74 ± 11.64	> 0.05
120	70.05 ± 9.63	66.05 ± 10.54	< 0.05*
150	68.32 ± 9.84	64.24 ± 9.95	< 0.05*
180	67.83 ± 9.57	63.40 ± 10.11	< 0.05*
210	66.82 ± 9.80	62.42 ± 9.39	< 0.05*
240	65.77 ± 9.92	61.11 ± 8.93	< 0.05*
270	65.15 ± 9.78	60.84 ± 8.97	< 0.05*
300	64.35 ± 9.98	60.71 ± 8.32	< 0.05*
330	63.72 ± 9.11	60.52 ± 8.24	< 0.05*
360	62.82 ± 8.94	60.58 ± 8.45	> 0.05
390	62.83 ± 8.82	60.50 ± 8.42	> 0.05
420	62.52 ± 8.77	60.77 ± 8.37	> 0.05
450	62.38 ± 8.77	60.84 ± 8.31	> 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
0.05. FC=FRECUENCIA CARDIACA. lpm=LATIDOS POR MINUTO

*P<

TABLA 6.- DIFERENCIAS EN LA SPO₂ A TRAVÉS DEL TIEMPO ENTRE AMBOS GRUPOS.

SEGUNDOS	GRUPO SUFENTANILO	GRUPO FENTANILO	VALOR DE P:
----------	----------------------	--------------------	-------------

	% (n=60)	% (n=62)	
BASAL	95.05 ± 2.94	94.90 ± 2.97	> 0.05
30	98.42 ± 1.81	97.60 ± 2.15	< 0.05*
60	98.55 ± 1.92	98.18 ± 1.78	> 0.05
90	98.98 ± 1.45	98.48 ± 1.68	> 0.05
120	99.05 ± 1.46	98.76 ± 1.33	> 0.05
150	99.18 ± 1.04	98.53 ± 2.76	> 0.05
180	99.27 ± 0.89	98.82 ± 1.15	< 0.05 *
210	99.25 ± 0.87	98.82 ± 1.15	< 0.05*
240	99.25 ± 0.87	98.85 ± 1.23	< 0.05*
270	99.27 ± 0.86	98.87 ± 1.24	< 0.05*
300	99.27 ± 0.86	98.92 ± 1.23	> 0.05
330	99.27 ± 0.84	98.90 ± 1.30	> 0.05
360	99.28 ± 0.84	98.94 ± 1.30	> 0.05
390	99.28 ± 0.84	98.94 ± 1.30	> 0.05
420	99.28 ± 0.84	98.94 ± 1.30	> 0.05
450	99.22 ± 0.97	98.94 ± 1.30	> 0.05

**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P< 0.05. SPO₂=SATURACIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO.**

TABLA 7.- DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES TRANSOPERATORIAS A TRAVÉS DEL TIEMPO ENTRE AMBOS GRUPOS.

	GRUPO SUFENTANILO (n=60)	GRUPO FENTANILO (n=62)	VALOR DE P:
TIEMPO QUIRURGICO (minutos)	98.83 ± 44.41	97.98 ± 46.57	> 0.05
TIEMPO ANESTÉSICO (minutos)	137.08 ± 53.56	131.53 ± 49.26	> 0.05
TIEMPO DE ESTANCIA EN UCPA (minutos)	114.25 ± 8.96	119.68 ± 13.45	< 0.05*
TIEMPO DE ANESTESIA GENERAL (horas)	5.15 ± 1.08	4.13 ± 1.56	< 0.05*
TIEMPO DESPERTAR (minutos)	9.47 ± 2.10	7.93 ± 3.51	< 0.05*
BIS AL SALIR DE SALA	92.28 ± 1.54	93.06 ± 2.20	< 0.05*
CONSUMO TOTAL DE OPIOIDE (mcg)	33.12 ± 7.10	368.95 ± 96.34	> 0.05

**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P< 0.05. BIS = INDICE BIESPECTRAL. mcg=MICROGRAMOS.**

TABLA 8.- DIFERENCIAS EN EL EVA A TRAVÉS DEL TIEMPO EN LA UCPA ENTRE AMBOS GRUPOS.

MINUTOS	GRUPO SUFENTANILO (n=60)	GRUPO FENTANILO (n=62)	VALOR DE P:
BASAL	1.08 ± 0.80	1.18 ± 1.04	> 0.05
30	0.70 ± 0.64	1.11 ± 0.90	< 0.05 *
60	0.43 ± 0.56	0.56 ± 0.71	> 0.05
90	0.27 ± 0.44	0.23 ± 0.42	> 0.05
120	0.27 ± 0.44	0.16 ± 0.37	> 0.05

**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P< 0.05. EVA=ESCALA VISUAL ANALÓGICA. UCPA=UNIDAD DE CUIDADOS
POSTANESTÉSICOS.**

TABLA 9.- DIFERENCIAS EN RAMSAY A TRAVÉS DEL TIEMPO ENTRE AMBOS GRUPOS.

MINUTOS	GRUPO SUFENTANILO (n=60)	GRUPO FENTANILO (n=62)	VALOR DE P:
0	2.48 ± 0.50	2.39 ± 0.49	> 0.05
30	2.03 ± 0.18	2.02 ± 0.12	< 0.05*
60	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	> 0.05
90	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	> 0.05
120	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	> 0.05

FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO. *P< 0.05.

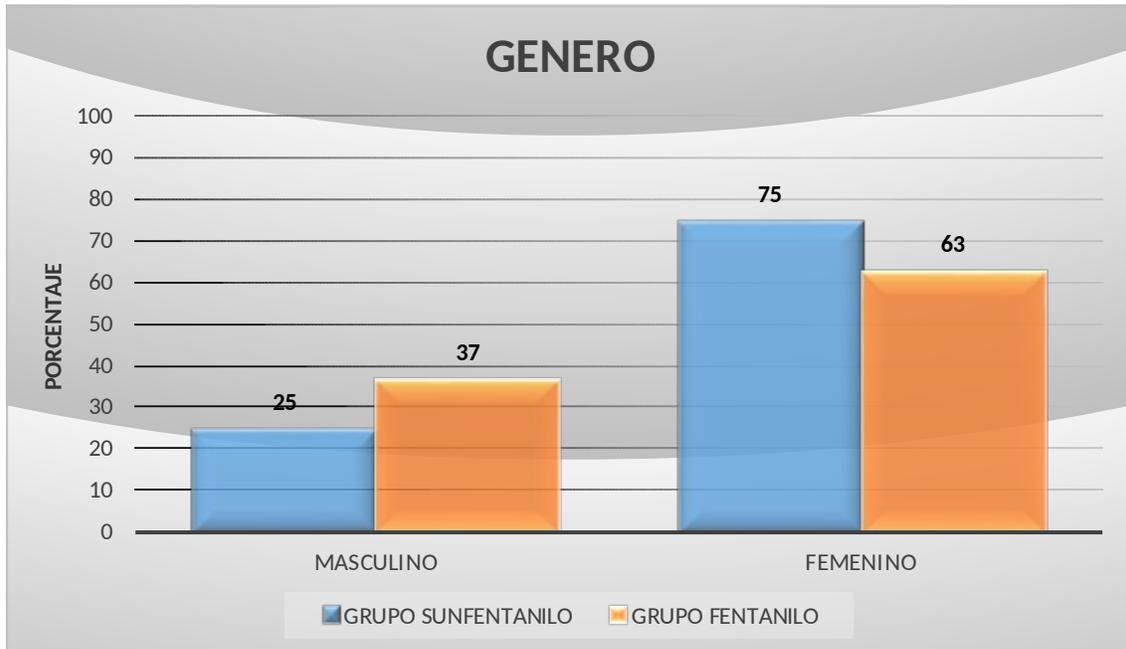
GRAFICA 1.- DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ENTRE AMBOS GRUPOS



FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.

*P< 0.05.

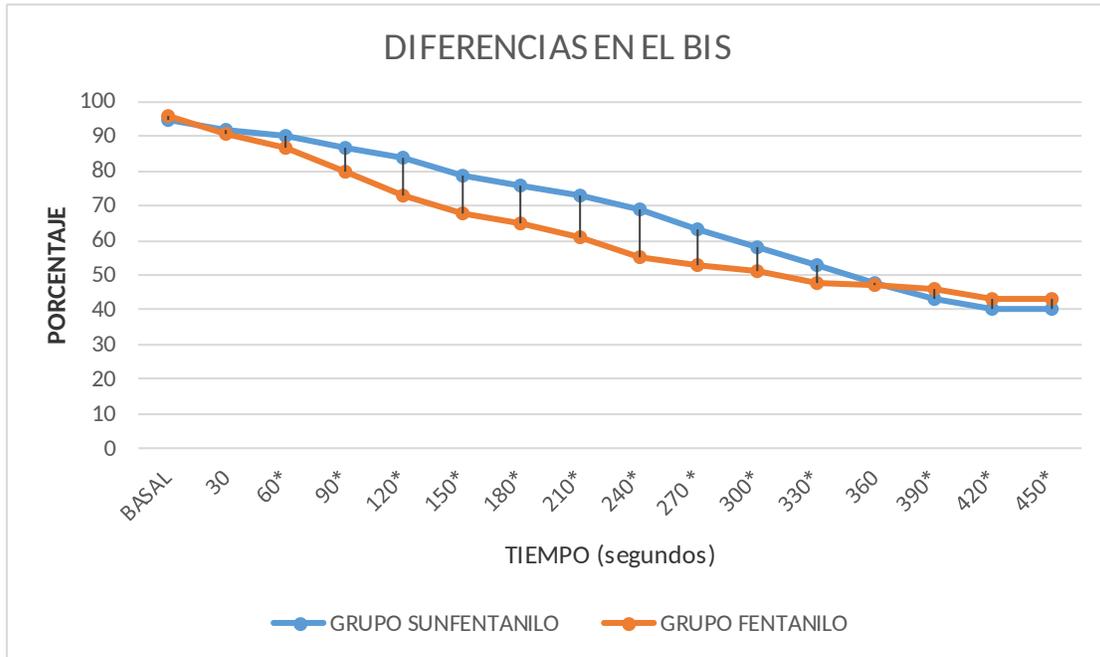
GRAFICA 2.- DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ENTRE AMBOS GRUPOS



FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.

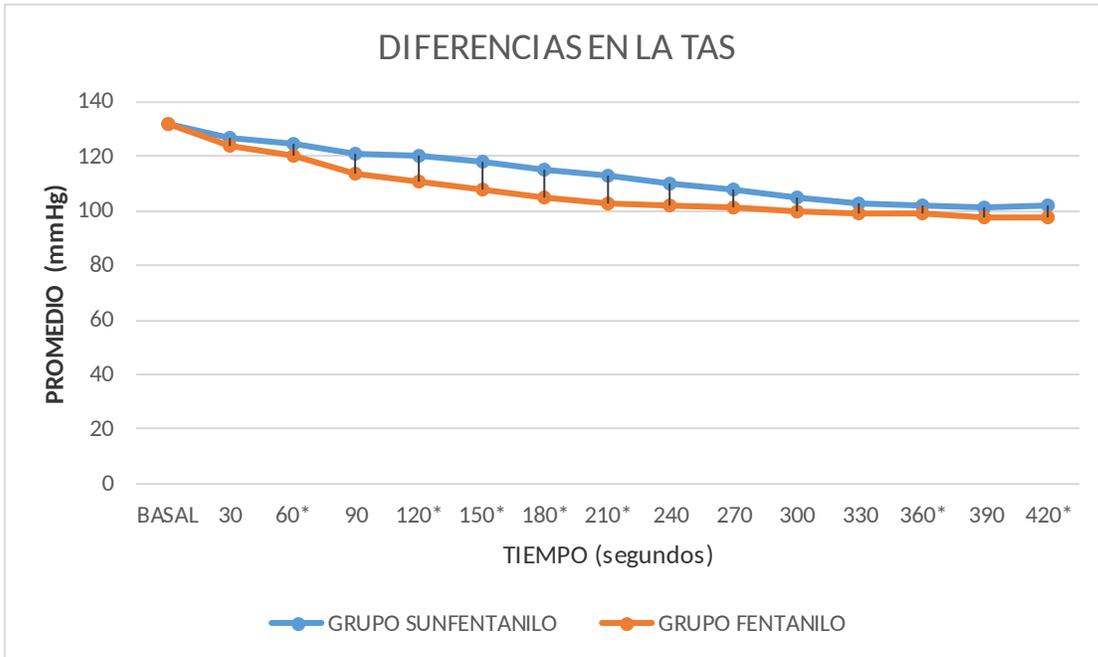
***P< 0.05.**

GRAFICA 3.- DIFERENCIAS EN EL BIS ENTRE AMBOS GRUPOS



**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P< 0.05. BIS= INDICE BIESPECTRAL.**

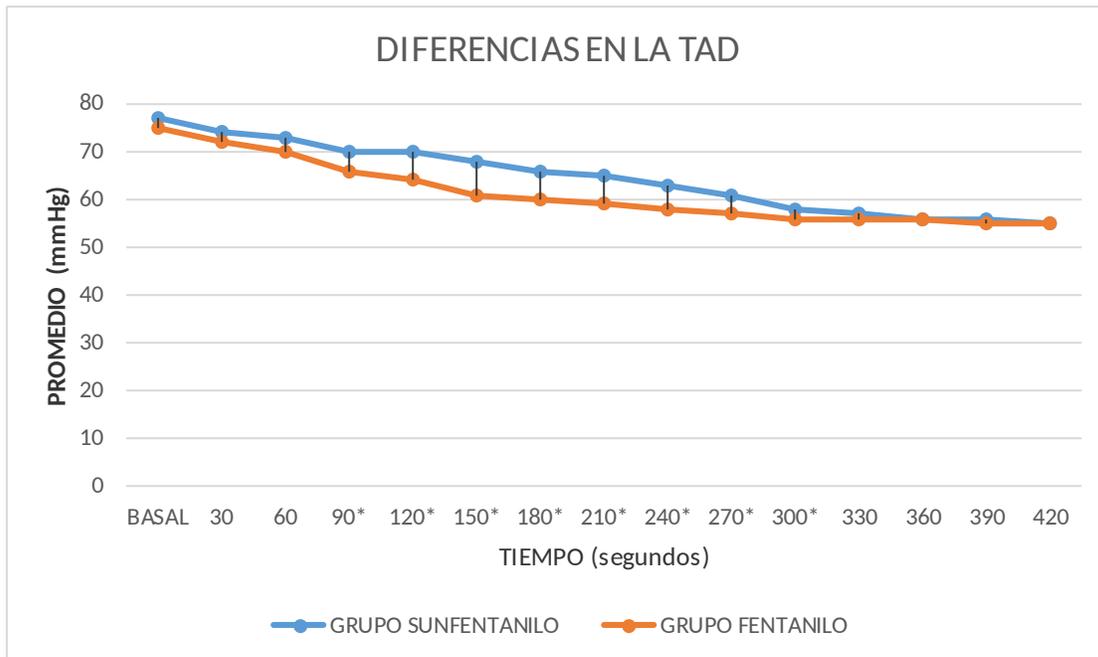
GRAFICA 4.- DIFERENCIAS EN LA TAS ENTRE AMBOS GRUPOS



FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.

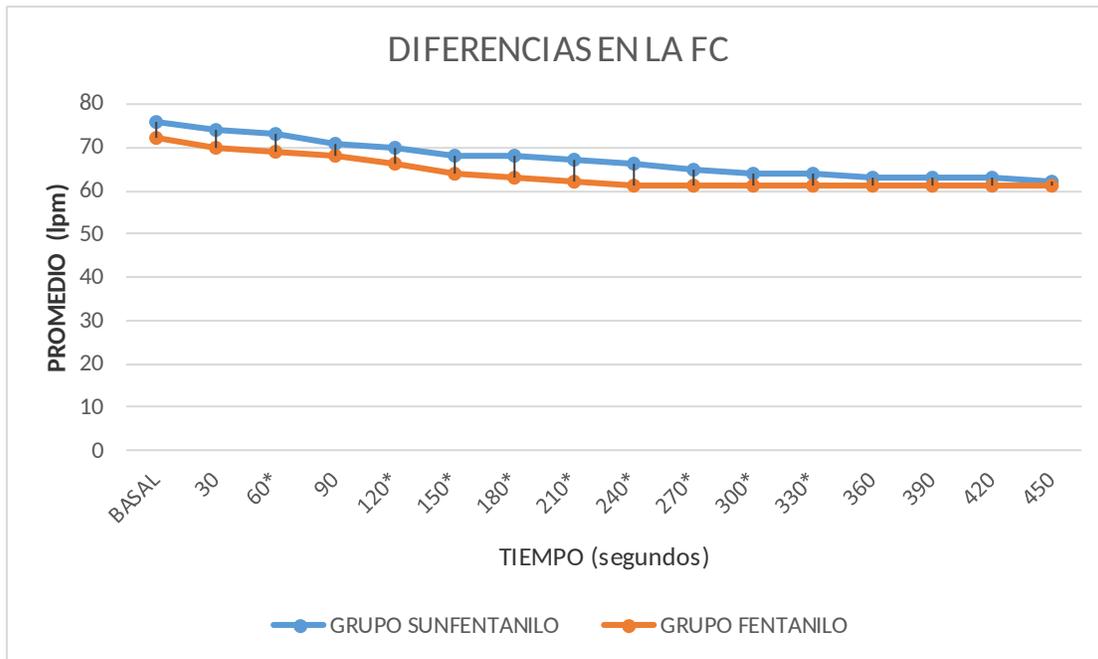
***P< 0.05. TAS=TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA.**

GRAFICA 5.- DIFERENCIAS EN LA TAD ENTRE AMBOS GRUPOS



**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P < 0.05. TAD= TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA.**

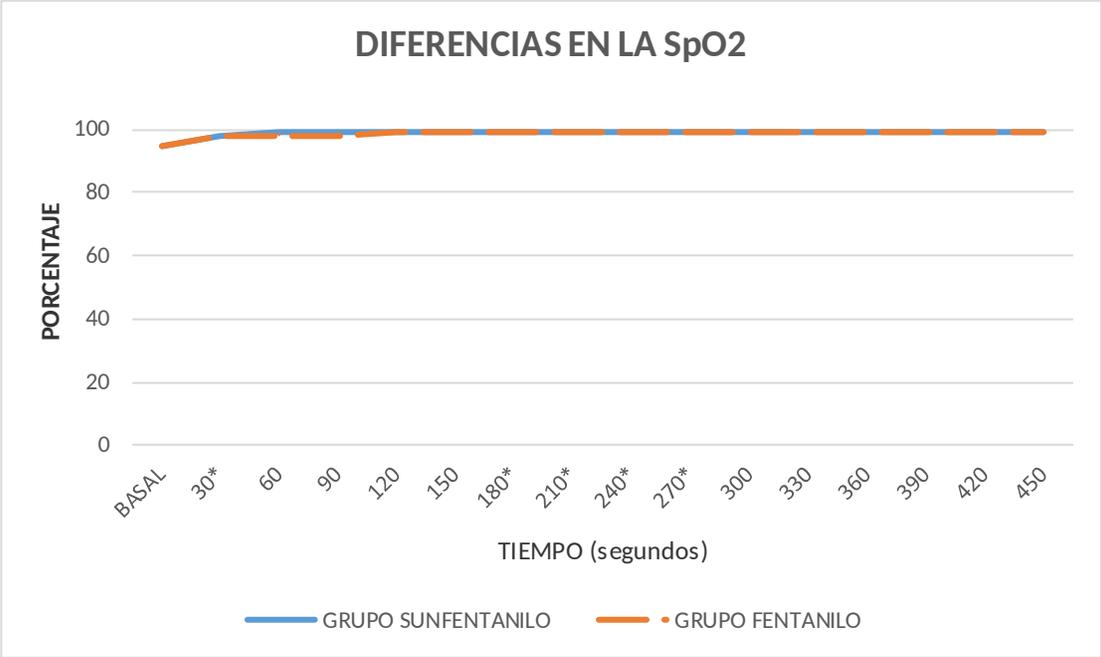
GRAFICA 6.- DIFERENCIAS EN LA FC ENTRE AMBOS GRUPOS



**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
0.05. FC=FRECUENCIA CARDIACA. lpm=LATIDOS POR MINUTO.**

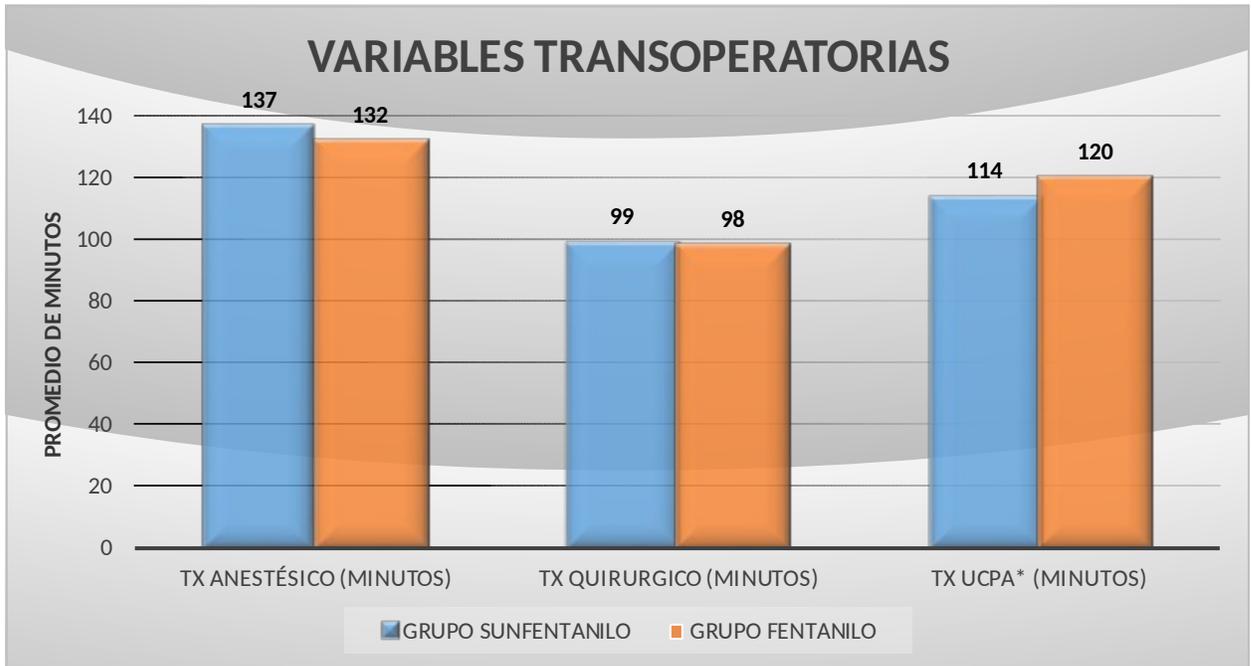
***P<**

GRAFICA 7.- DIFERENCIAS EN LA SPO₂ ENTRE AMBOS GRUPOS



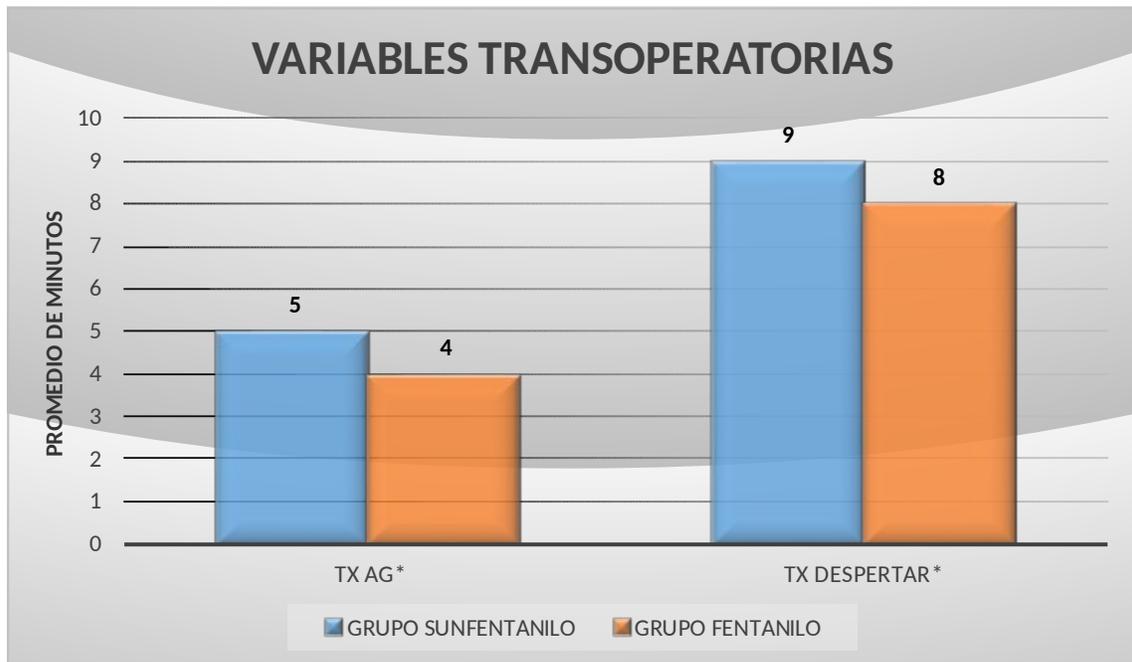
**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P < 0.05. SPO₂=SATURACIÓN DE OXIGENO.**

GRAFICA 8.- DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES TRANSOPERATORIAS A TRAVÉS DEL TIEMPO ENTRE AMBOS GRUPOS



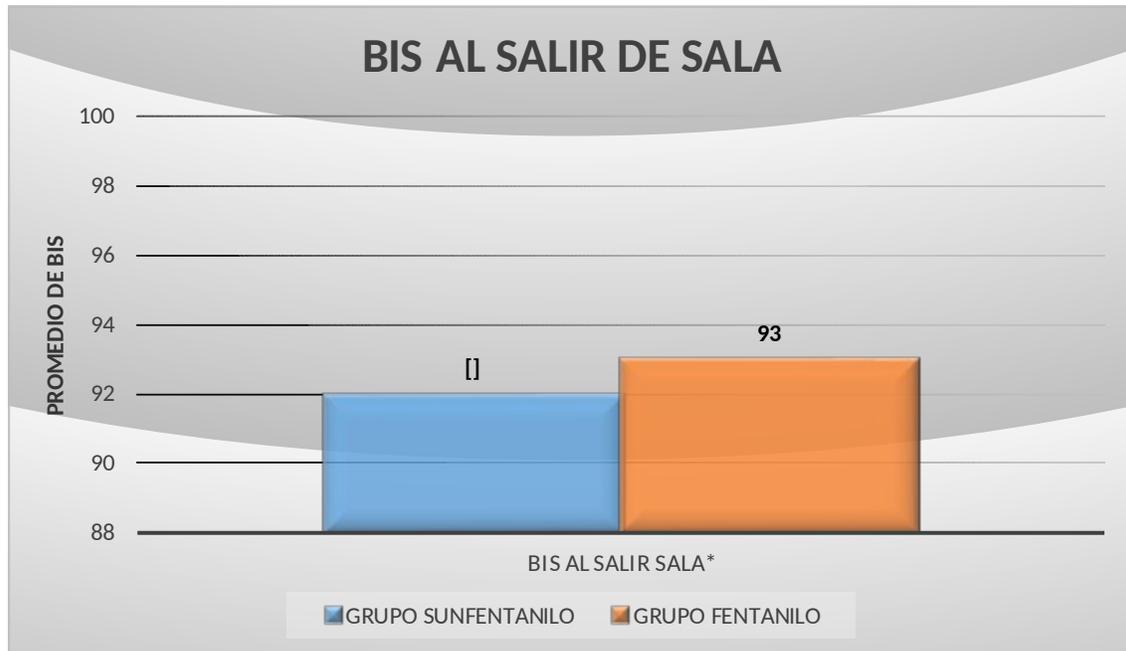
**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P< 0.05. TX ANESTÉSICO=TIEMPO ANESTÉSICO. TX QUIRÚRGICO=TIEMPO QUIRÚRGICO.
TX UCPA=TIEMPO DE ESTANCIA EN UNIDAD DE CUIDADOS POSANESTÉSICOS.**

GRAFICA 9.- DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES TRANSOPERATORIAS A TRAVÉS DEL TIEMPO ENTRE AMBOS GRUPOS



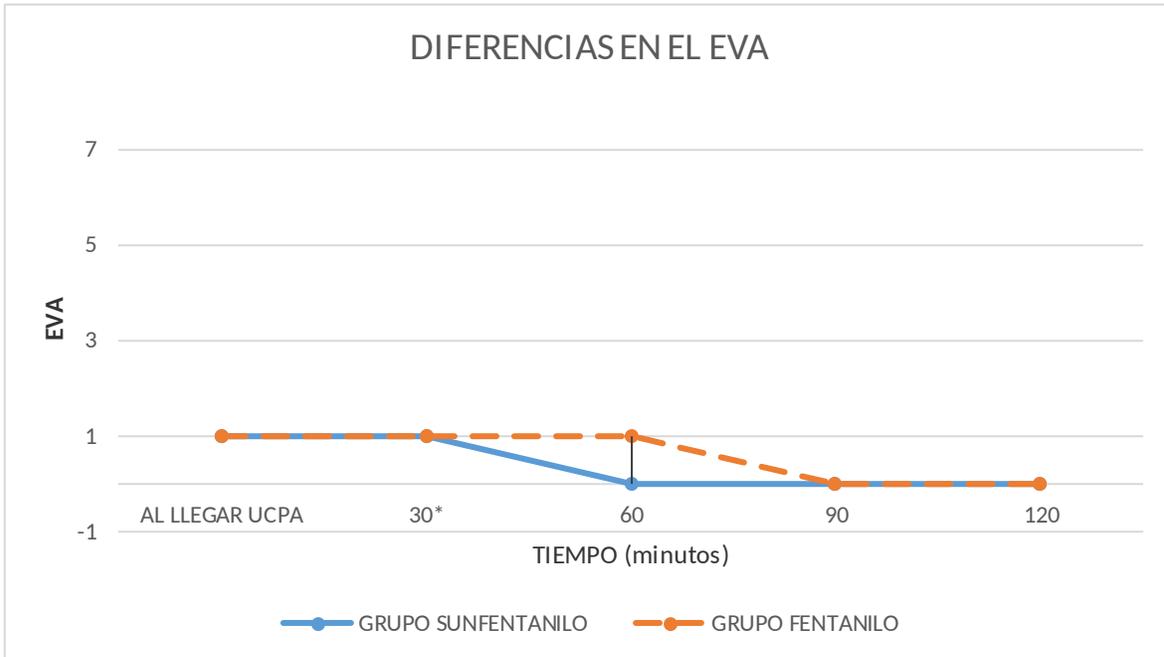
**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO. *P< 0.05.
TX AG=TIEMPO ANESTESIA GENERAL. TX DESPERTAR=TIEMPO DE DESPERTAR.**

GRAFICA 10.- DIFERENCIAS EN EL BIS AL SALIR DE SALA ENTRE AMBOS GRUPOS



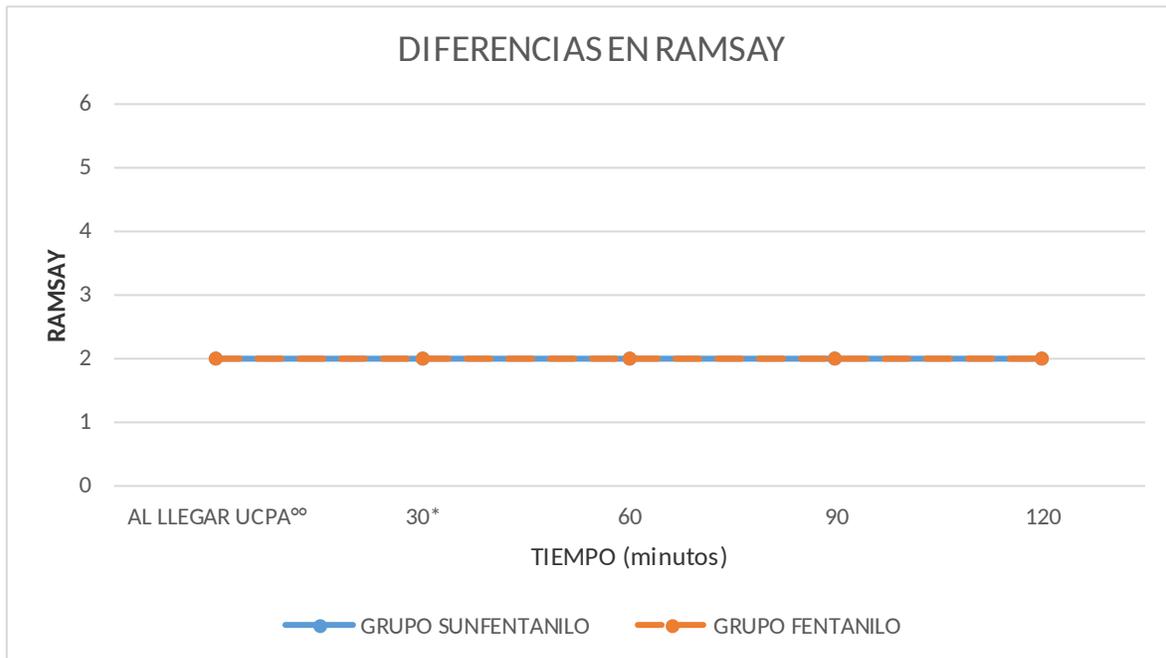
**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P < 0.05. BIS=INDICE BIESPECTRAL.**

GRAFICA 11.- DIFERENCIAS EN EL EVA A TRAVÉS DEL TIEMPO ENTRE AMBOS GRUPOS



**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P < 0.05. EVA=ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL DOLOR. UCPA=UNIDAD DE CUIDADOS
POSTANESTÉSICOS.**

GRAFICA 12.- DIFERENCIAS EN EL RAMSAY A TRAVÉS DEL TIEMPO ENTRE AMBOS GRUPOS



**FUENTE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. MÉXICO.
*P < 0.05. UCPA=UNIDAD DE CUIDADOS POSANESTÉSICOS.**

DISCUSIÓN

Los opioides como el sufentanilo y el fentanilo tienen efecto en el BIS, aunque es mínimo. Su efecto principal es en el receptor μ_1 encargado de la analgesia supraespinal, sedación, náusea, vómito, constipación y tolerancia; también en el receptor μ_2 que causan depresión respiratoria, sedación y dependencia (18).

Un neurotransmisor como la acetilcolina cortical, liberada a nivel del prosencéfalo basal es esencial para el mantenimiento de las funciones cognitivas y de las funciones de alerta. La disminución significativa de la liberación de acetilcolina en la corteza prefrontal puede constituir la base neuroquímica del cambio que inducen los opioides en el estado de consciencia (19).

Las dosis bajas de opioides pueden dar sedación aunque es muy ligera, las altas dosis de opioides solos pueden producir pérdida de consciencia en el ser humano, sin embargo, la anestesia con solo opioides puede ser impredecible e inconstante y por ello no pueden inducir la anestesia completa por sí mismos (5). Esta es la razón por la cual, se asocia un opioide y un inductor del sueño en la inducción de la anestesia. Para medir el efecto de hipnosis en el cerebro se propuso el índice biespectral (BIS, del inglés *bispectral index*). Cuando se utiliza fentanilo, alfentanilo, remifentanilo o sufentanilo, la pérdida de conocimiento se produce con una concentración de propofol más baja en el sitio efecto y con mayores valores del BIS que cuando se utiliza propofol solo. Los resultados de la literatura sugieren que el efecto hipnótico de inductores como el propofol se ve potenciado por concentraciones analgésicas de opioides sin cambios en el valor del BIS (14).

Esta herramienta permite una mayor seguridad en los pacientes, al reducir el riesgo de una profundización excesiva de la conciencia o de un despertar intraoperatorio. El B-Aware Trial analizó el uso del monitor del BIS para prevenir el despertar intraoperatorio (19).

A pesar de los numerosos avances en el tratamiento anestésico, los signos fisiológicos como cambios de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y el movimiento son las mediciones utilizadas habitualmente para hacer un seguimiento de la hipnosis durante el mantenimiento de la anestesia general. Cuando el estado de anestesia general es inadecuado para el grado de estimulación quirúrgica, la frecuencia cardíaca y la presión arterial se incrementan, porque es una respuesta a estímulos nociceptivos que pueden explicarse en términos del circuito autónomo-bulbar-nociceptivo, formado por la vía espinorreticular, los circuitos de vigilia del tronco encefálico, y las vías eferentes simpáticas y parasimpáticas (20). Por lo tanto al tener una mayor profundidad de la hipnosis, con niveles de BIS cercanos a 40 está relacionado con los hallazgos de presiones arteriales más bajas.

Los resultados de nuestro estudio demuestran con relación al BIS que el sufentanilo logra un nivel de hipnosis considerado adecuado para anestesia general (BIS de 40 a 60) a los 300 segundos y el fentanilo a los 240 segundos. El sufentanilo comparado con el fentanilo, logró en un mayor periodo de tiempo el nivel de BIS buscado (BIS de 40 a 60), debido a la farmacocinética explicada por el ke_0 (constante de eliminación del sitio efecto) mayor para el fentanilo, lo cual hace que así como alcance más rápidamente el sitio efecto su eliminación del mismo es más rápida. Otros hallazgos correlacionados con estos conceptos son que de los 60 segundos a los 330 segundos de medición del BIS se evidencio un descenso mayor y más marcado del mismo en el grupo que recibió fentanilo con valor de $p < 0.05$. Además el hecho que de los 390 segundos a los 450 segundos el descenso del BIS fue mayor por lo contrario en el grupo que recibió sufentanilo con valor de $p < 0.05$, es debido a que en este periodo de tiempo el sufentanilo ya alcanzó su $T_{1/2} ke_0$. Obteniendo al final de la medición a los 450 segundos un valor de BIS menor en el grupo que recibió sufentanilo versus el que recibió fentanilo con valor de $p < 0.05$, relacionado con que en este periodo ya los dos medicamentos han logrado su efecto máximo.

En nuestro estudio encontramos que la tensión arterial sistólica y diastólica presentó un descenso más rápido a los 120 segundos en el grupo fentanilo igualándose a los 240 segundos en ambos grupos, lo anterior coincide farmacológicamente porque la velocidad en alcanzar el Ke_0 es más rápido con el fentanilo.

La potencia analgésica del sufentanilo es mil veces más que la morfina y la del fentanilo es cien veces más, esto se evidenció en este ensayo que mostró a los 30 minutos posteriores al llegar a UCPA una clasificación de EVA para menor dolor en el grupo sufentanilo versus en el grupo fentanilo con valor de $p < 0.05$ al no ser nuestro objetivo principal no se controló variables modificadores del dolor.

El tiempo de despertar (momento entre que se cierra el anestésico inhalado y la apertura ocular espontánea del paciente) en el grupo de sufentanilo fue mayor que en el grupo que se utilizó fentanilo pero hay que tener en cuenta que el tiempo de despertar es influido por múltiples variables que requieren ser estudiadas de una forma sistemática y controlada.

A pesar que encontramos que el promedio del BIS al salir de sala fue menor en el grupo al que se le suministro sufentanilo, no podemos establecer una relación causa efecto pero este hallazgo nos resulta de singular interés para futuras investigaciones.

La estancia en UCPA resulto mayor en el grupo que recibió fentanilo, probablemente debido a la mayor potencia analgésica propia del sufentanilo y a mayor acumulación del fentanilo en el V3, lo que explica el alta más rápida de recuperación de quienes se utilizó sufentanilo.

Existen series realizadas con anterioridad principalmente con fármacos como propofol, tiopental, isoflurano, midazolam, por eso es cada vez más innovador los hallazgos encontrados con fármacos como el fentanilo y sufentanilo y demostraron la relación del BIS con las acciones farmacodinámicas de los agentes sedantes e hipnóticos y de esta manera guiar de forma segura la dosificación de estos fármacos en el transanestésico.

CONCLUSIÓN

En pacientes adultos medios, en quienes se utiliza sufentanilo y fentanilo durante la inducción, genera un importante sinergismo entre opioide e hipnótico, para lograr el nivel de anestesia general y la supresión de respuestas a diversos estímulos nocivos. Con una acción hipnótica más potente reflejada en el BIS hasta llevarlo a valores cercanos a los 40, con un nivel más bajo del mismo al final de la inducción cuando se utiliza sufentanilo.

RECOMENDACIONES

1. Nuestro estudio se puede aplicar en los lugares en los que predomina la presencia de estos medicamentos.
2. Realizar más estudios experimentales para determinar el efecto en el BIS de otros opioides diferentes a los estudiados.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. El tamaño de la muestra es pequeño.
2. Las características de las patologías de los pacientes de nuestro hospital llevaron a dificultar la consecución de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, principalmente en lo referente a clasificación de ASA I Y II.
3. Se usó concomitantemente como premedicación e hipnótico medicamentos que pudieron afectar mayormente los valores del BIS, se deben buscar otras herramientas para evaluar los cambios en el BIS del opiode sin acción de otros medicamentos, aunque ya se describió que la anestesia con solo opiode es incompleta.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación se apega a los lineamientos del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 13, 16 y 20 y a la quinta declaración de Helsinki (Edimburgo, 2000) que establece lo siguiente.

Art 13.- que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y a la protección de sus derechos y bienestar.

Art 16.- se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice

Art 20.- se contará con el consentimiento informado que es el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza. De los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

La privacidad de los datos de los pacientes esta resguardada por la base de datos del hospital regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, CDMX.

Los autores declaramos que no tenemos conflictos de interés con los fármacos utilizados, compañías y pacientes.

ANEXO A:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

NOMBRE: _____

EXP: _____

GENERO: F M, EDAD: _____ PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____ ASA: _____

GRUPO: _____, CIRUGÍA: _____ ESPECIALIDAD: _____

TIEMPO EN LLEGAR A BIS 40 A 60: _____ TIEMPO DEL DESPERTAR _____
 BIS AL SALIR DE QX: _____

VAR; SEG	BASAL	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450
BIS																
TAS																
TAD																
FC																
SPO₂																

TIEMPO DE ESTANCIA EN UCPA: _____ MIN, T. QX: _____ MIN, T. AN: _____

CONSUMO TOTAL: FENTANILO: _____ SUFENTANILO: _____

POSTOPERATORIO:

	AL LLEGAR	30 MIN	60 MIN	90 MIN	120 MIN
EVA					
RAMSAY					

ANEXO B:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO: EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS EN EL INDICE BIESPECTRAL CEREBRAL DURANTE LA INDUCCION CON SUFENTANILO VERSUS FENTANILO

INVESTIGADOR PRINCIPAL: JOSÉ LUIS TOVAR ORDOÑEZ.

SEDE: HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE.

A USTED SE LE ESTÁ INVITANDO A PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA. ANTES DE DECIDIR SI PARTICIPA O NO, DEBE CONOCER Y COMPRENDER CADA UNO DE LOS SIGUIENTES APARTADOS. ESTE PROCESO SE CONOCE COMO CONSENTIMIENTO INFORMADO. SIÉNTASE CON ABSOLUTA LIBERTAD PARA PREGUNTAR SOBRE CUALQUIER ASPECTO QUE LE AYUDE A ACLARAR SUS DUDAS AL RESPECTO.

UNA VEZ QUE HAYA COMPRENDIDO EL ESTUDIO Y SI USTED DESEA PARTICIPAR, ENTONCES SE LE PEDIRÁ QUE FIRME ESTA FORMA DE CONSENTIMIENTO, DE LA CUAL SE LE ENTREGARÁ UNA COPIA FIRMADA Y FECHADA.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

ESTE ESTUDIO SE REALIZA PARA QUE LOS MÉDICOS, ESPECIALISTAS EN ANESTESIOLOGÍA CONOZCAN CON MÁS PRECISIÓN LOS EFECTOS DE DIFERENTES MEDICAMENTOS QUE SE UTILIZAN RUTINARIAMENTE SOBRE LAS ONDAS CEREBRALES, ESTO ES LLAMADO ÍNDICE BIESPECTRAL.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO:

EL OBJETIVO DEL PRESENTE ESTUDIO ES OBSERVAR LOS EFECTOS DE DIFERENTES MEDICAMENTOS QUE SE UTILIZAN RUTINARIAMENTE, EL LLAMADO FENTANILO Y EL LLAMADO SUFENTANILO, CUANDO SE ADMINISTRA ANESTESIA GENERAL SOBRE LAS ONDAS CEREBRALES QUE SE REGISTRAN A TRAVÉS DE UN SENSOR, LLAMADO ÍNDICE BIESPECTRAL.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO:

CON ESTE ESTUDIO, USTED NO RECIBIRÁ NINGÚN BENEFICIO DIRECTO, SIN EMBARGO EL BENEFICIO SERÁ EL ENRIQUECIMIENTO A LA INFORMACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE LOS DIFERENTES MEDICAMENTOS A ESTUDIAR Y SUS EFECTOS SOBRE LAS ONDAS CEREBRALES.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

SOLAMENTE SE ESTUDIARÁN PERSONAS EN QUIENES ESTÁ PLANEADA LA ADMINISTRACIÓN DE ANESTESIA GENERAL. SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO, SERÁ SOMETIDO A ANESTESIA GENERAL, SE ASIGNARÁ A UNO DE DOS GRUPOS: LOS QUE RECIBIRÁN EL MEDICAMENTO LLAMADO FENTANILO O SUFENTANILO, QUE SON MEDICAMENTOS QUE SE UTILIZAN RUTINARIAMENTE EN LA ADMINISTRACIÓN DE LA ANESTESIA GENERAL. SE LE COLOCARÁ UN SENSOR QUE ES COMO UN PARCHO EN LA FRENTE, EL CUAL, REGISTRARÁ SUS ONDAS CEREBRALES, DICHO DISPOSITIVO SE COLOCA RUTINARIAMENTE EN LOS PROCEDIMIENTOS DE ANESTESIA GENERAL. LAS PREGUNTAS QUE SE LE REALIZARÁN SON LAS MISMAS QUE REALIZAMOS ANTES DE CADA UNO DE ESTOS PROCEDIMIENTOS.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO:

EL ÚNICO RIESGO QUE USTED PUEDE TENER EN ESTE ESTUDIO SERÁ LA PRESENTACIÓN DE ENROJECIMIENTO EN EL SITIO DONDE SE COLOCA EL PARCHO DE REGISTRO. ESTE RIESGO SE PRESENTA EN MENOS DEL 1% DE LAS PERSONAS A QUIENES SE LES COLOCA. LOS RIESGOS INHERENTES O DERIVADOS PROPIAMENTE DE

LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA O DE LA ANESTESIA GENERAL SON OTROS, Y POR LO CUAL USTED TENDRÁ QUE FIRMAR OTRO TIPO DE CONSENTIMIENTO.

EN CASO DE QUE USTED DESARROLLE ESTE EFECTO SECUNDARIO O REQUIERA OTRO TIPO DE ATENCIÓN, ÉSTA SE LE BRINDARÁ EN LOS TÉRMINOS QUE SIEMPRE SE LE HA OFRECIDO.

NO HABRÁ NINGUNA CONSECUENCIA DESFAVORABLE PARA USTED, EN CASO DE NO ACEPTAR LA INVITACIÓN.

SI DECIDE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO PUEDE RETIRARSE EN EL MOMENTO QUE LO DESEE, AUN CUANDO EL INVESTIGADOR RESPONSABLE NO SE LO SOLICITE PUDIENDO INFORMAR O NO, LAS RAZONES DE SU DECISIÓN, LA CUAL SERÁ RESPETADA EN SU INTEGRIDAD.

NO TENDRÁ QUE HACER GASTO ALGUNO DURANTE EL ESTUDIO.

NO RECIBIRÁ PAGO POR SU PARTICIPACIÓN.

EN EL TRANSCURSO DEL ESTUDIO USTED PODRÁ SOLICITAR INFORMACIÓN ACTUALIZADA SOBRE EL MISMO, AL INVESTIGADOR RESPONSABLE.

LA INFORMACIÓN OBTENIDA EN ESTE ESTUDIO, UTILIZADA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE CADA PACIENTE, SERÁ MANTENIDA CON ESTRICTA CONFIDENCIALIDAD POR EL GRUPO DE INVESTIGADORES.

SI CONSIDERA QUE NO HAY DUDAS NI PREGUNTAS ACERCA DE SU PARTICIPACIÓN, PUEDE, SI ASÍ LO DESEA, FIRMAR LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO QUE FORMA PARTE DE ESTE DOCUMENTO.

6. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO, _____ HE LEÍDO Y COMPRENDIDO LA INFORMACIÓN ANTERIOR Y MIS PREGUNTAS HAN SIDO RESPONDIDAS DE MANERA SATISFACTORIA. HE SIDO INFORMADO Y ENTIENDO QUE LOS DATOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO PUEDEN SER PUBLICADOS O DIFUNDIDOS CON FINES CIENTÍFICOS. CONVENDO EN PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN. RECIBIRÉ UNA COPIA FIRMADA Y FECHADA DE ESTA FORMA DE CONSENTIMIENTO.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA TESTIGO 1

FIRMA TESTIGO 2

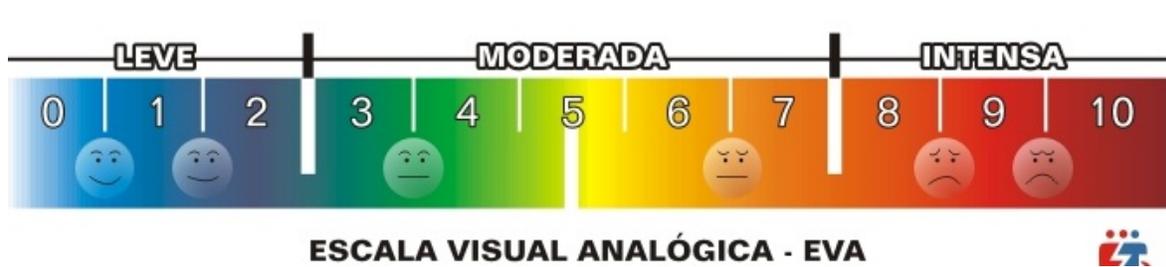
7. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA TESTIGO 1

FIRMA TESTIGO 2

ANEXO C:



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tafur LA, Serna AM, Lema E. Fentanilo PK/PD, un medicamento vigente. Rev. Col. Anest. 2010; 38: 68-83.
2. Martínez YI, Muñoz JH. Combinación intraoperatoria de agonistas Mu por vía intravenosa: fentanilo-sufentanilo. Rev. Mex. Anest. 2011; 34: 200-205.
3. Streisand JB, Bailey PL, LeMaire L, et al: Fentanyl-induced rigidity and unconsciousness in human volunteers: incidence, duration, and plasma concentrations, Anesthesiology 1993; 78:629-634.
4. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, et al. Dose comparison of remifentanyl and alfentanil for loss of consciousness. Anesthesiology 1997; 87:253-259

5. Galante D, Fortarezza D, Caggiano M, et al. Correlation of bispectral index (BIS) monitoring and end-tidal sevoflurane concentration in a patient with lobar holoprosencephaly. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2015; 65(5):379-383.
6. Westmoreland CL, Sebel PS, Gropper A. Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. *Anesth Analg* 1994; 78:23-28.
7. Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, et al: MAC reduction of isoflurane by sufentanilo. *Br. J. Anaesth.* 1994; 72:42-46.
8. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al: Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996;85:721-728.
9. McEwan AI, Smith C, Dyar O, et al: Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl, *Anesthesiology* 1993;78:864-869.
10. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:980-1002.
11. Kelley S.D. Monitoring consciousness: using the bispectral index. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2002; 14: 7-11.
12. Tornero C. Cap. Tipos de anestesia. *Anestesia Fundamentos y Manejo Clínico.* Editorial Médica Panamericana 5th ed. 2015. P. 204-210.
13. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, et al: Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2001; 86:523-527.
14. Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, et al: Low and moderate remifentanil infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring. *Anesth. Analg.* 2007; 104:325-331.
15. Aldrete JA, Paladino MA. Cap. Farmacología de los opioides más utilizados para la anestesia. *Farmacología para anesthesiólogos, intensivistas, emergentólogos y medicina del dolor.* Editorial Corpus Libros 1^{ra} ed. 2006.P. 206-214.
16. Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS. Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/ regional anesthesia. *Anesth. Analg.* 2002; 94:1530-1533.
17. Sabaté S, Gomar C, Canet J, Villalonga A. Modelo de cálculo de plantillas de los servicios de anestesiología, reanimación y terapéutica del dolor. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2008; 55:151-9.
18. Dietis N, Rowbotham DJ, Lambert DG: Opioid receptor subtypes: fact or artifact. *Br. J. Anaesth.* 2011; 107:8-18.
19. Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1757-1763.
20. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma, *N. Engl. J. Med.* 2010; 363:2638-2650.

RESPONSABLES

- **Dr. José Luis Tovar Ordoñez:** desarrolló y ejecutó el proyecto
- **Dra. María Cecilia López Mariscal:** ejecutó el análisis estadístico
- **Dr. Eduardo Martín Rojas Pérez:** revisión del proyecto, seguimiento, asesoría en la redacción del escrito final