

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA**



**EXISTEN DIFERENCIAS FARMACOCINETICAS Y TIEMPOS DE DESPERTAR
ENTRE MUJERES Y HOMBRES CON ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO POR:

**LINA MARIA PARADA VARON
CARLOS FERNANDO GUERRA NAVARRO
RESIDENTES DE TERCER AÑO
ESPECIALIZACIÓN ANESTESIOLOGÍA - HOK**

**COINVESTIGADOR
DOCTOR GEOVANNY RODRIGUEZ
ANESTESIOLOGO**

**TUTOR METODOLÓGICO:
DOCTORA LINA MORON
EPIDEMIOLOGA**

BOGOTÁ, ABRIL DE 2014

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA**



**EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE MUJERES Y HOMBRES EN EL
COMPORTAMIENTO FARMACOCINETICO Y TIEMPOS DE DESPERTAR
CON ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA**

BOGOTÁ, ABRIL DE 2014

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción	6
2. Justificación	8
3. Marco Conceptual	8
4. Hipótesis	19
5. Objetivos.....	20
4.1 General.....	20
4.2 Específicos.....	20
6. Metodología.....	20
6.1 Diseño del Estudio.....	20
6.2 Marco Muestral.....	20
6.3 Criterios de Inclusión.....	21
6.4 Criterios de Exclusión.....	22
6.5 Definición Operacional de las Variables.....	22
6.6 Materiales y Métodos.....	27
6.7 Plan de Análisis.....	28
6.8 Control de Sesgos.....	29
6.9 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en intervenciones con Sujetos Humanos y animales.....	30
6.10 Organigrama.....	30
6.11 Cronograma.....	31
6.12 Presupuesto	31
7. Resultados	32
8. Conclusiones	35
9. Recomendaciones.....	35
10. Anexos.....	36
11. Bibliografía.....	40

TABLAS

Tabla A Características farmacocinéticas remifentanil.....	12
Tabla 1 Características generales de los pacientes	32
Tabla 2 Distribución por género y grupo quirúrgico	33
Tabla 3 Descripción de los tiempos de despertar y descarga por género	33

FIGURAS

Figura 1. Estructura química remifentanil.....	11
Figura 2. Modelos farmacocinéticos remifentanil- propofol.....	13

Anexos

Anexo 1 Protocolo TIVA Hospital Occidente de Kennedy	36
Anexo 2 Escala de recuperación para respiración y vigilia	37
Anexo 3 Aprobación Comité de ética de la Universidad del Rosario	38

EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE MUJERES Y HOMBRES EN EL COMPORTAMIENTO FARMACOCINETICO Y LOS TIEMPOS DE DESPERTAR CON ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA

RESUMEN

Introducción: La anestesia total intravenosa (TIVA) es ampliamente usada y reportada en la literatura como técnica para disminuir la respuesta a la laringoscopia e intubación, en la inducción y mantenimiento de una adecuada anestesia, además de una mejor estabilidad hemodinámica y recuperación pos anestésica; sin embargo no existen un gran número de estudios que comparen el uso de TIVA, determinando si existen diferencias en el perfil farmacocinético según el género del paciente.

Objetivo: Describir diferencias farmacocinéticas y de los tiempos de despertar y salida a la unidad de cuidados pos anestésicos (descarga), según el género; en pacientes que reciben TIVA, con remifentanil y propofol, orientado por Stangraf.

Metodología: Estudio observacional analítico de corte transversal, en pacientes llevados a cirugía bajo TIVA en el Hospital Occidente de Kennedy en el periodo de junio de 2013 a Enero de 2014. Usando SPSS versión 20 Windows, se analizaron los datos mediante pruebas Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk y U de Mann Withney. Un valor de p menor 0.05 fue aceptado como estadísticamente significativo.

Resultados: Se aplicaron pruebas de normalidad y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre género. El tiempo de despertar fue 9.36 minutos para mujeres y 11.26 minutos para hombres. Los tiempos de descarga fueron 10.71 minutos para mujeres y 12.82 minutos para hombres.

Discusión. El tiempo de despertar y descarga no es diferente entre mujeres y hombres en los pacientes analizados. Se requieren estudios adicionales entre grupos poblacionales de diversas condiciones farmacocinéticas para corroborar los datos.

Palabras clave: *Anestesia Total Intravenosa (TIVA), Remifentanil, Propofol, género, perfil farmacocinético*

SUMMARY

INTRODUCTION: the total anesthesia intravenous (TIVA) is worldwide used and reported in literature like technical to decrease the answer to laryngoscopy and intubation in the induction and maintenance in a suitable anesthesia, besides a better hemodynamic stability and recuperation post anesthesia: however there is not a great number of studies that compare the use of TIVA to determine if there is a difference in the pharmacokinetic profile according to the kind of patient.

OBJECTIVE: to describe pharmacokinetic differences and the wake up times and the departure from the post anesthetic care unit (discharge) according to the kind, in patients that receive TIVA with remifentanyl and propofol oriented by Stangraf.

METHODOLOGY: analytical observational studies of transversal cut in patients taken to surgery with TIVA in the Hospital Occidente de Kennedy in the time from June 2013 to January 2014 using SPSS version 20 windows the data was analyzed with the help of Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk and U de Mann Whitney test. A value of $p < 0.005$ was accepted like statistically significant.

RESULTS: normality tests were made and there were not found statistically significant differences between genders. The woken up time was 9.36 minutes for women and 11.26 minutes for men. The discharge time was 10.71 minutes for women and 12.82 minutes for men.

DISCUSSION: the woken up time and the discharge time is not different between men and women in the patients that were analyzed. It is necessary to do additional studies in different population groups from diverse pharmacokinetic conditions to reinforce the data.

1. INTRODUCCIÓN

La anestesia total intravenosa (TIVA) ha mostrado ventajas sobre la anestesia inhalatoria, como la ausencia de polución, mínima depresión cardiaca, menor respuesta neurohumoral, disminución del consumo de oxígeno y disminución de la incidencia de náusea y vómito posoperatorio (1), así como rápida recuperación de la conciencia y la función psicomotora, recuperación temprana, rápida salida a la sala de recuperación y tiempos más cortos para el alta (2) (3). Las combinaciones de propofol y opioides son ampliamente usadas hoy en día para inducir y mantener una adecuada anestesia y analgesia, disminuir la dosis del inductor, incrementar la estabilidad hemodinámica y suprimir la respuesta a la laringoscopia y la intubación (2).

Se han realizado diferentes estudios comparando las respuestas intraoperatorias, el perfil de recuperación, los efectos adversos posoperatorios y los costos generados por el uso de remifentanil comparado con otros opioides (11) (12) (13) (14). Encontramos un estudio en el cual fue comparado el comportamiento farmacocinético del fentanyl en hombres y mujeres, éste mostro mayor concentración del medicamento en las mujeres luego de 1 hora de la dosis inicial, lo cual supone que el género femenino podría requerir ajustes en la dosis para la anestesia (25).

La mayoría de los estudios farmacológicos y los resultados se basan principalmente en pacientes masculinos y el género es a menudo ignorado en estudios clínicos. Cuando se desarrollan estudios clínicos, el número sujetos de sexo femenino y sexo masculino se ha mencionado, pero las posibles diferencias entre ellos no es simplemente examinada.

Durante los últimos años ha habido mayor enfoque en el género y las diferencias potenciales farmacocinética y farmacodinámicamente que se pueden presentar durante el procedimiento anestésico en el sistema nervioso central (26).

En la literatura encontramos estudios que evidencian las cualidades y ventajas del uso de remifentanil en anestesia general, como lo son menor tiempo para la recuperación y menores efectos hemodinámicos (6) (28), así como revisiones específicas que son claramente conocidas sobre la farmacodinamia y farmacocinética de este medicamento mundialmente utilizado (6) (23); Sin embargo a pesar que el género es utilizado como descriptor común en los diferentes tipos de estudios clínicos, se da poca relevancia a si éste afecta o no su perfil farmacocinético, que nos obligue a realizar modificaciones en la técnica anestésica, teniendo en cuenta estas variaciones, y la no utilización de dosis estándar para hombres y mujeres guiadas solo por el peso, sino también por su género.

Teniendo en cuenta resultados de estudios recientes, realizados con anestesia total intravenosa manual con remifentanil, incluyendo el hospital occidente de Kennedy (27), donde se han demostrado diferencias entre el tiempo de despertar y el tiempo de descarga, según el género del paciente, se han generado nuevos interrogantes para continuar una línea de investigación y lograr demostrar otras diferencias que pueden generarse en el uso de esta técnica anestésica, es por eso que surge el siguiente planteamiento ¿hay pruebas suficientes que muestren que hombres y mujeres se comportan de manera diferente con respecto a la anestesia, si es así, ésta diferencia es suficientemente como para justificar un cambio en la práctica clínica basada únicamente en el género ?.

2. JUSTIFICACION

El presente estudio pretendió aportar nuevos conceptos para el manejo de pacientes bajo anestesia mediante la descripción de las diferencias en el comportamiento farmacocinético entre hombres y mujeres que se encuentran bajo TIVA. Dado que en la literatura mundial es poco tenida en cuenta las diferencias de género para la formulación de medicamentos, se hace indispensable desarrollar estudios que generen conocimientos y de esta forma permitir un cambio en la dosificación de los pacientes en el escenario anestésico. Basados en esta falta de conceptos se generó en los investigadores una motivación para desarrollarlo y aportar nuevas ideas en el gremio médico.

Es por esta razón que se realizó el presente estudio en el Hospital Occidente de Kennedy, lugar donde los investigadores realizan su posgrado en anestesiología, cuyo propósito fue describir las diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres en TIVA que generaran un cambio en la dosificación de ésta técnica anestésica. Esta práctica se desarrolla de forma habitual en dicho hospital por lo tanto no generó gastos adicionales en la práctica médica.

3. MARCO CONCEPTUAL

Cuando administramos anestesia general, encontramos dentro de nuestros objetivos, proveer una inducción suave y agradable, obtener una pérdida de conciencia predecible, condiciones quirúrgicas estables, mínimos efectos adversos y una recuperación suave y rápida de las funciones psicomotoras y de los reflejos protectores. Hasta hace poco tiempo, los agentes inhalados permanecieron como la elección de rutina para el mantenimiento anestésico. Sin embargo, esta técnica presenta inconvenientes entre los cuales se encuentran los costos, el mantenimiento requerido por los vaporizadores, la necesidad de un sistema de recolección de residuos y la polución de la sala de cirugía y del medio ambiente. La anestesia total intravenosa ha mostrado algunas ventajas sobre la anestesia inhalatoria, como la ausencia de polución, mínima depresión cardiaca, menor

respuesta neurohumoral, disminución del consumo de oxígeno y disminución de la incidencia de náusea y vómito posoperatorio (1), así como rápida recuperación de la conciencia y la función psicomotora, recuperación temprana, rápida salida a la sala de recuperación y tiempos más cortos para el alta. Los nuevos opioides de rápido inicio y desaparición de acción, y los avances en la farmacocinética, han permitido el desarrollo de la anestesia total intravenosa (2).

Con el descubrimiento de los barbitúricos, se difundió el uso de la inducción intravenosa en 1930, y posteriormente, con el uso de la neuroleptoanalgesia, desde los años 60 se ha venido popularizando el uso de la anestesia total intravenosa (2). Sin embargo, fue el descubrimiento del propofol, el que revolucionó su uso. Se utilizó por primera vez en 1977(2), y uno de los primeros reportes de su uso en infusión data de 1982, cuando O'Callahan y col. administraron a 100 pacientes propofol para inducción y mantenimiento anestésico. Actualmente el propofol es el agente más usado para el mantenimiento en la técnica de anestesia intravenosa, debido a su perfil farmacocinético, la baja incidencia de náusea y vómito posoperatorio y rapidez y calidad de la recuperación, asociadas al uso de éste agente (3). Sin embargo, el propofol carece de propiedades analgésicas, por lo cual es necesario suplementarlo con otros medicamentos (1).

Ninguno de los medicamentos utilizados para administrar Anestesia Total Intravenosa posee todas las características de un agente ideal, por lo cual se utilizan diferentes combinaciones, con el fin de administrar anestesia balanceada, caracterizada por amnesia, analgesia, hipnosis y control de la respuesta neuroendocrina (3). Otro aspecto que hace necesaria la combinación de agentes anestésicos, es el hecho que, el uso de un solo agente se asocia con mayores efectos adversos. Sin embargo, para una adecuada combinación y un efecto farmacológico terapéutico óptimo, se requiere una caracterización detallada de la relación concentración-efecto y de las interacciones de éstos (4).

El propofol es un agente lipofílico con un rápido inicio y corta duración de acción, debido a su rápido paso a través de la barrera hematoencefálica, y su rápida distribución hacia y desde el SNC, seguida por redistribución a tejidos como la grasa y el músculo. Su

farmacocinética se explica bien por el modelo tricompartmental. Posee una vida media de equilibrio en sitio efector corta y un compartimiento central pequeño, lo cual explica su efecto pico corto, de 2 minutos. Su vida media sensible al contexto se incrementa solo de 20 a 30 minutos con infusiones que se prolongan de 2 a 8 horas. Esto se explica por sus grandes volúmenes de distribución y su alto aclaramiento hepático, características que explican así mismo la rápida recuperación de la conciencia. Como agente único produce pérdida de conciencia a concentraciones plasmáticas de 3,4 mg/L en el 50% de pacientes.

Si es usado como único agente para el mantenimiento, se requieren concentraciones de 10 a 12 mg/L. Este agente induce una marcada pérdida del tono simpático, hipotensión, reducción de la contractilidad cardíaca y depresión de la respuesta ventilatoria a la hipoxia (4).

Las combinaciones de propofol y opioides son ampliamente usadas hoy en día, para inducir y mantener una adecuada anestesia y analgesia, disminuir la dosis del inductor, incrementar la estabilidad hemodinámica y suprimir la respuesta a la laringoscopia y la intubación (2).

A través del conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia de los agentes, el anesthesiólogo puede administrar una combinación que ofrezca la mayor estabilidad anestésica con tiempos de inducción y recuperación cortos, junto con óptimas condiciones quirúrgicas y baja incidencia de efectos adversos (4).

El remifentanil, un opioide semisintético perteneciente al grupo de las anilidopiperidinas, tiene una estructura química similar al fentanil, alfentanil y sufentanil (Fig.1) y produce efectos farmacodinámicos similares a todos los agonistas mu selectivos; sin embargo, posee características farmacológicas especiales, (Tabla A) tales como su metabolismo a través de esterasas plasmáticas, a diferencia de los demás opioides, que son metabolizados a nivel hepático, lo cual permite que sea depurado mucho más rápido en comparación con otros de su grupo.

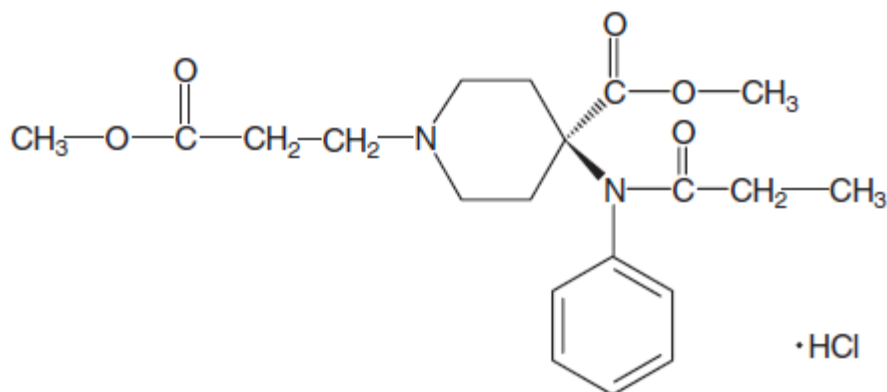


Fig. 1. Chemical structure of remifentanil hydrochloride.

Debido a que circula principalmente en su forma no ionizada, penetra rápidamente las barreras lipídicas, logrando un rápido equilibrio entre el plasma y el sitio efector, produciéndose un inicio de acción en 1.5 minutos, Posee una vida media sensible al contexto corta, de aproximadamente 3.2 minutos, aún después de tiempos de infusión prolongados, en contraste con otros opioides como el fentanil, cuya vida media sensible al contexto después de 3 horas de infusión es de 180 minutos. Esto se explica gracias a su volumen de distribución relativamente pequeño y su amplio metabolismo por esterasas no específicas, por lo que su acumulación en la periferia es limitada y su depuración es rápida, a diferencia del fentanil, que posee un volumen de distribución 10 veces mayor, y un tercio de la depuración del remifentanil, además de acumularse de forma importante en el compartimiento periférico durante la infusión (6).

Variable	Remifentanil
Vd steady-state (L/kg)	0.3–0.4
Vd steady-state (L) ^a	30
Vd central compartment (L/kg)	0.1-0.2
Clearance (mL/min/kg)	40-60
Clearance (L/min)	4
Terminal elimination half-time (min)	9
t _{1/2} ke0 (min)	1.0–1.5
pKa	7.26
Non-ionised at pH 7.4 (%)	58
Protein bound at physiological pH (%)	89–92
Context-sensitive half-time after 3h infusion (min)	3

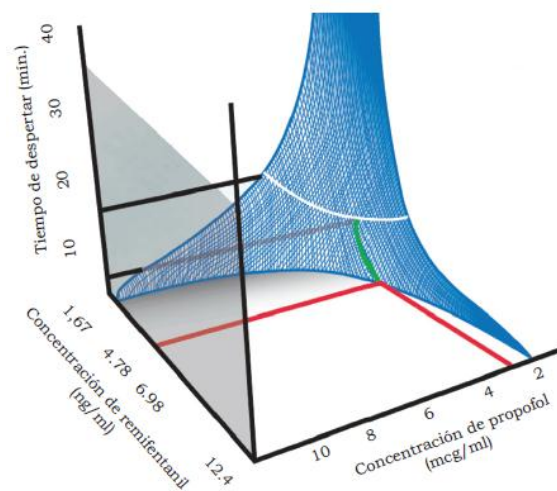
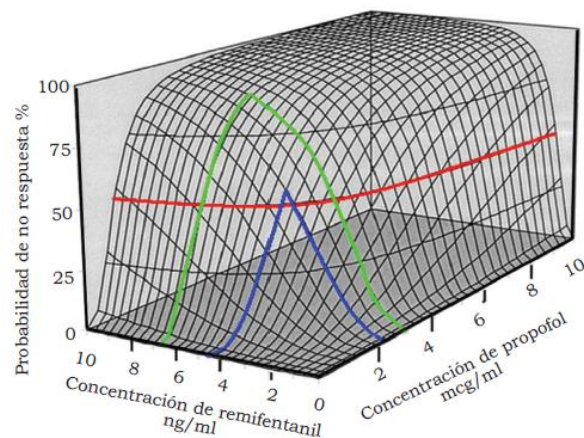
TABLA A. Características farmacocinéticas remifentanil

Otra de las ventajas ofrecida por el remifentanil, es la escasa alteración de su perfil farmacocinético en los extremos de la vida y en presencia de enfermedad renal o hepática, así como en casos de obesidad. Este opioide, al igual que el fentanil, se utiliza clínicamente como suplemento de la anestesia general, combinado tanto con anestésicos volátiles como con hipnóticos intravenosos como propofol. Su utilidad en este escenario está dada por la atenuación de la respuesta autonómica, somática y adrenocortical ante el estímulo doloroso, la reducción de las dosis de agentes hipnóticos, con mínimos efectos sobre la contractilidad cardíaca, además de brindar analgesia profunda durante los procedimientos (6).

Es importante tener en cuenta las interacciones que pueden producirse al administrar combinaciones de medicamentos. Existe evidencia creciente de que el propofol y los opioides afectan entre sí su distribución y eliminación, sin embargo se requieren estudios que evalúen los mecanismos precisos que causan estas interacciones. A nivel farmacodinámico, el fentanil y el remifentanil han demostrado disminuir los requerimientos de propofol para la inducción y el mantenimiento anestésico, de manera sinérgica (4), pero la interacción posee efecto techo.

El propofol también interactúa de forma sinérgica con respecto a la pérdida de conciencia cuando se combina con midazolam. La premedicación con éste disminuye las necesidades de propofol, pero puede retardar la recuperación posoperatoria.

Los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos nos ayudan a escoger el fármaco y la dosis adecuados para obtener el nivel de anestesia requerido de forma rápida y mantenerlo por el tiempo que sea necesario, mediante la diferenciación entre las relaciones dosis-efecto, dosis-concentración y concentración-efecto. Estos modelos se basan en conjuntos de ecuaciones matemáticas que relacionan la dosis del fármaco con su concentración en la sangre y su efecto en el tiempo (2) Fig. 2.



Los parámetros farmacocinéticos pueden incorporarse en programas de computador que muestran la concentración predicha del fármaco, a nivel plasmático y en sitio efectivo a lo largo del tiempo, para una dosis dada, ayudando al anestesiólogo a establecer un nivel anestésico adecuado y estable. La mayoría de programas se basan en modelos de dos o tres compartimientos, junto con un compartimiento adicional, que corresponde al sitio efectivo. Lo anterior tiene importante aplicación clínica con respecto a la duración de acción después de periodos cortos de administración y con la optimización de la recuperación después de periodos prolongados (2).

La complejidad de la farmacocinética y la farmacodinamia durante la administración continua de anestésicos intravenosos, dificulta la predicción de la duración del efecto, una vez el anestésico es discontinuado. Este hecho es clínicamente relevante, dado que los anestesiólogos basan la elección de la droga en su percepción sobre la duración del efecto.

Shafer y Varvel demostraron mediante el uso de simulaciones por computador, que la tasa de decremento en plasma o la concentración en el sitio efector son dependientes del tiempo de infusión, más que un resultado de la vida media de eliminación, utilizada con alguna frecuencia para predecir la recuperación. De esta observación surge el término de vida media sensible al contexto, el cual se refiere al tiempo necesario para que se dé una disminución del 50% en la concentración plasmática, después de que una infusión continua se ha suspendido (7).

El concepto de vida media sensible al contexto ha mejorado el entendimiento de las implicaciones farmacocinéticas de los agentes anestésicos, sin embargo se debe tener claro que no siempre es necesaria una disminución del 50% para lograr el retorno de la conciencia o la respiración espontánea (4). Por esto, este concepto ha sido extendido mejor, al tiempo de decremento, definido como el tiempo requerido después de finalizar una infusión, para que la concentración disminuya a un determinado porcentaje (2).

Tradicionalmente se ha aceptado que la anestesia con propofol-remifentanil se asocia con una recuperación más rápida de la conciencia después de cualquier duración de infusión comparada con fentanil, alfentanil o sufentanil (4).

Durante la administración intravenosa de propofol y opioides, se administra inicialmente una dosis de carga, seguida de una dosis de mantenimiento en infusión que disminuye a

medida que se produce una saturación gradual de los compartimientos farmacocinéticos, manteniendo una tasa de infusión que asegure una concentración sanguínea y en sitio efector constante. Para lograr concentraciones óptimas que aseguren una adecuada anestesia y la recuperación de la conciencia más rápida posible, una vez se suspende la infusión de propofol y de opioide, se han creado esquemas de infusión para opioides y propofol, que deben ser usados como guía para su administración (ver anexo 2). Los ajustes deben realizarse de acuerdo a las necesidades individuales del paciente de acuerdo a factores como la edad, el sexo y la intensidad del estímulo quirúrgico relacionado con el tipo de cirugía (4).

Los estudios han demostrado que en términos de eficacia clínica, el uso de TIVA mediante la técnica manual y el sistema Infusión Controlada por Objetivos (TCI por sus siglas en inglés), son equivalentes (9). Además, la utilización de estos sistemas se ve limitada por su falta de disponibilidad en las instituciones (8). Una revisión sistemática en la cual se comparó el uso de anestesia general mediante TCI versus infusión controlada manualmente (MCI), encontró que la TCI se asoció con dosis totales de propofol más altas que la MCI, resultando en mayores costos. Encontraron un menor número de intervenciones por parte del anestesiólogo durante el uso de TCI, sin embargo, no encontraron diferencias clínicamente significativas en cuanto a calidad de la anestesia ni eventos adversos. Concluyeron que no existe suficiente evidencia para dar recomendaciones sobre el uso de TCI vs MCI en la práctica anestésica (10).

El esquema de infusión manual más popular es el “10-8-6”, que fue diseñado por Roberts (2) y se basa en el modelo farmacocinético de tres compartimientos para propofol. El describió un esquema de infusión controlado por computador para alcanzar concentraciones plasmáticas de 3 mcg/ml en 5 minutos y mantener esta concentración sin cambios a lo largo de la cirugía. Debido a que muchos anestesiólogos no contaban con equipos para el uso de la infusión controlada por computador, se creó un esquema de infusión basado en la concentración plasmática blanco de 3 mcg/ml, que consistía en administrar propofol 1 mg/Kg, seguido de una infusión de 10 mg/Kg/hora durante 10 minutos, 8 mg/Kg/hora durante 10 minutos y 6 mg/Kg/hora posteriormente. Con este esquema, las concentraciones plasmáticas varían entre 3,2 y 4.0 mcg/ml. Además del propofol se administraba a los pacientes tenazepam 20 a 30 mg y fentanil 3 mcg/kg antes de la inducción, vecuronio y

óxido nitroso 67% en oxígeno, consiguiendo una adecuada anestesia. Debido al interés en el uso de propofol en infusión, se crearon diferentes esquemas, sin embargo el régimen “diez-ocho-seis” se popularizó y se convirtió en un esquema ampliamente aceptado. Las concentraciones de propofol obtenidas con este esquema mostraron ser adecuadas para el mantenimiento de la anestesia quirúrgica, cuando se complementaban con óxido nitroso y/o un opioide (8).

La implementación de un sistema manual basado en un modelo farmacocinético matemático permite ajustar las concentraciones de acuerdo a las condiciones del paciente y puede implementarse con cualquier sistema de infusión disponible. Para este fin se han utilizado sistemas de simulación a través de programas de computador, como es el caso del stangraf, tivaman, tivatrainer y rugloop (2,8). Los estudios muestran que el uso de un sistema manual soportado en un modelo farmacocinético aporta ventajas en comparación con el TCI, como el empleo de cantidades menores de propofol, capacidad para usar cualquier presentación de propofol y cualquier bomba de infusión, así como uso de TIVA con la misma eficacia y seguridad que un sistema automatizado (8).

Las simulaciones por computador pueden ayudar a prever el comportamiento clínico de los fármacos anestésicos. Según estudios previos, el software Stanpump provee estimaciones farmacocinéticas confiables para administrar anestesia general óptima, y estimaciones confiables con respecto a las variables de recuperación durante el uso de propofol en combinación con opioides, como fue demostrado en un estudio realizado comparando el uso de remifentanil en infusión y sufentanil en infusión en combinación con propofol en pacientes llevados a cirugía de tiroides (5).

En los últimos años se ha hecho evidente que el sexo es un factor importante implicado en la modulación de efectos farmacológico de los opioides exógenos (15).

El receptor opioide kappa (**KOPR**) es una diana terapéutica potencial para dolor, trastornos del ánimo y adicción. En los seres humanos ligandos mixtos KOPR/MOPR se han encontrado para producir analgesia mayor en mujeres que en hombres. Por el contrario, en los animales, los agonistas selectivos de KOPR se ha encontrado que producen mayores efectos antinociceptivos en hombres que en mujeres. Colectivamente, los estudios indican

que la dirección y la magnitud de las diferencias de sexo de KOPR mediando antinocicepción/analgesia dependen especie, cepa, ligando y modelo de dolor examinado. De interés, y menos estudiado, es las diferencias de sexo en KOPR y otros efectos mediados por existir (15).

Por el otro lado, mayores efectos de los agonistas KOPR se encontraron en las mujeres en la mediación de la liberación de prolactina, en modulación de drogas de abuso, las diferencias sexuales en los efectos KOPR se observaron, pero parecen ser dependientes de la droga (15).

Un estudio publicado en 2006 buscaba estimar el efecto de remifentanil en índice bioespectral y valores de la entropía de respuesta, tanto en pacientes despiertos y anestesiados. Además buscaron diferencias de género para este efecto en cuarenta pacientes quirúrgicos (21 mujeres, 19 hombres). El mantenimiento contó con propofol continuo e infusiones de remifentanilo en pacientes despiertos femeninos y masculinos, Entropía de estado y de Respuesta fue similar antes y después del bolo en paciente anestesiado, la diferencia en SE y RE fue muy significativa, en comparación con los de estado despierto ($P < 0,0001$, potencia: 99%), en ambos sexos. La reducción de la SE y RE fue más significativo en las mujeres (16).

La velocidad de recuperación de la anestesia general endovenosa se correlaciona con el género. El uso de anestesia con óxido nitroso, propofol /alfentanilo, las mujeres mostraron un despertar más rápido de la anestesia general que los hombres.

Esta diferencia (7 min para las mujeres frente a 11,2 min para los hombres) se produjo independientemente de las medidas de farmacodinamia, tales como el índice bioespectral (18) esta diferencia en la velocidad de despertar no se traduce en descarga más rápida de cirugía ambulatoria (17).

Además del género, también se ha demostrado que la velocidad del despertar de la anestesia propofol / remifentanilo es afectado por el origen étnico, con el despertar de raza blanca antes que los africanos (10,6 frente a 16,9 min; $P < 0,001$, respectivamente) (17). Desde un punto de vista farmacocinético hay diferencias generalizadas entre hombres y mujeres (18). Las mujeres tienen en promedio un mayor porcentaje del total de grasa corporal. El

uso de un modelo de cuatro compartimentos, las mujeres sedentarias tenían una composición grasa del 28,9% en comparación con 21,8% para los hombres sedentarios. Esta diferencia de género en el contenido de grasa corporal persiste en el ejercicio, en el que las mujeres tenían un 16% y los hombres tenían 12% (19). Estas diferencias en el contenido adiposo y tamaño del compartimento teórico pueden dar lugar a alteraciones en la concentración en plasma y la duración de la acción de fármacos liposolubles. Esto se puede ver con el propofol; para una velocidad de infusión dada, las mujeres necesitan aproximadamente una infusión de 10% mayor para lograr la misma concentración en plasma (20). Sin embargo, la diferencia de potencial en tamaño del compartimiento entre los sexos parece ser menos que las diferencias entre individuos sedentarios y activos (19).

También existe la posibilidad de que las diferencias entre géneros se base en las tasas de eliminación de fármacos. Muchos anestésicos están parcial o totalmente metabolizado a través del sistema de citocromo P450 en el hígado. Para los fármacos que no depende del flujo sanguíneo hepático, alteraciones en la actividad enzimática puede dar lugar a alteraciones significativas en el metabolismo (caso de remifentanil) (20).

Subtipos de enzimas CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y UDP glucuronosiltransferasa se consideran para el metabolismo de fármacos. Diferencias de género en la actividad de la enzima puede existir, aunque los datos son a menudo contradictorios, débiles o inexistentes (21).

Las diferencias de género en la señalización opioide también han sido demostrada mediante imágenes PET con C11 carfentanil, un agonista mu selectivo. En la corteza cingulada anterior, corteza prefrontal, temporal y parietal, se observó un efecto mayor en las mujeres. Se observó también en el tálamo y amígdala (22). Estas diferencias pueden contribuir a los efectos observados de la morfina que tiene un mayor efecto analgésico en las mujeres. Esto ocurre a pesar de concentraciones plasmáticas similares de la morfina, morfina-6 y morfina-3 glucurónido, Las mujeres también tienden a tener menor inicio y una mayor duración de la analgesia. Este experimental hallazgo es consistente con lo que se observa clínicamente, en uso de PCA que es mayor en hombres que en mujeres (19).

En las observaciones clínicas en la unidad de cuidados postanestésicos, el género no parece alterar el consumo de opioides cuando se ve por múltiples análisis de regresión. Curiosamente, la raza (caucásica) se correlaciona con el consumo de morfina mayor (19), Una diferencia aparente entre los géneros en el efecto analgésico de opioides también se observó durante la cirugía utilizando remifentanil.

En pacientes sometidos a cirugía abdominal, la concentración de remifentanilo necesario para evitar una respuesta autonómica fue significativamente diferente 4,1, y 7,5 ng / ml para hombres y mujeres, respectivamente (23).

Además de las diferencias de género en los efectos analgésicos de opioides, parece que hay una diferencia en la potencial depresión respiratoria y efectos secundarios de los agonistas μ . En voluntarios sanos, la pendiente de la curva de respuesta al dióxido de carbono fue afectada por morfina en las mujeres, pero no los hombres. El estudio también mostró que el umbral de apnea se mantuvo sin cambios en las mujeres, pero fue mayor en los hombres (24). Igual que el género, también hay un efecto significativo de la raza en la farmacocinética de morfina. Los indios nativos tienen un 18% adicional de reducción en la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono después de la administración de morfina en comparación con Grupos étnicos caucásicos y latinos.

4. HIPOTESIS

Existe diferencias en el comportamiento farmacocinético entre hombres y mujeres en TIVA, en caso de serlo, esta gran diferencia sería lo suficientemente importante como para justificar un cambio en la práctica clínica basada únicamente en el género del paciente.

En la literatura encontramos estudios que evidencian las cualidades y ventajas del uso de remifentanil y propofol en anestesia general, así como revisiones específicas que son claramente conocidas sobre la farmacodinamia y farmacocinética de estos medicamentos mundialmente utilizados; sin embargo a pesar que el género es utilizado como descriptor común en los diferentes tipos de estudios clínicos, se da poca relevancia a si éste afecta o no su perfil farmacocinético, que nos obligue a realizar modificaciones en la técnica

anestésica, teniendo en cuenta estas variaciones, y la no utilización de dosis estándar para hombres y mujeres guiadas solo por el peso, sino también por su género.

5. OBJETIVOS

5.1 General:

Describir las diferencias farmacocinéticas y en tiempos de despertar según el género, de pacientes que reciben anestesia general total intravenosa manual con remifentanil–Propofol orientada por Stangrafen el Hospital Occidente de Kennedy.

5.2 Objetivos Específicos:

5.2.1. Comparar el tiempo requerido para alcanzar una Escala de vigilia de 10 según el género, de acuerdo con la escala de Recuperación para respiración y vigilia, en los pacientes que reciben anestesia total intravenosa con propofol-remifentanil.

5.2.2. Analizar si existen diferencias de género en los tiempos de traslado seguro del paciente a la unidad de cuidados pos anestésico.

6. METODOLOGIA

6.1 Diseño del estudio.

Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal para comparar las características farmacocinéticas referentes al tiempo de despertar y tiempo de descarga por diferencias de género en pacientes a quienes se les administró anestesia total intravenosa (remifentanil propofol) de acuerdo al protocolo de anestesia total intravenosa establecido por el hospital occidente de Kennedy (anexo 1) en el periodo comprendido entre junio de 2013 y enero 2014.

6.2 Marco Muestral

Al estudio ingresaron los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, previamente descritos en el protocolo. Antes y durante el procedimiento quirúrgico se

recolectaron datos demográficos (edad, sexo), clasificación de ASA, tipo de procedimiento y tiempos de despertar y de descarga y se registraron en el instrumento diseñado para tal fin.

6.2.1 Tamaño de muestra.

El Hospital Occidente de Kennedy- ESE, es una institución de tercer nivel que cuenta con siete salas de cirugía donde se realizan en promedio mil (1000) a mil doscientas (1200) cirugías mensuales (datos proporcionados por los indicadores de programación de salas de cirugía). De estas cirugías un treinta (30) por ciento se realizan con anestesia local un treinta (30) por ciento con anestesia regional (subaracnoidea, peridural y/o bloqueo regional de plexo) y un cuarenta (40) por ciento bajo anestesia general. De ello obtenemos que se realizan en promedio cuatrocientas (400) cirugías mensuales con anestesia general.

Del grupo de pacientes con anestesia general, se realizan con anestesia general endovenosa un promedio de veinticinco (25) por ciento en pacientes mensuales; este grupo es ajustado al protocolo y a los criterios de inclusión de la presente investigación, datos obtenidos de los registros de enfermería y estadísticas de salas de cirugía.

Para este grupo de pacientes con un error de 5% y un nivel de confianza de 95% el tamaño de muestra estimada con el programa Tamaño de Muestra ® 2000 de la Pontificia Universidad Javeriana es de 32 pacientes para cada grupo de observación.

Los datos presentados en estudios internacionales incluyen grupos promedio de treinta (30) pacientes.

6.3 Criterios de Inclusión

- Pacientes a quienes se les realizará anestesia total intravenosa con Propofol-remifentanil
- Pacientes mayores de edad, entre 18 y 65 años
- Pacientes de género masculino
- Pacientes de género femenino
- Pacientes con clasificación ASA I y ASA II
- Pacientes con cirugía de riesgo bajo e intermedio
- Pacientes con cirugía electiva

6.4 Criterios de Exclusión.

- Pacientes quien no desee participar en el estudio
- Pacientes con contraindicaciones (alergias, inestabilidad hemodinámica) para el uso de anestesia total intravenosa con Propofol-remifentanil
- Pacientes con obesidad (índice de masa corporal igual o mayor a 30)
- Pacientes con soporte ventilatorio mecánico o soporte vasopresor
- Pacientes con alteración del estado de conciencia

6.5 Definiciones operacionales de las variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Escala operacional	Relación entre las variables	Escala de Medición	Tipo de variable
Tiempo de Despertar	Tiempo transcurrido desde la finalización del procedimiento quirúrgico y el momento en que el paciente puede obedecer comandos, tiene apertura ocular y un lenguaje adecuado	Tiempo en minutos necesario para alcanzar una escala de vigilia ≥ 10 Escala de vigilia Apertura ocular Espontánea 4 Al comando	Minutos y segundos.	Dependiente	razón	Cuantitativa continua

	(despertar).	<p>verbal 3</p> <p>Al estímulo doloroso 2</p> <p>No respuesta 1</p> <p>Respuesta motora</p> <p>Al comando verbal 4</p> <p>Con propósito ante estímulo doloroso 3</p> <p>Sin propósito ante estímulo doloroso 2</p> <p>No respuesta 1</p> <p>Respuesta Verbal</p> <p>Adecuada 3</p> <p>Inadecuada 2</p> <p>No respuesta 1</p> <p>Puntaje escala de vigilia: Sumatoria de puntajes</p>				
--	---------------------	---	--	--	--	--

		de apertura ocular, respuesta motora y respuesta verbal.				
Tiempo de descarga	Hecho de satisfacer el conjunto de condiciones fisiológicas que permiten el traslado seguro del paciente desde la sala de cirugía a la Unidad de Cuidado Postanestésico (UPCA).	Tiempo transcurrido desde la finalización del procedimiento o hasta el cumplimiento de los criterios de descarga: SpO2 ≥ 95 ETCO2 ≤ 40 Frecuencia respiratoria ≥ 10 Escala de vigilia ≥ 10	Minutos y segundos	Dependiente	Razón	Cuantitativa continua

Anestesia Total Intravenosa (TIVA)	Técnica anestésica basada exclusivamente en el uso de anestésicos intravenosos.	Técnica anestésica de TIVA manual utilizada en el Hospital Occidente de Kennedy.	1. TIVA basada en propofol-remifentanil 2. TIVA	Independiente	Nominal-dicotómica	Cualitativa
---	---	--	--	----------------------	---------------------------	--------------------

			basada en propofol-fentanil			
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Número de años cumplidos	Números enteros	Independiente	Razón	Cuantitativa continua
Género	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo al que pertenecen las personas.	1. Masculino 2. Femenino	Independiente	Nominal dicotómica	Cualitativa
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo	Número de kilos registrados en una báscula al pararse el paciente sobre ella	Números enteros	Independiente	Razón	Cuantitativa continua
Talla	Estatura o altura de las personas	Talla en centímetros según figura en el documento de identificación del paciente (cédula)	Números enteros	Independiente	Razón	Cuantitativa continua
Clasificación ASA	Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.	Sistema de clasificación que permite estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente: ASA I: Paciente sano. ASA II:	1. ASA I 2. ASA II	Independiente	Nominal dicotómica	Cualitativa

		<p>Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante.</p> <p>ASA III: Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.</p> <p>ASA IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida.</p> <p>ASA V: Paciente cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.</p>				
Tiempo quirúrgico	Tiempo que toma el cirujano en completar un procedimiento quirúrgico y que comprende la diéresis, exéresis y síntesis.	Tiempo transcurrido desde la incisión de la piel hasta el cierre de ésta.	Minutos	Independiente	Continuación	Cuantitativa
Cirugía	Práctica que implica manipulación	Tipo de intervención quirúrgica a	1. Torácica	Independiente	Nominal	Cualitativa

	mecánica de las estructuras anatómicas con un fin médico.	la cual será sometido el paciente	2. Abdominal 3. Ortopédica 4. Neurocirugía 5. Vascular		policotómica	
--	---	-----------------------------------	---	--	---------------------	--

6.6 Materiales y Métodos.

Se realizaron dos grupos de la siguiente forma:

Grupo 1: Anestesia Total Intravenosa (TIVA) manual con propofol y remifentanil en pacientes mujeres.

Grupo 2: Anestesia Total Intravenosa (TIVA) manual con propofol y remifentanil en pacientes hombres.

Como parte de su atención anestésica de rutina, a todos los pacientes se les realizó monitoria no invasiva con pulsioximetría, presión arterial no invasiva, electrocardiograma precordial, capnografía y monitor de relajación muscular. El monitoreo de la profundidad anestésica se llevó a cabo mediante monitoria clínica.

Cinco minutos antes de la inducción todos los pacientes recibieron midazolam a dosis de 50 mcg/Kg. Ambos grupos recibieron propofol a dosis de 20 mg/Kg/hora durante los primeros 10 minutos, 10 mg/Kg/hora durante los siguientes 10 minutos, 8 mg/Kg/hora durante los siguientes 10 minutos y 6 mg/Kg/hora durante el resto del procedimiento. La infusión fue suspendida en el momento en que el cirujano inicio el cierre de piel.

Ambos grupos recibieron remifentanil a dosis de 0,25 mcg/Kg/hora durante la inducción y durante el procedimiento la dosis oscilo entre 0,08 y 0,25 mcg/Kg/hora según los requerimientos del paciente. La infusión se suspendió en el momento en que el cirujano inicio el cierre de piel.

Todos los pacientes recibieron al inicio de la cirugía profilaxis antibiótica con cefazolina 2 g IV, profilaxis antiemética con metoclopramida 10 mg IV y ranitidina 50 mg IV. Se administró a todos los pacientes una dosis de dipirona 2,5 g IV y diclofenaco 75 mg IV como analgésicos. Los pacientes que requirieron relajación neuromuscular recibieron cisatracurio a dosis de 0,1 mg/Kg el cual se administró luego de la pérdida del reflejo palpebral. En los casos que requirieron reversión de la relajación neuromuscular se administró neostigmina y atropina a criterio del anestesiólogo. En caso de superficialidad anestésica se administró propofol en bolos de 40 mg IV.

Procedimiento para la recolección de información:

La información se recolectó durante el procedimiento anestésico, de aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, con un instrumento de recolección de información diseñado para el presente estudio, dicho documento se anexa al final del protocolo. Se registraron en él los datos demográficos del sujeto (edad y género), datos antropométricos (peso y talla), tipo de procedimiento quirúrgico y tiempo quirúrgico, así como tiempo de despertar y tiempo de descarga de acuerdo con la Escala de Recuperación para respiración y vigilia (Ver anexo 2). Es importante recordar que los investigadores no realizaron intervenciones sobre los sujetos del estudio, puesto que su labor fue exclusivamente la recolección de datos para el estudio.

Se generó una base de datos en formato Microsoft Excel con la información obtenida, y los datos fueron procesados y analizados con el paquete estadístico EPI Info.

6.7 Plan de análisis.

Dado que las variables de respuesta son de carácter cuantitativo, en los casos continuos se hizo una prueba de bondad de ajuste a la distribución normal de probabilidades utilizando la prueba de KolmogorovSmirnov y en los casos discretos se hizo una prueba chi cuadrada

para evaluar bondad de ajuste a la distribución Poisson. Si los datos permitían no rechazar la prueba de normalidad, se utilizó la media y la desviación estándar como indicadores de posición central y dispersión respectivamente y las comparaciones se evaluaron utilizando una prueba t de Student para muestras independientes en caso contrario, se utilizó la mediana, el mínimo y el máximo como descriptores y la prueba no paramétrica U de Mann Withney para hacer comparaciones. Todo nivel p menor de 0.05 se asumió como estadísticamente significativo. Al estudiar la correlación entre el tiempo de despertar y el tiempo de descarga con el tiempo quirúrgico, no se observó ninguna correlación lineal. Se aplicaron pruebas de normalidad y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Para género femenino se comporta con normalidad según kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk pero para género masculino no hay normalidad frente a los dos tiempos. En vista de esta normalidad se aplicaron pruebas no paramétricas para el análisis de las mismas.

6.8 Control de sesgos

Los sesgos en los que se podía incurrir durante la recolección de datos, tal como sesgo de medición en el registro del tiempo de despertar, fue realizado mediante la utilización de un cronómetro XNoteStopwatch versión 1.60 instalado en el computador de los investigadores principales. También se realizó control de calidad en la recolección de información mediante un segundo observador que realizó revisión de los datos recolectados; además, los investigadores principales fueron los únicos encargados de recolectar los datos.

El sesgo de selección que consistía en el no seguimiento estricto del protocolo de Anestesia total intravenosa por parte de los anestesiólogos del servicio del Hospital Occidente de Kennedy; para evitar este hecho, se socializó previamente con ellos, recalando la importancia de ceñirse a este. Los pacientes en los cuales no se cumplió el protocolo fueron excluidos del análisis inmediatamente.

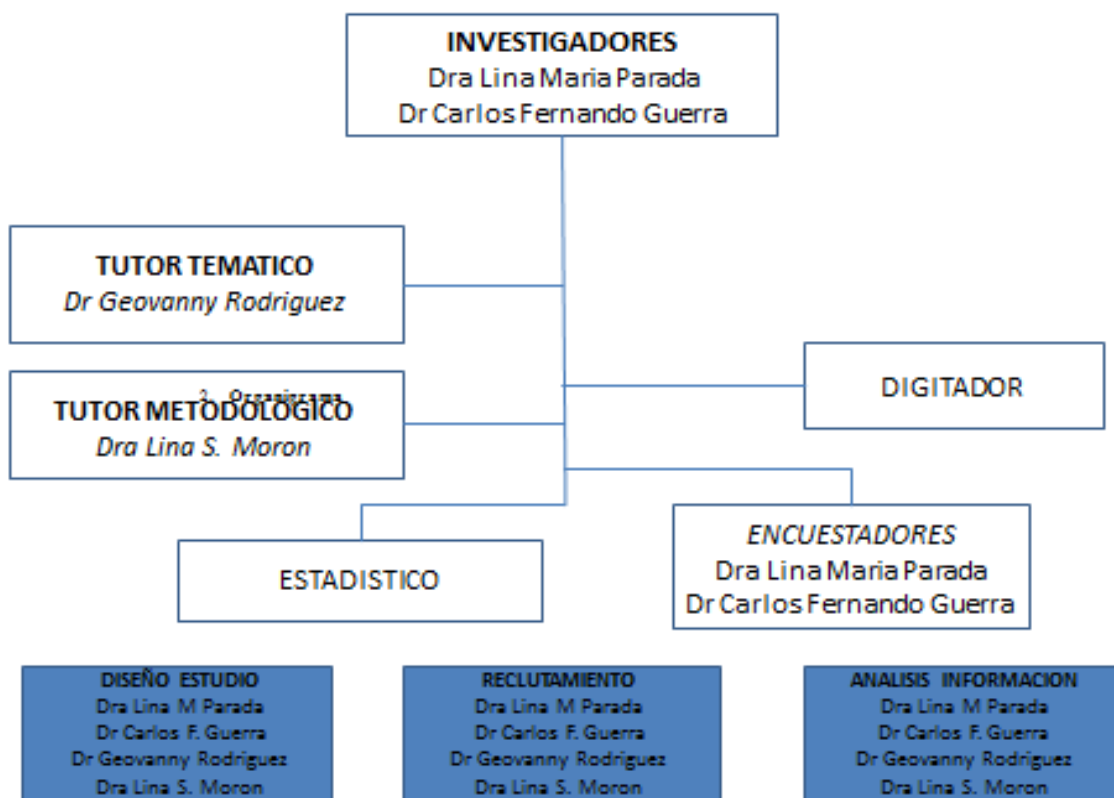
6.9 Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos y animales.

El presente protocolo fue sometido a la valoración y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Rosario, con el fin de garantizar su sujeción a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social. Anexo 3

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social de Colombia, la presente es una investigación con riesgo mínimo

El consentimiento informado se diligencio con cada uno de los sujetos de investigación.

6.10 Organigrama



6.11 Cronograma

	2011	2012		2013		2014	feb-Jul
	Ago-Dic	Ene-Jul	Ago-Dic	Ene-Jul	Dic-	Ener	
Idea							
Diseño Protocolo							
Aprobación comité de ética							
Recolección de pacientes							
Análisis de datos							
Publicación de resultados							

6.12 Presupuesto

Fuentes	Cantidad	Descripción	Valor Individual	Valor Total	1er Trimestre
PERSONAL					
Investigadores Principales	2	6M	0	0	1
Tutor temático	1	6M	0	0	1
Tutor metodológico	1	6M	0	0	1
Encuestadores	2	3M	0	0	
Estadística	1	2M	0	0	1
Digitador	1	2M	0	0	1
TOTAL PERSONAL	6				
PAPELERIA					
Papel Carta	1 Resma		10000	10000	1
Fotocopias	500		50	25000	1
USB	1		30000	30000	1
Esferas	10		700	7000	1
Cartucha Impresora	1		40000	40000	1
OTROS					
Computador	1		0	0	1
Programas Estadísticos	1		0	0	1
Transportes	100		1400	140000	1
TOTAL MATERIALES				252000	
Imprevistos		10%		25200	
TOTAL GENERAL				277200	

7. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de setenta (70) pacientes en el estudio, treinta y cinco (35) pacientes, para cada género. Se siguieron estrictamente los criterios de inclusión, con características de paciente asa I- II, sin inestabilidad hemodinámica ni alteraciones en estado de conciencia por lo cual los pacientes que no cumplían con estos, se excluyeron del estudio sin iniciar proceso de recolección de datos.

El promedio de edad fue de 41 años; para mujeres 41,71 años (rango 37.3 a 46.0 años) y para hombres 41.74 (rango 37.2 a 46.5 años), siendo similar en ambos grupos. El peso promedio fue 67,57 kilogramos; fue mayor en el género masculino donde se encontró mayor índice de sobrepeso 4%. La talla promedio fue de 1.64 cm. Treinta (30) pacientes fueron ASA I, diez y seis (16) de sexo masculino y catorce (14) de sexo femenino. Cuarenta (40) pacientes fueron ASA II. Las características generales del estudio se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

	Características		Generales		
	ASA I	ASA II	Peso Kg media	Talla cm media	Edad media
Mujeres N (%)	14 (20)	21 (30)	62,83	164,89	41,74
Hombres N (%)	16 (22,8)	19 (27,1)	72,31	167,45	41,71

Los procedimientos quirúrgicos por grupo de especialidad para cirugía general fueron 13 pacientes mujeres y 9 pacientes hombres; el grupo de cirugía plástica y maxilofacial fue de 10 pacientes hombres y 3 pacientes mujeres; para el grupo de ortopedia se reunieron 8 pacientes de los cuales 5 fueron mujeres y 3 hombres; en el grupo de neurocirugía 6 pacientes fueron mujeres y 8 pacientes fueron hombres y en el grupo de Ginecología – Urología 8 pacientes fueron mujeres y 5 pacientes fueron hombres. La especialidad con mayor número de procedimientos fue cirugía general con un 31,4% de la población en total y la especialidad con menor número de procedimientos fue ortopedia con un 11,4% de toda la población. La tabla 2 muestra los procedimientos por especialidad y grupo de género.

Tabla 2. Distribución por sexo y grupo quirúrgico

Especialidad	G e n e r o		Total N (%)
	Femenino	Masculino	
Ortopedia	5	3	8 (11,4)
Neurocirugía	6	8	14 (20)
Ginecología – Urología	8	5	13 (18,5)
Plástica – Maxilofacial	3	10	13 (18,5)
Cirugía general	13	9	22 (31,4)
Total	35	35	70

Luego de realizar la comparación de los tiempos de despertar entre los dos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Igualmente al comparar los tiempos de salida del paciente a la unidad de cuidados pos anestésicos, no se encontraron diferencias significativas. Consideramos que estos datos son producto de poblaciones similares incluidos en éste estudio. Los datos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Descripción de los tiempos de despertar y descarga por género

Genero	Tiempo Despertar			Tiempo Descarga		
	N	Media (DE)	P	N	Media (DE)	P
Femenino	35	9,3686	0,002	35	10,7171	0,003
Masculino	35	11,2637	0,002	35	12,8294	0,003

Utilizando el coeficiente de Spearman se observo que hay una relación negativa y débil, no estadísticamente significativa ente la edad y el tiempo de despertar, a mayor edad menor tiempo de despertar. En chi2 cuando <0.05 se acepta y se puede inferir que son independientes las variables y no hay diferencias.

Se corre prueba no paramétrica Mann Whitney. Se tiene en cuenta la significancia asintótica bilateral donde <0.05 . Tiempo despertar 0.039 y tiempo de descarga 0.036.

No se registraron datos correspondientes a las dosis adicionales de propofol, ni el manejo farmacológico de dolor postoperatorio.

DISCUSION

La anestesia total intravenosa (TIVA) es en la práctica moderna una de las formas más utilizadas en el ejercicio de la anestesia, se destacan sus ventajas en el rápido despertar y la pronta recuperación de los pacientes luego de su administración (2,3). Las características farmacocinéticas de los fármacos utilizados brindan seguridad en un rápido despertar y una salida pronta a la unidad de cuidados pos anestésicos (descarga) (8, 10 y 11).

Son pocos los estudios que hablan si existen diferencias entre mujeres y hombres en el comportamiento de la administración de TIVA, especialmente en los tiempos de despertar y descarga; la mayoría de estudios son realizados en hombres y muy pocos reportan diferencias con las mujeres. No es claro si diferencias farmacocinéticas influyen en los tiempos de despertar (20, 24, 27 y 28).

El presente estudio determino que no existen diferencias en los tiempos de despertar y descarga entre hombres y mujeres luego de la administración de TIVA. Las características de edad, talla y peso fueron similares entre los dos grupos; y no se encontraron diferencias en los tiempos de despertar y descarga entre género. No se presentaron eventos adversos ni complicaciones en ninguno de los setenta pacientes del estudio.

Teniendo en cuenta que las características fueron similares en los dos grupos de la población estudio, podríamos inferir que otra de las características de TIVA podría ser la no diferencias en la administración en pacientes sanos sin mayores cambios en sus condiciones farmacocinéticas de acuerdo al género. Consideramos se deberían analizar más variables para clasificar a los pacientes, por ejemplo, por índice de masa de corporal y lograr estructurar unos grupos más específicos en estudio, incluyendo pacientes ASÁ III. Igualmente se deben realizar estudios en poblaciones con cambios farmacocinéticos específicos que muestren si esta homogeneidad se conserva cuando se alteran estas variables.

El tiempo de despertar y descarga no es diferente entre mujeres y hombres en los pacientes analizados. Se requieren estudios adicionales entre grupos poblacionales de diversas condiciones farmacocinéticas para corroborar los datos.

8. CONCLUSIONES

En éste estudio se intentó establecer las diferencias entre hombres y mujeres con respecto al comportamiento farmacocinético durante la anestesia basada en la idea que a nivel mundial no es muy tenido en cuenta dichas diferencias en el momento de suministrar anestesia. Los estudios actuales son claros en mostrar el comportamiento farmacocinético de TIVA con sus respectivas consideraciones en pacientes de grupos especiales como lo son los extremos de la vida y enfermedades que alteran el metabolismo de medicamentos usados en la práctica diaria de éste tipo de anestesia (2, 3, 6, 8, 10), como también hay estudios que han intentado establecer diferencias de género en el uso de medicamentos en TIVA que han buscado también establecer una gran diferencia que permita una consideración especial en el momento de manejar nuestros pacientes (20, 24, 25, 26).

Consideramos que éste estudio se presentaron ciertas limitaciones, como no tener registro de bolos adicionales de propofol y/o remifentanilo que pueden finalmente alterar el resultado final en cuanto a comportamiento farmacocinético en periodo transoperatorio y si además se presentó nuevos consumos en la sala de recuperación postanestésica en caso de propofol cuando se utiliza en manejo de náusea y vómito postoperatorio; otra limitante fue el escoger pacientes solo ASA I y ASA II por lo que la farmacocinética no variará mucho por no cursar con patologías que de alguna forma puedan alterar el comportamiento y generar una variedad de resultados para comparar.

Dado que el presente estudio no mostró diferencias en el comportamiento farmacocinético entre hombre y mujeres en pacientes con las características descritas concluimos que se requieren estudios complementarios que puedan demostrar grandes diferencias y así generar nuevos lineamientos en el manejo de pacientes durante la anestesia con técnica intravenosa.

9. RECOMENDACIONES

Aunque en el presente estudio no se pudo demostrar que la diferencia de género es un gran determinante en el uso de opioides para la práctica anestésica, sugerimos que éste sea un parámetro a tener en cuenta a la hora de escoger su dosificación por las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas conocidas en los diferentes estudios (6, 8, 10).

Se debe realizar una línea de investigación en la cual se desarrollen estudios que puedan superar las limitaciones y falencias descritas en el estudio actual y de esta forma generar nuevas conclusiones que puedan solucionar la duda de si realmente existen diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres cuando se utiliza TIVA.

10. ANEXOS

ANEXO 1. PROTOCOLO TIVA HOSPITAL OCCIDENTE KENNEDY

Protocolo de administración de Anestesia Total Intravenosa manual del Servicio de anestesiología del Hospital Occidente de Kennedy

- Monitoria básica: Pulsioximetría, Presión Arterial no Invasiva, Electrocardiograma precordial, Capnografía y Monitor de Relajación Muscular. El monitoreo de la profundidad anestésica se llevará a cabo mediante monitoria clínica.
- Cinco minutos antes de la inducción todos los pacientes recibirán Midazolam a dosis de 50 mcg/Kg.
- Se administrará Propofol a dosis de 20 mg/Kg/hora durante los primeros 10 minutos, 10 mg/Kg/hora durante los siguientes 10 minutos, 8 mg/Kg/hora durante los siguientes 10 minutos y 6 mg/Kg/hora durante el resto del procedimiento. La infusión será suspendida en el momento en que el drujano inicie el dierre de piel.
- A los pacientes se les administrará TIVA basada en Remifentanil o Fentanil, de acuerdo a la escogencia del anestesiólogo a cargo del caso.
 - o Remifentanil: Dosis de 0,25 mcg/Kg/hora durante la inducción. Durante el procedimiento la dosis oscilará entre 0,1 y 0,25 mcg/Kg/hora según los requerimientos del paciente. La infusión se suspenderá en el momento en que el drujano inicie el dierre de piel.
 - o Fentanil a dosis de 20 mcg/Kg/hora hasta que se alcance en el programa de simulación Stangraf una concentración en sitio efectivo de 2,5 ng/ml, momento en el cual se disminuirá la infusión a 2 mcg/Kg/hora, dosis que se mantendrá durante el resto del procedimiento. La infusión será suspendida en el momento en que el programa de simulación Stangraf informe que el tiempo estimado para alcanzar un nivel plasmático de 1.0 es igual al tiempo estimado para la finalización del procedimiento quirúrgico.
- Los pacientes recibirán al inicio de la cirugía Metoprolol 10 mg IV y Ranitidina 50 mg IV.
- Se administrará una dosis de Dipirona 50 mg/Kg IV y Difenhidramina 75 mg IV como analgésicos.
- Los pacientes que requieran relajación neuromuscular recibirán Cisatracurio a dosis de 0,1 mg/Kg el cual se administrará luego de la pérdida del reflejo palpebral. En caso de requerir reversión de la relajación neuromuscular se administrará Neostigmina y atropina a criterio del anestesiólogo.
- En caso de superficialidad anestésica se administrará Propofol en bolos de 40 mg IV.

ANEXO 2.

ESCALA DE RECUPERACION PARA RESPIRACION Y VIGILIA

Escala de Recuperación para respiración y vigilia		
Criterios de descarga		
	Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	? 10
	ETCO2 (mm Hg)	? 40
	SpO2 (%)	? 95
	Escala de vigilancia	? 10
Escala de vigilia		
	Apertura ocular	
	Espontánea	4
	Al comando verbal	3
	Al estímulo doloroso	2
	No respuesta	1
	Respuesta motora	
	Al comando verbal	4
	Con propósito ante estímulo doloroso	3
	Sin propósito ante estímulo doloroso	2
	No respuesta	1
	Respuesta verbal	
	Adecuada	3
	Inadecuada	2
	No respuesta	1

Modificado de *Recovery from Opioid Anesthesia: The Clinical Implication of Context Sensitive Half-Times*. Schraag S, Mohl U, Hirsch M, Stolberg E, Georgieff M.

ANEXO 3.

APROBACION COMITÉ DE ÉTICA UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Accreditación institucional de alta calidad
Ministerio de Educación Nacional
Evaluación internacional
Asociación Europea de Universidades

MIEMBROS

ALBERTO VÉLEZ VAN MEERBEKE
NEUROPEDEATRA

RAMÓN FAYAD NAFFAH
FÍSICO Y MATEMÁTICO – PRESIDENTE

GLORIA CECILIA MONTERO HERRERA
TRABAJADORA SOCIAL, SECRETARIA

SERGIO ANDRÉS AMAYA PEÑA
MÉDICO Y PSICÓLOGO

ANDRÉS FRANCISCO PINZÓN MARZANERA
ABOGADO, ESPECIALISTA EN DERECHO
ADMINISTRATIVO

ÁNGELA MARIA RUIZ STERNBERG
GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIOLOGA

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PUÑA
EPIDEMIOLOGO

ISABEL PÉREZ OSORIO
PSQUIATRA, EPIDEMIOLOGA

RICARDO ALVARADO SÁNCHEZ
MÉDICO SALUBRISTA

MARÍA ROCÍO TORRES NARVAEZ
FISIOTERAPEUTA

PATRICIA GRANADA ACOSTA
PEDIATRA

XIMENA PALACIOS ESPINOSA
PSICÓLOGA

PABLO EMILIO MORENO MARTÍN
TRABAJADOR SOCIAL Y MAGISTER EN
ESTUDIOS DE LA FAMILIA

CLAUDIA MARCELA ROZO REYES
TERAPEUTA OCUPACIONAL

LUISA FERNANDA RAMÍREZ
PSICÓLOGA

LAURA DEL PILAR RICO LANBAZARAI
MÉDICA Y CIRUJANA

PABLO ANDRÉS BERMÚDEZ
ESTUDIANTE DE MEDICINA

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI) ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD (EMCS) UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

CEI- ABN026- 000121

Bogotá, 08 de Mayo de 2013

Doctores

LINA MARIA PARADA VARÓN

CARLOS FERNANDO GUERRA NAVARRO

Investigadores Principales

**Estudio: “EXISTEN DIFERENCIAS DE GENERO EN EL
COMPORTAMIENTO FARMACOCINETICO DE ANESTESIA TOTAL
INTRAVENOSA MANUAL CON REMIFENTANIL”**

Ciudad

Respetados Doctores:

En reunión extraordinaria del día viernes 26 de Abril de 2013, el Comité de Ética en Investigación, mediante Acta No. 236, llevada a cabo mediante Outlook (correo electrónico), en la que participaron los siguientes miembros que cumplen el quórum mínimo deliberatorio de cinco personas.

- Ramon Fayad Naffah, Presidente.
- Gloria Cecilia Montero Herrera, Secretaria.
- Sergio Andrés Amaya Peña, Médico y Psicólogo.
- Ricardo Alvarado Sánchez, Médico Salubrista.
- Pablo Andrés Bermudez, Representante de estudiantes

Se realizó la presentación de la comunicación emitida por Usted el día 23 de abril de 2013, en donde adjunta el Consentimiento Informado, con las correcciones solicitadas por el CEI.

Luego de haber tenido en cuenta las observaciones efectuadas, el Comité de Ética en Investigación, aprueba el protocolo.

Queremos recordarle que debe entregar a este Comité los reportes de avance cada seis meses y de finalización.



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Acreditación Institucional de alta calidad
Ministerio de Educación Nacional
Evaluación Internacional
Asociación Europea de Universidades

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI)
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD (EMCS)
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

MIEMBROS

ALBERTO VELEZ VAN MEERBEEK
NEUROPEDIATRA

RAMON FAYAD NAFFAH
FISICO Y MATEMÁTICO - PRESIDENTE

GLORIA ECILIA MONTERO HERRERA
TRABAJADORA SOCIAL, SECRETARIA

SERGIO ANDRES AMAYA PEÑA
MÉDICO Y PSICÓLOGO

ANDRÉS FRANCISCO PINZÓN MANZANERA
ABOGADO, ESPECIALISTA EN DERECHO
ADMINISTRATIVO

ÁNGELA MARIA RUIZ STERNBERG
GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIOLOGA

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA
EPIDEMIOLOGO

ISABEL PÉREZ OUVOS
PSIQUIATRA, EPIDEMIOLOGA

RICARDO ALVARRADO SÁNCHEZ
MÉDICO SALLERISTA

MARTHA ROCÍO TORRES NARVAEZ
FISIOTERAPEUTA

PATRICIA GRANADA ACOSTA
PEDIATRA

XIMENA PALACIOS ESPINOSA
PSICÓLOGA

PABLO EMILIO MORENO MARTÍN
TRABAJADOR SOCIAL Y MAGISTER EN
ESTUDIOS DE LA FAMILIA

CLAUDIA MARCELA RIZO REYES
TERAPEUTA OCUPACIONAL

LUISA FERNANDA RAMÍREZ
PSICÓLOGA

LAURA DEL PILAR RICO LANZARABÍ
MÉDICA Y CIRUJANA

PABLO ANDRÉS BERMÚDEZ
ESTUDIANTE DE MEDICINA

Este Comité se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 008430 de 1993 y 002378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Igualmente, se siguen las normas contempladas en la declaración de Helsinki (Seúl, Corea 2008) y de la Conferencia Mundial de armonización para las Buenas Prácticas Clínicas.

Cordialmente,

RAMON FAYAD NAFFAH
Presidente CEI
c.c. Archivo

38140712
Recibi = 16/05/13

11. BIBLIOGRAFIA.

1. [Singh Bajwa SJ](#), [Bajwa SK](#), [Kaur J](#), Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: Propofol-ketamine and propofol-fentanyl. [Saudi J Anaesth](#).2010 May; 4(2):72-9.
2. Vanegas Saavedra A, Anestesia Intravenosa, 2 ed. Bogotá: Editorial Médica Internacional, 2008.
3. Mirakhur RK, Morgan M, Intravenous anesthesia: a step forward. *Anesthesia*. 1998 Apr;53 Suppl 1:1-3.
4. Lichtenbelt BJ, Mertens M, Vuyk J, Strategies to optimize propofol-opioid Anesthesia. [Clin Pharmacokinetic](#). 2004;43(9):577-93.
5. [Lentschener C](#), [Ghimouz A](#), [Bonnichon P](#), [Pépión C](#), [Gomola A](#), [Ozier Y](#), Remifentanil-propofol vs. sufentanil-propofol: optimal combinations in clinical anesthesia. [Act Anaesthesiol Scand](#).2003 Jan;47(1):84-9.
6. Beers R, Camporesi E, Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS Drugs*. 2004;18(15):1085-104.
7. [Schraag S](#), [Mohl U](#), [Hirsch M](#), [Stolberg E](#), [Georgieff M](#), Recovery from opioid anesthesia: the clinical implication of context-sensitive half-times. [Anesth Analg](#). 1998 Jan; 86(1):184-90.
8. Russell D, Intravenous anesthesia: manual infusion schemes versus TCI systems. *Anesthesia*. 1998 Apr;53Suppl 1:42-5.
9. Guillén-Dolores Y, Lugo-Goitia G, Eficacia clínica de una regla de cálculo para la dosificación de propofol en comparación con diprofusor utilizando índice biespectral. *Rev. Mex. Anest*. 2009; 32(4): 214-222.
10. [Leslie K](#), [Clavisi O](#), [Hargrove J](#), Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anesthesia or sedation in adults. [Anesth Analg](#). 2008 Dec;107(6):2089.
11. Friesen RH, Veit AS, Archibald DJ, Campanini RS, A comparison of remifentanil and fentanyl for fast track pediatric cardiac anesthesia. *Pediatric Anaesth*. 2003 Feb;13(2):122-5.
12. Maltepe F, Kocaayan E, Ugurlu BS, Akdeniz B, Guneri S, Comparison of remifentanil and fentanyl in anesthesia for elective cardioversion. *Anaesth Intensive Care*. 2006 Jun;34(3):353-7.

13. Kovac AL, Summers KL, Comparison of remifentanil versus fentanyl general anesthesia for short outpatient urologic procedures. *Signa vitae* 2009; 4(2): 23 – 29.
14. Sizlan A, Göktac U, Özhan C, Özhan M Ö, Orhan ME, Comparison of remifentanil, alfentanil, and fentanyl co-administered with propofol to facilitate laryngeal mask insertion. *Turk J MedSci* 2010; 40(1): 63-70.
15. KhampaseuthRasakham, Lee-Yuan Liu-Chen, Sex differences in kappa opioid pharmacology. Elsevier, Philadelphia, PA, United States, *Life Sciences* 88 (2011) 2–16.
16. Nunes CS, Antunes LM, et al, Remifentanil bolus and entropy values in awake and anaesthetized patients. Are there any gender differences?. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 305–10.
17. Ortolani O, Conti A, Sall B, et al, The recovery of Senegalese African blacks from intravenous anesthesia with propofol and remifentanil is slower than that of Caucasians. *Anesth Analg* 2001; 93:1222–1226.
18. Gan TJ, Glass PS, Sigl J, et al, Women emerge faster from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology*, 1999; 90:1283–1287.
19. Daryn H. Moller and Peter S.A, Should a patient's gender alter the anesthetic plan?. *Curr Opin Anaesthesiol* 16:379–383. # 2003
20. Vuyk J, Ostwouder CJ, Vletter A, et al, Gender differences in the pharmacokinetics of propofol during and after continuous infusion. *Br J Anaesth* 2001; 86:183–188.
21. Sherwin KB, Johnston J, Class CA, et al, Multivariate cluster analysis of a human hepatic cytochrome P450 database. *Eur J Clin Pharmacology* 2002; 58:559–562.
22. Zubieta J, Dannals RF, Frost JJ, Gender and age influences on mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry* 1999; 156:842–848.
23. Drover DR, Lemmens HJ, Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology* 1998; 89:869–877
24. Dahan MD, Sarton E, Teppema L, Olivevier C. Sex-related differences in the influence of morphine on ventilatory control in humans. *Anesthesiology* 1998; 88:903–913.
25. Ohtsuka H. Pharmacokinetics of fentanyl in Male and Female rats after intravenous administration. *Arzneimittelforschung*. 2007; 57(5): 260-3.

26. Mawhinney LJ. Gender – specific differences in the central nervous system's response to anesthesia. *Transl Stroke Res.* 2013 Aug; 4(4): 462-75.
27. Perez D, Vanegas A. Comparison of emergence and discharge times between two manual total intravenous Anesthesia techniques: Remifentanil and Fentanyl. *Rev Col Anest* 2013. 41: 250 -6.
28. Cascone S. Pharmacokinetics of Remifentanil: a three-compartmental modeling approach. *Transl Med Unisa.* 2013 Sep 2;7: 18-22.