

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



**COMPARACIÓN DEL TIEMPO DE DESPERTAR Y TIEMPO DE
DESCARGA ENTRE DOS TECNICAS DE ANESTESIA TOTAL
INTRAVENOSA MANUAL: REMIFENTANIL VS FENTANIL.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO POR:

**DIANA CAROLINA PÉREZ LÓPEZ
RESIDENTE DE TERCER AÑO
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA HOK**

**TUTOR TEMÁTICO:
DOCTOR ALBERTO VANEGAS**

**TUTOR METODOLÓGICO:
DOCTOR GEOVANNY RODRIGUEZ**

BOGOTÁ, ABRIL DE 2012

TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen	3
2. Introducción	4
2.1 Problema de estudio (justificación científica)	4
2.2 Justificación o relevancia del proyecto	5
3. Marco Teórico	6
4. Objetivos	14
4.1 Objetivo general	14
4.2 Objetivos específicos	14
5. Metodología	15
5.1 Tipo y diseño general del estudio	15
5.2 Población del estudio	15
5.3 Tamaño de muestra	15
5.4 Criterios de inclusión	16
5.5 Criterios de exclusión	16
5.6 Definiciones operacionales de las variables	17
5.7 Materiales y Métodos	21
5.8 Plan de análisis de los resultados	22
5.9 Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos y animales	23
6. Organigrama	24
7. Cronograma	25
8. Presupuesto	26
9. Resultados	27
10. Conclusiones	33
11. Bibliografía	35
12. Anexos	37

COMPARACIÓN DEL TIEMPO DE DESPERTAR Y TIEMPO DE DESCARGA ENTRE DOS TÉCNICAS DE ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA MANUAL: REMIFENTANIL VS FENTANIL.

1. Resumen

Introducción: A pesar de que las combinaciones de Propofol y opioides son ampliamente usadas 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; no existen estudios que comparen el uso de Anestesia Total Intravenosa manual con Remifentanil - Propofol versus Fentanil - Propofol. **Objetivo:** Comparar el tiempo de despertar y el tiempo de descarga entre dos técnicas de Anestesia Total Intravenosa manual empleadas en el Hospital Occidente de Kennedy, una basada en Propofol y Remifentanil y otra basada en Propofol y Fentanil controlado por Stangraf. **Metodología:** Estudio de corte transversal, en 43 pacientes llevados a cirugía bajo Anestesia Total Intravenosa en el Hospital Occidente de Kennedy. Se analizó la información mediante las pruebas de Shapiro-Wilks, t de Student y U de Mann Withney y los coeficientes de correlación de Spearman y de Pearson, usando SPSS versión 20 para Windows. Un valor de $p < 0.05$ fue aceptado como estadísticamente significativo. **Resultados:** Al comparar las dos técnicas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos evaluados. El tiempo de despertar promedio fue 10,1 minutos para Fentanil y 10,2 minutos para Remifentanil. El tiempo de descarga para Fentanil fue 11,9 minutos y para Remifentanil fue 11,5 minutos. **Conclusiones:** El uso de Fentanil - Propofol guiado por Stangraf es equivalente al uso de Remifentanil - Propofol en cuanto a los tiempos de despertar y de descarga. Se requieren nuevos estudios para corroborar estos hallazgos.

Palabras clave: Anestesia Total Intravenosa, Remifentanil, Fentanil, Propofol, Stangraf, tiempo de despertar, tiempo de descarga.

ABSTRACT

Introduction: Although Propofol and opioids combinations are widely used to induce and maintain adequate anesthesia and analgesia, decrease the dose of inducer, increase stability and suppress hemodynamic response to laryngoscopy and intubation, there are no studies comparing Manual Total Intravenous Anesthesia using Remifentanil - Propofol versus Fentanyl - Propofol controlled by Stangraf. **Objective:** To compare the time of awakening and the time of discharge between two techniques of Manual Total Intravenous Anesthesia

used in the Hospital Occidente de Kennedy, one based on Propofol - Remifentanyl and another based on Propofol - Fentanyl. **Methods:** This was an cross-sectional study done in 43 patients undergoing surgery under Total Intravenous Anesthesia in the Hospital Occidente de Kennedy. Data was analyzed using the Shapiro-Wilks, t-Student and Mann Whitney tests, and Spearman and Pearson correlation coefficients, using SPSS version 20 for Windows. A p value <0.05 was accepted as statistically significant. **Results:** When comparing the two techniques, we found no statistically significant differences in the evaluated times. The average awakening time was 10.1 minutes and 10.2 minutes for Fentanyl and Remifentanyl respectively. The discharge time was 11.9 minutes with Fentanyl and 11.5 minutes with Remifentanyl. **Conclusions:** the use of Propofol - Fentanyl guided by Stangraf is equivalent to the use of Remifentanyl - Propofol as to the time of awakening and discharge. Further studies are required to corroborate these findings.

Keywords: *Total Intravenous Anesthesia, Remifentanyl, Fentanyl, Propofol, Stangraf, awakening time, download time.*

2. Introducción

2.1. Problema de estudio (justificación científica)

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). Sin embargo, ninguno de los medicamentos utilizados para administrar TIVA posee todas las características de un agente ideal, por lo cual se utilizan diferentes combinaciones, con el fin de administrar anestesia balanceada(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).

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). Sin embargo, las simulaciones por computador pueden ayudar a prever el comportamiento clínico de los fármacos anestésicos y según estudios previos, el software Stanpump provee estimaciones farmacocinéticas confiables con respecto a las variables de recuperación durante el uso de Propofol en combinación con opioides(5).

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 y Fentanil. Comparado con el Fentanil, como suplemento de la anestesia general, el Remifentanil ha mostrado mejorar el control hemodinámico intraoperatorio, el tiempo de despertar y la incidencia de depresión respiratoria durante la recuperación post-anestésica. Sin embargo, no ha demostrado mejorar el tiempo de descarga hospitalaria, el perfil de efectos adversos post-emergencia ni la satisfacción del paciente. Por otro lado ha mostrado producir una mayor incidencia de hipotensión y bradicardia intraoperatoria. Además de esto, los costos del Remifentanil son mayores. Otra desventaja es la rápida disipación del efecto analgésico que se produce al discontinuar su uso. El perfil de efectos adversos del Remifentanil y el Fentanil son similares(6).

2.2. Justificación o relevancia del proyecto

En la literatura se encuentran estudios que demuestran las virtudes del uso de Remifentanil y Fentanil en anestesia general. Sin embargo, al comparar ambas técnicas, se encuentran escasos estudios que utilicen el Fentanil en infusión, y no se encuentran estudios que muestren su uso controlado por stangraf. Dadas las características farmacocinéticas del Fentanil, algunos especialistas limitan su uso por la creencia de que se producirá un despertar prolongado. En nuestra institución se utilizan ambas técnicas con buenos resultados, guiando la

administración de Fentanil mediante el uso de Stangraf, sin que se haya establecido si alguna de las dos técnicas tiene beneficios sobre la otra, en cuanto a tiempo de despertar y tiempo de descarga, lo cual nos estimula a llevar a cabo el siguiente estudio.

3. Marco Teórico

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 la 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 estos (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 anestesiólogo 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, y produce efectos farmacodinámicos similares a todos los agonistas mu selectivos; sin embargo, posee características farmacológicas especiales, 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. 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, en contraste con el Fentanil, en el cual se da en 3 a 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). El Fentanilo se distribuye ampliamente en órganos y tejidos corporales, debido a su alta liposolubilidad a pH fisiológico. Luego de una inyección intravenosa se establecen rápidamente altas concentraciones en órganos bien irrigados. Las concentraciones máximas en pared intestinal, hígado y músculo, se tardan un poco más en aparecer, y en la grasa, aparecen hacia los 30 minutos. La duración de acción está limitada por la redistribución más que por la depuración. Con dosis en bolo repetidas o en infusión continua, puede haber acumulación, y puede haber depresión respiratoria tardía (2), debido a que el compartimiento periférico actúa como reservorio, lo cual produce reentrada hacia el compartimiento central una vez la infusión se ha suspendido (6). La depresión respiratoria está directamente relacionada con la concentración, y a concentraciones por encima de 3 a 5 ng/ml puede esperarse una depresión respiratoria evidente. La concentración analgésica media efectiva plasmática está entre 1 y 3 ng/ml

para la administración posterior y durante la cirugía respectivamente, aun cuando hay una gran variabilidad entre individuos. La depresión respiratoria significativa puede suceder aun a dichas concentraciones y se hace insignificante por debajo de 0,7 ng/ml, pero no hay relaciones predecibles entre la PaCO₂ y los niveles plasmáticos de Fentanil (2). 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). Las características farmacocinéticas del Fentanil y el Remifentanil se anexan al final (ver anexo 1).

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 y Fentanil. Comparado con el Fentanil, como suplemento de la anestesia general, el Remifentanil ha mostrado mejorar el control hemodinámico intraoperatorio, el tiempo de despertar y la incidencia de depresión respiratoria durante la recuperación post-anestésica. Sin embargo, no ha demostrado mejorar el tiempo de descarga hospitalaria, el perfil de efectos adversos post-emergencia ni la satisfacción del paciente. Por otro lado ha mostrado producir una mayor incidencia de hipotensión y bradicardia intraoperatoria. Además de esto, los costos del Remifentanil son mayores. Otra desventaja es la rápida disipación del efecto analgésico que se produce al discontinuar su uso. El perfil de efectos adversos del Remifentanil y el Fentanil son similares, produciendo con frecuencia náusea, vómito y prurito. Ambos pueden producir rigidez de la pared torácica, especialmente al ser administrados en bolo. Debido a que producen efectos simpaticolíticos y vagotónicos intensos, es frecuente la asociación con bradicardia e hipotensión (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 Fentanil disminuye la dosis de inducción del Propofol y protege al paciente de la respuesta hipertensiva durante la intubación, pero puede agravar el efecto hemodinámico del hipnótico. Cuando la concentración plasmática de Fentanil aumenta de 0 a 0.6 ng/ml, la concentración sanguínea de Propofol a la cual el 50% de los pacientes responde a la incisión de la piel disminuye de 16 a 8 mg/L en plasma. Kazama y col. mostraron una disminución de 31 a 34% en las necesidades de Propofol para la supresión de la respuesta a la laringoscopia e intubación con concentraciones plasmáticas de Fentanil de 1 a 3 ng/ml. 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).

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, y se sugiere que para evitar un retraso en el retorno de la conciencia, las respuestas deben ser contrarrestadas por Propofol adicional cuando este se combina 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 nítrico 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 nítrico 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, Tivatrainner 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 la literatura se encuentran estudios que demuestran las virtudes del uso de Remifentanil y Fentanil en anestesia general. Al comparar ambas técnicas, se encuentran escasos estudios que utilicen el Fentanil en infusión, y no se encuentran estudios que muestren su uso controlado por stangraf. Un estudio realizado con pacientes pediátricos con defectos septales auriculares o ventriculares, sometidos a cirugía cardíaca, recibiendo Remifentanil en infusión versus Fentanil en bolos en combinación con isorane 0,5 MAC, encontró diferencias significativas en la caída de la frecuencia cardíaca, con una mayor disminución en el grupo Remifentanil. No hubo diferencias significativas en cuanto a tiempo de extubación, incidencia de reintubación, requerimientos de opioides posoperatorios, hipertensión posoperatoria, náusea y vómito posoperatorio, respuesta hemodinámica a la incisión, ni presión arterial (11). En un ensayo clínico controlado comparando Remifentanil y Fentanil en combinación con Propofol para cardioversión electiva, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a frecuencia cardíaca ni presión arterial. Se encontró que el tiempo para responder una pregunta y el tiempo para sentarse fueron significativamente más cortos en el grupo Remifentanil. Los efectos adversos y el discomfort del paciente fueron similares en ambos grupos (12). Otro estudio que comparó el efecto del Remifentanil vs Fentanil combinados con Isoflurane en anestesia general, en pacientes llevados a procedimientos urológicos ambulatorios, encontró que no existían diferencias

estadísticamente significativas en el uso de analgésicos o antieméticos en la unidad de recuperación, tiempos de emergencia y de extubación. Se encontraron diferencias significativas en el puntaje de la escala de Aldrette a la salida de sala de cirugía, pero no al momento de la descarga de la unidad de recuperación. No se presentaron efectos adversos (13). Otro estudio en el cual se realizó una comparación entre Remifentanil, Alfentanil, Fentanil y placebo, coadministrados con Propofol para facilitar la inserción de máscara laríngea, encontró que las condiciones de inserción mejoran con la coadministración de opiáceos y el Remifentanil tuvo la mayor tasa de éxito (14). En un estudio realizado comparando TIVA con Propofol - Ketamina versus Propofol - Fentanil, se encontró que ambas combinaciones producen una anestesia rápida, segura y agradable, con escasos efectos adversos y escasa fluctuación hemodinámica, así como una recuperación rápida (1).

4. Objetivos

4.1. General:

Comparar el tiempo de despertar y el tiempo de descarga entre dos técnicas de Anestesia Total Intravenosa manual empleadas en el servicio de anestesiología del Hospital Occidente de Kennedy, una basada en Propofol-Remifentanil y otra basada en Propofol - Fentanil.

4.2. Objetivos específicos:

4.2.1. Comparar el tiempo requerido para alcanzar una Escala de vigilia de 10, de acuerdo con la escala de Recuperación para respiración y vigilia, en los pacientes que reciben TIVA con Propofol-Remifentanil o con Propofol – Fentanil.

4.2.2. Comparar el tiempo requerido para cumplir los criterios de descarga de la escala de Recuperación para respiración y vigilia, en los pacientes que reciben TIVA con Propofol - Remifentanil o con Propofol - Fentanil.

5. Metodología:

5.1. Tipo y diseño general del estudio:

Se realizó un estudio de corte transversal, en los pacientes en quienes se aplicó el protocolo de TIVA establecido por el servicio de anestesiología del hospital Occidente de Kennedy, en el periodo comprendido entre junio de 2011 y enero de 2012.

5.2. Población del estudio:

Todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que fueron llevados a cirugía electiva en quienes se decidió aplicar una técnica de Anestesia Total Intravenosa en el periodo comprendido entre junio de 2011 y enero de 2012 y que aceptaron participar en el presente estudio.

5.3. Tamaño de muestra:

Para estimar la prevalencia, se calculó un tamaño de muestra de 75 pacientes. Los parámetros usados en el cálculo del tamaño de muestra fueron: un error tipo I (α)= 0.05= Z 1,96, para una seguridad del 95% de los casos. Se tomaron como casos expuestos. Se utilizó la formula: $n= Z^2 PQ/ d^2$

Donde:

n= tamaño de muestra

z= valor de la desviación normal, igual a 1.96 para un nivel de significación del 5%

P= prevalencia de la característica en la población

Q= 1-P (en este caso 1-0.05=0.95)

d= precisión con la que se desea estimar el parámetro (amplitud del intervalo de confianza).

Teniendo en cuenta las estadísticas presentadas por la oficina de programación del Hospital Occidente de Kennedy, el número de cirugías mensuales realizadas en promedio durante el año 2010 fue de 1000 pacientes. De estas el 55% (550 pacientes) fueron realizadas con anestesia general, de ellas 45% (248 pacientes) corresponden a cirugía programada y cumplen un 30% de estos (75 pacientes) con los criterios de inclusión el estudio (pacientes ASA I y II, entre 18 y 65 años).

5.4. Criterios de inclusión:

Pacientes a quienes les fue suministrada anestesia general mediante una técnica de Anestesia Total Intravenosa.

Pacientes adultos entre 18 y 65 años.

Pacientes ASA I y ASA II.

Pacientes de ambos sexos.

Cirugía de riesgo bajo o intermedio.

Cirugía electiva.

5.5. Criterios de exclusión:

Paciente con Índice de masa corporal mayor a 30.

Paciente con alteración del estado de conciencia.

Paciente que requerirían soporte ventilatorio en posoperatorio.

Paciente que no deseó participar del estudio.

Contraindicación para el uso de alguno de los medicamentos del presente estudio.

5.6. 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 (despertar).	Tiempo en minutos necesario para alcanzar una escala de vigilia ≥ 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	Minutos y segundos.	Dependiente	razón	Cuantitativa continua

		No respuesta 1 Respuesta Verbal Adecuada 3 Inadecuada 2 No respuesta 1 Puntaje escala de vigilia: Sumatoria de puntajes 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 hasta el cumplimiento de los criterios de descarga: SpO2 $\geq$ 95 ETCO2 $\leq$ 40 Frecuencia respiratoria $\geq$ 10 Escala de vigilia $\geq$ 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 basada en Propofol-Fentanil	Independiente	Nominal-dicotómica	Cualitativa
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 parase 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: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no	1. ASA I 2. ASA II	Independiente	Nominal dicotómica	Cualitativa

		incapacitante. ASA III: Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. ASA IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida. ASA V: Paciente cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.				
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	Continua-razón	Cuantitativa
Cirugía	Práctica que implica manipulación mecánica de las estructuras anatómicas con un fin médico.	Tipo de intervención quirúrgica a la cual será sometido el paciente	1. Torácica 2. Abdominal 3. Ortopédica 4. Neurocirugía 5. Vascular	Independiente	Nominal-policotómica	Cualitativa

5.7. Materiales y Métodos

Se realizó un registro escrito del tiempo de despertar y del tiempo de descarga en los pacientes que fueron llevados a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general mediante una técnica de Anestesia Total Intravenosa.

Se realizó un registro de información durante el procedimiento quirúrgico, de aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, con un instrumento de recolección de información diseñado para tal fin, el cual se anexa al final del protocolo (Ver anexo 4). Se registraron en él los datos demográficos del sujeto (edad y género), datos antropométricos (peso y talla), técnica anestésica (Propofol – Remifentanil o Propofol - Fentanil), tipo de procedimiento quirúrgico y tiempo quirúrgico. Una vez finalizó el procedimiento quirúrgico, el investigador midió mediante un cronómetro el tiempo de despertar y el tiempo de descarga de acuerdo con la Escala de Recuperación para respiración y vigilia (Ver anexo 5) y los registró en el mismo instrumento. Se realizó también registro de las reacciones adversas y otras observaciones que el investigador consideró pertinentes.

Es importante recalcar que los investigadores estuvieron exentos de realizar intervenciones sobre los sujetos del estudio, y que su labor fue exclusivamente la recolección de datos. El anestesiólogo a cargo del paciente decidió cuál de las dos técnicas anestésicas administrar al paciente, de acuerdo con las dos posibilidades existentes en el protocolo de TIVA del Hospital Occidente de Kennedy el cual se anexa al final del protocolo (ver anexo 3). Así los pacientes del estudio fueron asignados a uno de dos grupos posibles:

Grupo 1: Anestesia Total Intravenosa (TIVA) manual con Propofol y Remifentanil.

Grupo 2: Anestesia Total Intravenosa (TIVA) manual con Propofol y Fentanil.

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 SPSS versión 20 para Windows.

5.8. Plan de análisis de los resultados:

Se realizó la prueba de Shapiro-Wilks para evaluar ajuste de las variables cuantitativas continuas a la distribución Normal de probabilidades y se encontró que los tiempos de cirugía tienen una distribución bastante asimétrica que no permite usar esa distribución en los análisis de datos. Para hacer las comparaciones entre los efectos de los procedimientos de anestesia se utilizó la prueba t de Student y la prueba U de Mann Withney según fuera el caso. Se usaron los coeficientes de correlación de Spearman y de Pearson para evaluar la relación entre los tiempos de despertar y de descarga con otras variables como la edad, el peso y el tiempo de cirugía. Para comparar la proporción de presentación de algunos eventos de interés entre los grupos, se realizó la prueba Exacta de Fisher. Todos los análisis se hicieron usando el SPSS versión 20 para Windows y un valor del 0.05 fue aceptado como límite para el error tipo I en las decisiones estadísticas.

Control de sesgos

Los sesgos en la recolección de datos, específicamente en el registro de los tiempos de despertar y descarga, fueron controlados con las siguientes medidas: El tiempo fue medido mediante la utilización de un cronómetro XNote Stopwatch versión 1.60 instalado en el computador de la investigadora principal. Además se realizó control de calidad en la recolección de información mediante un segundo observador que realizó una revisión de los datos recolectados; además, la investigadora principal fue la única encargada de recolectar los datos.

Otro posible sesgo consistió en el no seguimiento estricto del protocolo de TIVA por parte de los anestesiólogos. Este se evitó mediante la comunicación previa con los anestesiólogos, recalando la importancia de ceñirse al protocolo. Los pacientes en los cuales no se cumplió el protocolo fueron excluidos del análisis.

En total fueron excluidos del estudio dos pacientes. Uno por requerir repetición de las dosis de inducción por pérdida del acceso vascular y otro por recibir dosis diferentes a las establecidas en el protocolo.

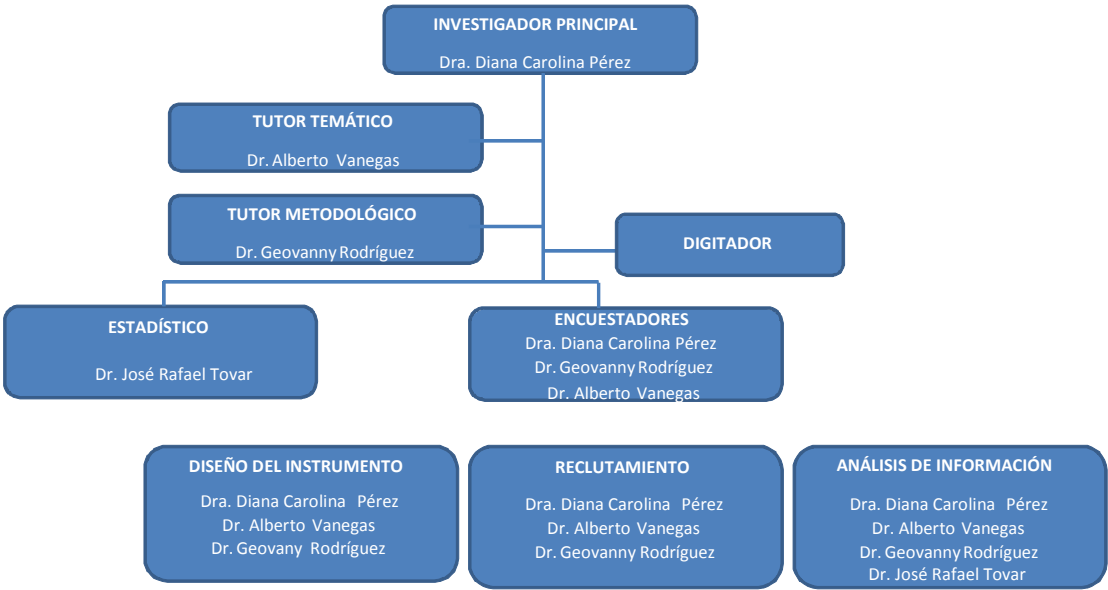
5.9. Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos y animales.

El presente protocolo fue sometido a la valoración del 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.

El consentimiento informado se diligenció con cada uno de los sujetos de investigación. El formato diseñado para tal fin se anexa al final del presente protocolo (ver anexo 5).

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

6. Organigrama



7. Cronograma

NÚMERO	ACTIVIDAD	RESPONSABLE	DURACION EN MESES																							
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1	PROTOCOLO	Dra. Diana Carolina Pérez																								
		Dr. Alberto Vanegas																								
		Dr. Geovany Rodriguez																								
3	DISEÑO INSTRUMENTO	Dra. Diana Carolina Pérez																								
		Dr. Alberto Vanegas																								
		Dr. Geovany Rodriguez																								
4	RECLUTAMIENTO DE PACIENTES	Dra. Diana Carolina Pérez																								
		Dr. Alberto Vanegas																								
		Dr. Geovany Rodriguez																								
5	TRABAJO DE CAMPO	Dra. Diana Carolina Pérez																								
		Dr. Alberto Vanegas																								
		Dr. Geovany Rodriguez																								
6	ANÁLISIS DE INFORMACION Y RESULTADOS	Dr. Jose Rafael Tovar																								
		Dra. Diana Carolina Pérez																								
		Dr. Alberto Vanegas																								
		Dr. Geovany Rodriguez																								

8. Presupuesto

Rubros/Fuentes	Cantidad	Descripción	Valor Individual	Valor total	Año 1	Año 2
PERSONAL						
Investigador Principal	1	24m*0*1p	\$ 0	\$ 0	100%	100%
Tutor Temático	1	24m*0*1p	\$ 0	\$ 0	100%	100%
Tutor Metodológico	1	24m*0*1p	\$ 0	\$ 0	100%	100%
Encuestadores	2	7m*0*2p	\$ 0	\$ 0		100%
Bioestadístico	1	12m*0*1p	\$ 0	\$ 0	100%	100%
Digitador	1	5m*30*1p	\$ 0	\$ 0	100%	100%
TOTAL PERSONAL	6		\$ 0	\$ 0		
PAPELERIA						
Papel carta	1 resma		\$ 8.000	\$ 8.000	100%	100%
Esferos	10		\$ 500	\$ 5.000	100%	100%
Cartucho impresora	1		\$ 30.000	\$ 30.000	100%	100%
CD	2		\$ 600	\$ 1.200	100%	100%
Fotocopias	400		\$ 50	\$ 20.000	100%	100%
OTROS INSUMOS						
Equipos						
Computador	1		\$ 0	\$ 0	100%	100%
Unidades de Memoria USB	2		\$ 0	\$ 0	100%	100%
Transportes	200		\$ 1.400	\$ 280.000	100%	100%
Programas estadísticos	1		\$ 0	\$ 0		100%
TOTAL MATERIALES				\$ 344.200		
% IMPROVISTOS		10%		\$ 34.420		100%
TOTAL GENERAL				\$ 396.620		

Los costos de la presente investigación fueron asumidos en su totalidad por el investigador principal.

9. Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de cuarenta y tres pacientes; veintisiete de sexo masculino (62,8%) y dieciséis de sexo femenino (37,2%). El promedio de edad fue de 38,9 años (Rango: 18 a 65 años); el peso promedio fue de 63,9 Kg (Rango: 39 a 90 Kg) y la talla promedio fue de 1,64 m (Rango: 1,45 a 1,79 m). Los tiempos quirúrgicos oscilaron entre 35 y 275 minutos con un promedio de 95,7 minutos. Veintitrés pacientes (53,5%) fueron ASA I, diecisiete de sexo masculino y seis de sexo femenino y veinte pacientes (46,5%) fueron ASA II, diez de cada sexo. Cuarenta pacientes (93%) tenía un estado nutricional normal, dos (4,7%) sobrepeso y uno (2,3%) tenía bajo peso.

Los procedimientos quirúrgicos fueron los siguientes: Cinco (11,6%) cirugías de cabeza y cuello, seis (14,0%) cirugías otorrinolaringológicas, dos (4,7%) cirugías maxilofaciales, tres (7,0%) cirugías de tórax, diez (23,3%) cirugías de abdomen, nueve (20,3%) cirugías ortopédicas, tres (7,0%) cirugías vasculares periféricas y cinco (11,6%) cirugías plásticas.

En el grupo Remifentanil se incluyeron veinte pacientes, doce de sexo masculino (60%) y ocho de sexo femenino (40%) y, en el grupo Fentanil, se incluyeron veintitrés pacientes, quince de sexo masculino (65,2%) y ocho de sexo femenino (34,8%). Las características demográficas y antropométricas de los dos grupos fueron homogéneas (**Tabla 1**).

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES POR GRUPOS DE TRATAMIENTO

		FENTANIL	REMIFENTANIL
N. PACIENTES		23	20
CLASIFICACION ASA	ASA I	14	9
	ASA II	9	11
GENERO	MASCULINO	15	12
	FEMENINO	8	8
EDAD (años)	MEDIA	38	39,9
	DE	13	15,1
PESO (Kg)	MEDIA	64,5	63,2
	DE	10,8	10,8
TALLA (cm)	MEDIA	165,6	164
	DE	8,5	10
TIEMPO QX (min)	MEDIANA	65	102,5
	MÍNIMO	35	40
	MÁXIMO	275	250

DE: Desviación Estándar.

Al comparar los tiempos bajo las dos técnicas, Remifentanil – Propofol y Fentanil - Propofol, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los diferentes tiempos. El tiempo promedio para lograr una frecuencia respiratoria mayor o igual a 10 respiraciones por minuto fue de 5,7 minutos para Fentanil y de 7,3 minutos para Remifentanil. El tiempo promedio para lograr un CO₂ menor o igual a 40 mm Hg fue de 7,3 minutos para Fentanil y 7,7 minutos para Remifentanil. El tiempo para lograr una SpO₂ mayor o igual a 95% fue de 6,7 minutos para Fentanil y 8,2 minutos para Remifentanil. El tiempo de despertar promedio fue de 10,1 minutos para Fentanil y 10,2 minutos para Remifentanil. El tiempo de descarga en el grupo Fentanil fue de 11,9 minutos y en el grupo Remifentanil fue de 11,5 minutos (**Tabla 2**).

Tabla 2. TIEMPOS DE DESPERTAR Y DESCARGA DE ACUERDO AL GRUPO DE TRATAMIENTO

		TIEMPO FR $\geq 10^*$		TIEMPO CO ₂ $\leq 40^*$		TIEMPO SpO ₂ $\geq 95^*$		TIEMPO DE DESPERTAR*		TIEMPO DESCARGA*	
		MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE
FENTANIL	TOTAL	5,7	4,8	7,3	4,6	6,7	4	10,1	5,2	11,9	4,7
	MASCULINO	5,4	4,4	6,6	4,4	6,1	3,6	9,9	4,8	11,9	4,6
	FEMENINO	6,4	5,8	8,8	4,9	7,9	4,8	10,4	6,1	12,2	5,1
REMIFENTANIL	TOTAL	7,3	4,9	7,7	4,7	8,2	4,5	10,2	5,2	11,5	5,1
	MASCULINO	8,8	5	9,5	4,6	10	4,1	11,8	4,9	12,8	5,3
	FEMENINO	5	4,1	4,9	3,8	5,4	3,6	7,8	4,7	9,4	4,2

*Tiempo en minutos. DE: Desviación Estándar.

Mientras que en el grupo Fentanil los tiempos de despertar y de descarga fueron más prolongados entre las mujeres, en el grupo con Remifentanil este comportamiento se observó entre los hombres, sin embargo, en ninguno de los dos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas (**Gráfico 1**).

Gráfico 1. TIEMPOS DE DESPERTAR Y DE DESCARGA DE ACUERDO A GÉNERO.

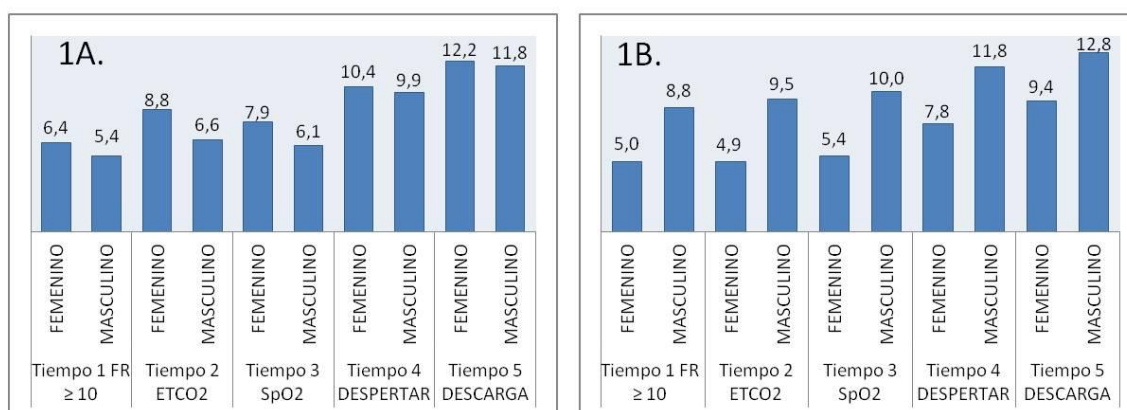


Gráfico 1A. Técnica Fentanil – Propofol. Gráfico 1B. Técnica Remifentanil – Propofol.

Al estudiar la correlación entre el tiempo de despertar y el tiempo de descarga con el tiempo quirúrgico no se observó ninguna relación lineal en el grupo Propofol – Fentanil, mientras que en el grupo Propofol – Remifentanil se observó que la relación es inversa tanto para el tiempo de despertar ($r=-0,342$) como para el tiempo de descarga ($r=-0,308$) aún cuando la misma no es estadísticamente significativa, lo que permite tener un indicio de que en este grupo de pacientes, aquellos cuya cirugía demandó más tiempo, tendieron a despertar más rápido, lo que permitió llevarlos en un menor tiempo a la Unidad de Cuidado Postanestésico (**Gráfico 2**). Al estudiar la relación de acuerdo al género en el grupo con Propofol - Remifentanil se observa en los hombres que la

tendencia es directa mientras que en las mujeres la tendencia es inversa, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas (**Gráfico 3**).

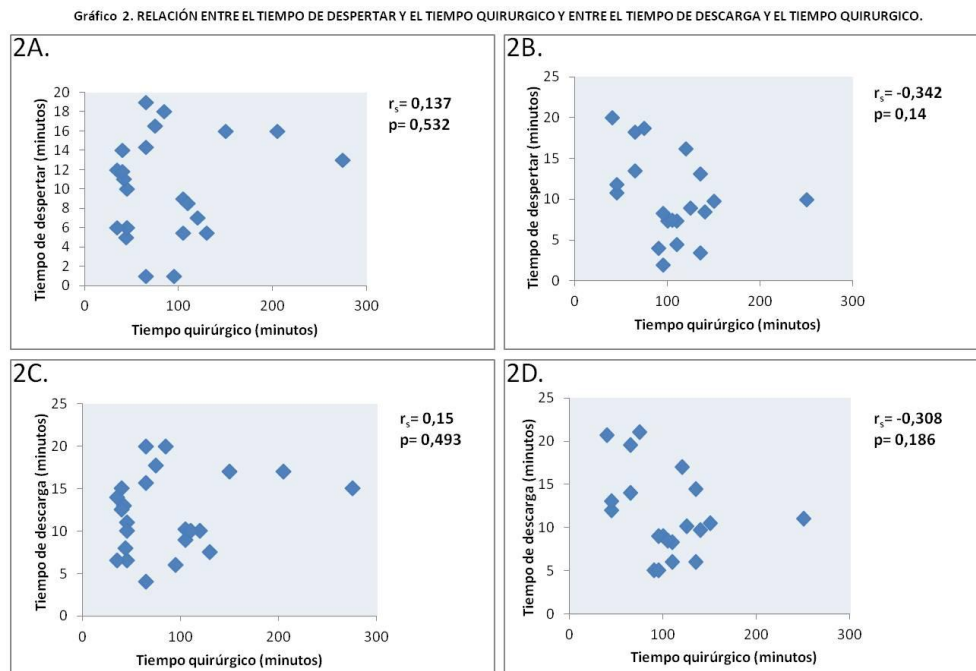
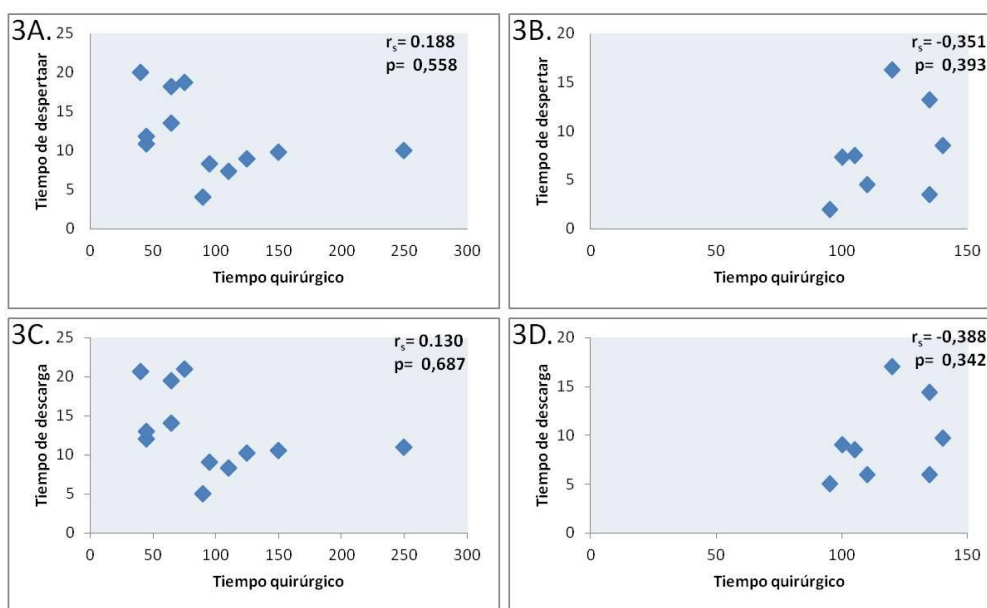


Gráfico 2A. Relación entre el tiempo de despertar y el tiempo quirúrgico (grupo con Propofol – Fentanil). Gráfico 2B. Relación entre el tiempo de despertar y el tiempo quirúrgico (grupo con Propofol – Remifentanil). Gráfico 2C. Relación entre el tiempo de descarga y el tiempo quirúrgico (grupo con Propofol – Fentanil). Gráfico 2D. Relación entre el tiempo de descarga y el tiempo quirúrgico (grupo con Propofol – Remifentanil).

Utilizando el coeficiente de Spearman se observó que hay una relación negativa y débil, no estadísticamente significativa, entre la edad y el tiempo de despertar y entre la edad y el tiempo de descarga en el grupo Propofol – Fentanil; es decir, que a mayor edad, menor fue el tiempo de despertar y de descarga ($r=-0.117$ y $r=-0.172$). En el grupo Propofol – Remifentanil, los coeficientes de correlación estuvieron bastante próximos de cero indicando ausencia de correlación entre las dos variables.

Gráfico 3. RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE DESPERTAR Y EL TIEMPO QUIRÚRGICO Y RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO DE DESCARGA Y EL TIEMPO QUIRÚRGICO EN EL GRUPO CON PROPOFOL – REMIFENTANIL DE ACUERDO A GÉNERO

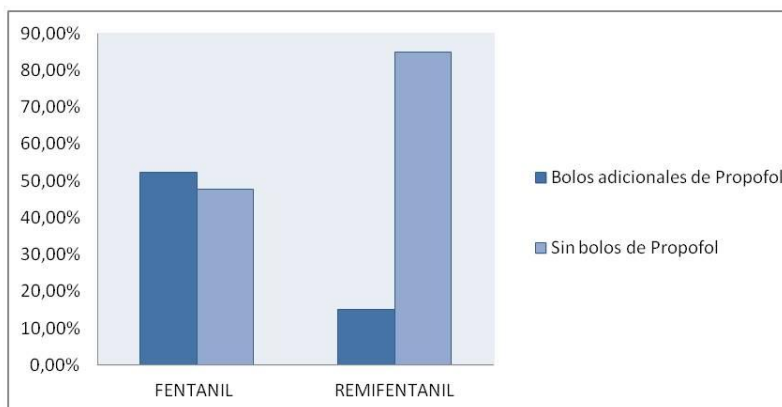


Relación entre el tiempo de despertar y el tiempo quirúrgico en el grupo con Propofol – Remifentanil para 3A. Hombres. 3B. Mujeres. Relación entre el tiempo de descarga y el tiempo quirúrgico para 3C. Hombres. 3D. Mujeres.

Se presentó hipotensión intraoperatoria en nueve pacientes (20,9%), uno (4,3%) con Fentanil (de sexo femenino) y ocho (40%) con Remifentanil (Cinco de sexo masculino y tres de sexo femenino); La diferencia en la incidencia de hipotensión entre los dos grupos es estadísticamente significativa ($p = 0.0053$).

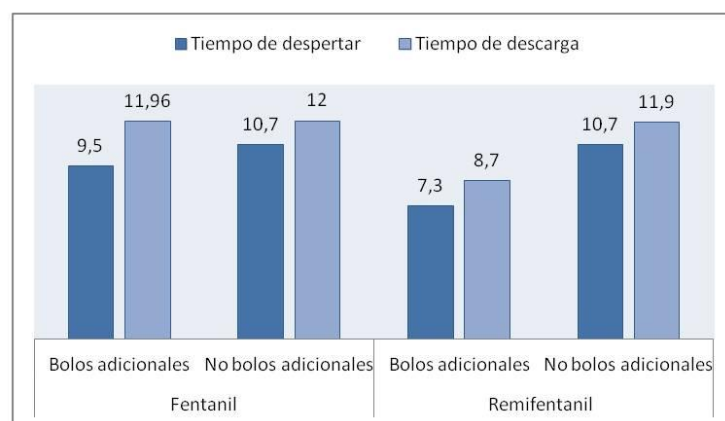
En el grupo Fentanil, doce pacientes (52,2%) requirieron uno o más bolos adicionales de Propofol, mientras que en el grupo Remifentanil, tres pacientes (15%) los requirieron (**Gráfico 4**). La diferencia en el requerimiento de dosis adicionales entre las dos técnicas anestésicas fue estadísticamente significativa ($p = 0.0257$).

Gráfico 4. REQUERIMIENTO DE BOLOS DE PROPOFOL ADICIONALES DE ACUERDO A TÉCNICA ANESTÉSICA



Se observó una correlación negativa débil, no estadísticamente significativa, entre el número de bolos y el tiempo de despertar y el tiempo de descarga en el grupo Propofol - Remifentanil. En el grupo Fentanil, el tiempo promedio de despertar y de descarga en los pacientes que no recibieron bolos adicionales fue de 10,7 minutos y 12 minutos respectivamente, y en aquellos que recibieron bolos, el tiempo promedio fue de 9,5 minutos y 11,96 minutos respectivamente. En el grupo Remifentanil, el tiempo promedio de despertar y de descarga en quienes no recibieron bolos de Propofol fue de 10,7 minutos y 11,9 minutos respectivamente y de 7,3 minutos y 8,7 minutos en quienes los recibieron (**Gráfico 5**). En el grupo Fentanil, los pacientes más jóvenes requirieron más bolos. El promedio de la edad del subgrupo que requirió bolos fue de 35,9 años, y en el subgrupo que no los requirió fue de 40,3 años sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. En el grupo Remifentanil no se observaron diferencias de acuerdo a la edad. En el grupo Fentanil, aunque el peso promedio de los pacientes que requirieron bolos adicionales de Propofol fue menor (62,5 Kg) comparado con el peso de los pacientes que no requirieron bolos (66,6 Kg), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Gráfico 5. CORRELACIÓN ENTRE NÚMERO DE BOLOS Y TIEMPOS DE DESPERTAR Y DESCARGA



10. Conclusiones

Con el presente estudio pudimos determinar que el tiempo de despertar y el tiempo de descarga con el uso de Fentanil es muy similar al tiempo de despertar y tiempo de descarga del Remifentanil, cuando el primero es guiado por un programa de simulación como el Stangraf. Las dos técnicas de Anestesia Total Intravenosa manual, brindan una anestesia general segura y con tiempos de despertar y tiempos de descarga cortos.

Encontramos, tal como se reporta en la literatura mundial, una mayor incidencia de hipotensión con el uso de Remifentanil comparado con Fentanil. No encontramos otros efectos adversos en ninguno de los dos grupos evaluados. El grupo que recibió Fentanil – Propofol, requirió un número de bolos de Propofol significativamente mayor ante signos de inadecuada profundidad anestésica comparado con el grupo que recibió Remifentanil – Propofol, lo cual puede explicarse por el hecho que el Fentanil permaneció a una dosis fija durante el periodo estudiado, mientras que el Remifentanil podía ser modificado de acuerdo a los requerimientos del paciente, además del sinergismo existente entre el Remifentanil y el Propofol lo que lleva a disminución de los requerimientos de éste último. Este hecho es importante, debido a que una de las ventajas de la técnica basada en Fentanil es su menor costo en comparación con el uso de Remifentanil, y el uso de bolos adicionales de Propofol podría incrementar los costos de manera notable. Es interesante el hallazgo de una correlación negativa entre el número de bolos de Propofol y el tiempo de despertar, es decir que un paciente que requiere una mayor dosis, tiene así mismo un despertar más temprano lo cual podría ser un reflejo de las diferencias interindividuales a nivel farmacodinámico. No es posible evaluar el impacto de las alteraciones a nivel del peso debido al número reducido de pacientes con alteraciones como bajo peso y sobrepeso. Las diferencias observadas entre géneros, si bien no fueron estadísticamente significativas, podrían ser importantes desde el punto de vista clínico; sin embargo, se requiere una muestra de mayor tamaño para ser mejor evaluadas. El tiempo de despertar más prolongado en las mujeres que recibieron Propofol – Fentanil puede deberse al mayor contenido graso en el género femenino lo cuál lleva a una mayor acumulación del medicamento en este compartimiento, con posterior redistribución y prolongación del tiempo de despertar. En cuanto a las diferencias observadas entre géneros en el grupo que recibió Propofol – Remifentanil, es importante anotar que dichas diferencias no han sido referidas en la literatura y a la fecha no se posee una explicación desde el punto de vista

farmacocinético, farmacodinámico ni farmacogenético para tales hallazgos, los cuáles ameritan nuevos estudios.

11. Bibliografía

1. Singh Bajwa SJ, Bajwa SK, Kaur J. Saudi 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. p. 8, 296-324, 361-372, 422-429.
3. Mirakhur RK, Morgan M. Intravenous anaesthesia: a step forward. Anaesthesia. 1998 Apr;53 Suppl 1:1-3.
4. Lichtenbelt BJ, Mertens M, Vuyk J. Strategies to optimise propofol-opioid anaesthesia. Clin Pharmacokinet. 2004;43(9):577-93.
5. Lentschener C, Ghimouz A, Bonnichon P, Pépion C, Gomola A, Ozier Y. Remifentanil-propofol vs. sufentanil-propofol: optimal combinations in clinical anesthesia. Acta 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):184-9.
8. Russell D. Intravenous anaesthesia: manual infusion schemes versus TCI systems. Anaesthesia. 1998 Apr;53 Suppl 1:42-5.

9. Guillén-Dolores Y, Lugo-Goytia G. Eficacia clínica de una regla de cálculo para la dosificación de propofol en comparación con diprifusor 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 anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD006059.
11. Friesen RH, Veit AS, Archibald DJ, Campanini RS. A comparison of remifentanil and fentanyl for fast track paediatric cardiac anaesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2003 Feb;13(2):122-5.
12. Maltepe F, Kocaayan E, Ugurlu BS, Akdeniz B, Guneri S. Comparison of remifentanil and fentanyl in anaesthesia 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 MÖ, Orhan ME. Comparison of remifentanil, alfentanil, and fentanyl co-administered with propofol to facilitate laryngeal mask insertion. *Turk J Med Sci.* 2010; 40(1): 63-70.

12. Anexos

Anexo 1.

Comparación entre las características farmacocinéticas de Remifentanil y Fentanil		
Variable	Remifentanil	Fentanil
Vd estado estacionario (L/Kg)	0.3-0.4	3.2-5.9
Vd estado estacionario (L)	30	335
Vd compartimiento central (L/Kg)	0.1-0.2	0.5-1.0
Depuración (ml/Kg/min)	40-60	20
Depuración (L/min)	4	1.5
Vida media de eliminación terminal (min)	9	260
$t_{1/2Ke0}$ (min)	1.0-1.5	6.2
pKa	7.26	8.4
No ionización a pH fisiológico (%)	58	9
Unión a proteínas a pH fisiológico (%)	89-92	80-85%
Vida media sensible al contexto después de 3 h de infusión (min)	3	180

Modificado de *Remifentanil Update: Clinical Science and Utility*. Beers R, Camporesi E.

Anexo 2.

Esquemas de infusión de opioides en combinación con Propofol		
Opioide	Fentanil	Remifentanil
EC50-EC95 (mcg/L)	1.1-1.6	4.7-8.0
Bolo (mcg/Kg en 30 segundos)	3	1.5-2
Infusión 1	1.5-2.5 x 30 min	13-22 x 20 min
Infusión 2	1.3-2.0 x 150 min	11.5-19 posteriormente
Infusión 3	0.7-1.4 posteriormente	

Modificado de *Strategies to Optimise Propofol-Opioid Anaesthesia*. Lichtenbelt B, Mertens M, Vuyk J.

Anexo 3. Protocolo de Investigación TIVA manual del Servicio de anestesiología del Hospital Occidente de 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 cirujano inicie el corte 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 cirujano inicie el corte 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 Dipirone 50 mg/Kg IV y Diclofenaco 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 4. Instrumento para la recolección de información.

COMPARACIÓN DEL TIEMPO DE DESPERTAR Y DEL TIEMPO DE DESCARGA ENTRE DOS TECNICAS DE ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA MANUAL: REMIFENTANIL VS FENTANIL.

Formulario N. _____ Historia clínica N. _____

Edad: _____ años Género: Femenino _____ Masculino _____

Peso: _____ Kg Talla _____ cm ASA I _____ II _____

Técnica: Propofol-Fentanil _____ Propofol-Remifentanil _____

Tiempo quirúrgico _____ horas _____ minutos

Variable	Tiempo (Minutos y segundos)
Frecuencia respiratoria ≥ 10	
ETCO2 ≤ 40	
SPO2 $\geq 95\%$	
Escala de vigilia ≥ 10	

TIEMPO DE DESPERTAR: _____

TIEMPO DE DESCARGA: _____

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

Observaciones: _____

Responsable: _____ Fecha: _____

Anexo 5. Escala de Recuperación para respiración y vigilia

Escala de Recuperación para respiración y vigilia

Criterios de descarga

Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	≥ 10
ETCO ₂ (mm Hg)	≤ 40
SpO ₂ (%)	≥ 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 6. Formato para consentimiento informado.

Comparación del tiempo de despertar y del tiempo de descarga entre dos técnicas de anestesia total intravenosa manual: Remifentanil vs Fentanil.

Hospital Occidente de Kennedy E.S.E

Escuela de medicina y ciencias de la salud – Universidad del Rosario

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Le solicitamos su consentimiento para recolectar información durante su procedimiento anestésico. La información recolectada será utilizada para evaluar el tiempo de despertar y el tiempo de descarga (es decir, el tiempo transcurrido desde la finalización del procedimiento hasta el traslado del paciente a la sala de recuperación) entre dos técnicas de Anestesia empleadas en el servicio de anestesiología del Hospital Occidente de Kennedy.

Antes de que usted decida participar en el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

PROCEDIMIENTO:

La participación en el presente estudio consiste en la autorización del paciente para la recolección de datos durante el procedimiento quirúrgico que le será realizado. Durante el presente estudio no se realizará ninguna intervención sobre el paciente por parte del (los) investigador (es), dado que su papel es puramente el de observador(es).

RIESGOS:

Según la resolución 8430 de 1993 y 002378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social, la presente investigación se considera sin riesgo.

BENEFICIOS:

El paciente no recibirá remuneración alguna por su participación en el presente estudio. La participación es voluntaria, y el participante es libre de retirarse de éste en el momento en que así lo desee. Es importante aclarar que la participación en el presente estudio o el deseo de no hacerlo, no interferirá en la realización de su procedimiento anestésico o quirúrgico.

MANEJO DE LA INFORMACIÓN:

El participante tendrá acceso libre a los resultados obtenidos durante la investigación. Se asegura la custodia y el anonimato de los datos obtenidos con el fin de mantener la confidencialidad.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Leí (o me fue leído), y he entendido la información sobre el estudio: **“Comparación del tiempo de despertar y del tiempo de descarga entre dos técnicas de anestesia total intravenosa manual: Remifentanil vs Fentanil”** y tuve la oportunidad de hacer preguntas y de recibir respuestas satisfactorias para todas ellas.

Mi participación en este estudio es totalmente voluntaria y puedo abandonarlo en cualquier momento y por cualquier razón, sin que esta decisión afecte mi atención medica futura en esta institución, por tanto:

DOY MI CONSENTIMIENTO VOLUNTARIO PARA SER PARTE DE ESTE ESTUDIO

Identificación _____

Nombre _____

Firma del Paciente _____

Firma del testigo I

Firma Testigo II

Bogotá, DC, día_____, del mes de _____, del año_____.

En caso de cualquier inquietud sugerencia o deseo de salir del estudio usted se puede comunicar directamente con:

DIANA CAROLINA PEREZ LOPEZ
TELÉFONO: 3147820903
CR 57 N. 125B - 85
INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Alberto Vélez Presidente del Comité de Ética en Investigación, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Teléfono 3474570 extensiones: 380 – 249.