

Disminución de los requerimientos de sevoflurano con la asociación remifentanil-dexmedetomidina durante anestesia general balanceada

Marco Antonio Díaz Aguilar,* Francisco Revilla Peñaloza,* Joel Rodríguez Reyes,*
Juan Pablo Sánchez Rodríguez,* Adriana Boone Echazarreta,* Janet Zamora Lozano*

RESUMEN

Objetivo: El presente estudio fue diseñado para determinar la influencia de la asociación remifentanil-dexmedetomidina sobre la concentración alveolar mínima (CAM) de sevoflurano. **Material y métodos:** Fueron incluidos 48 pacientes programados para cirugía electiva, clasificación ASA I-II, distribuidos en dos grupos: Grupo I sevoflurano-remifentanil, Grupo II sevoflurano-remifentanil-dexmedetomidina. La inducción anestésica fue mediante infusión inicial de remifentanil 0.40 µg/kg/minuto y mantenimiento dosis respuesta, propofol 2 mg/kg y rocuronio 500-600 µg/kg para intubación endotraqueal; a los sujetos del grupo II se administró dexmedetomidina 20 minutos previa inducción a 0.7 µg/kg en 100 mL de solución fisiológica 0.9%, seguida de infusión 0.35 µg/kg/hora. Se evaluaron los requerimientos transanestésicos de sevoflurano, remifentanil y dexmedetomidina durante la anestesia. **Resultados:** La concentración alveolar mínima (CAM) de sevoflurano disminuyó 25% con remifentanil y la asociación remifentanil-dexmedetomidina 40%. En los parámetros hemodinámicos e índice bispectral no hubo diferencias significativas entre grupos. La concentración plasmática fue de 7.1-8.3 ng/mL para remifentanil y 0.45 ng/mL para dexmedetomidina. **Conclusiones:** La reducción de la concentración alveolar mínima de sevoflurano con la asociación remifentanil-dexmedetomidina resultó similar a lo observado en estudios previos con otros opioides y agonistas alfa-2, esto es importante para determinar esquemas de dosificación de drogas para lograr estado anestésico adecuado, estabilidad hemodinámica y rápida recuperación.

Palabras clave: Sevoflurano, remifentanil, dexmedetomidina, anestesia general.

ABSTRACT

*The study was designed to determine the association between remifentanyl-dexmedetomidine and the influence in sevoflurane's Minimum Alveolar Concentration (MAC). **Material and methods:** 48 patients were scheduled for elective surgery, ASA I-II and distributed in two groups: 1 sevoflurane-dexmedetomidine, and 2 sevoflurane-remifentanyl-dexmedetomidine group. We gave an initial induction with remifentanyl 0.40 µg/kg/min in a intravenous infusion and maintenance in a dose dependent mode, propofol 2 mg/kg and rocuronium 500-600 µg/kg for endotracheal intubation. In the second group we also administered 20 minutes before the induction dexmedetomidine 0.7 µg/kg initially and 0.35 µg/kg/h in intravenous infusion. We evaluated the requirements of sevoflurane, remifentanyl and dexmedetomidine during the anesthesia period. **Results:** The sevoflurane MAC decrease a 25% with remifentanyl and 40% in the remifentanyl-dexmedetomidine group. In the hemodynamic parameters and the BIS did not have a significant change in any group. The plasmatic concentration of remifentanyl was 7.1- 8.3 ng/mL and dexmedetomidine 0.45 ng/mL. **Discussion:** The sevoflurane MAC reduction with the remifentanyl-dexmedetomidine association is similar to previous studies with opioids and alpha-2 agonists. The results are important for determining different dosage schemes to achieve a suitable anesthetic state, bringing hemodynamic stability and a fast recuperation.*

Key words: Sevoflurane, remifentanyl, dexmedetomidine, general anesthesia.

INTRODUCCIÓN

Todos los anestesiólogos saben que el objetivo de los procedimientos anestésicos son: proveer hipnosis, analgesia adecuada, protección neurovegetativa y rela-

jación neuromuscular. Sin embargo, hasta la fecha no existe ningún fármaco que ofrezca estos cuatro componentes; debido a esto, los profesionales de la anestesia requieren de por lo menos tres fármacos y sus posibles combinaciones para lograr esos objetivos.¹

* Servicio de Anestesiología, Centro Médico ABC.

Correspondencia: Dr. Marco Antonio Díaz Aguilar
Isabel la Católica 566 int. B403, Col. Álamos, 03400 México, D.F.
Tel: 30952182. E-mail: marcocod58@hotmail.com

Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas producidas por la combinación de dos o más fármacos anestésicos se traducen en un efecto aditivo o sinérgico que puede ser más complejo de lo esperado. La anestesia es un proceso dinámico, el cual debe producir rápidamente inconsciencia, manteniendo un estado hipnótico adecuado que esté asociado con relajación neuromuscular y analgesia suficiente para permitir un control adecuado de la respuesta metabólica y simpática al estrés anestésico-quirúrgico, este estado se conoce como anestesia adecuada, adecuación de la anestesia o anestesia balanceada; a la vez, debe ofrecer rápida recuperación y retorno al estado de alerta. Esto implica que para optimizar la administración concomitante de agentes anestésicos se deberá por regla conocer la farmacocinética que determina el inicio y cese del efecto, así como la eliminación del fármaco.²

El efecto aditivo de la combinación de dos fármacos anestésicos es la línea entre la dosis efectiva 50 (DE₅₀) de cada fármaco de manera individual donde la combinación de los dos resulta en la pérdida del estado de conciencia. Esto se traduce en que la combinación de dos fármacos puede producir mecanismo de interacción aditiva; cuando el efecto de dichas combinaciones es exactamente igual a la suma de sus efectos que cuando se aplican de manera separada. Si el efecto de dichas combinaciones es mayor que el esperado, se considera que existe sinergismo o potenciación, y una interacción es infraaditiva cuando el efecto de los medicamentos es menor que la suma de los efectos cuando se dan de manera individual.³

La anestesia moderna es un proceso que se basa al menos en la combinación de dos o tres fármacos que consisten en: Un opiáceo, un agente que produzca hipnosis y un relajante neuromuscular. El componente analgésico habitualmente es logrado con opiáceos (fentanil, alfentanil, sufentanil y remifentanil). El componente hipnótico es provisto habitualmente por anestésicos volátiles (sevoflurano, desflurano) o agentes intravenosos (propofol, etomidato, tiopental). En los últimos años se han propuesto

los agonistas de los receptores alfa-2 (dexmedetomidina) como adyuvantes durante anestesia general balanceada, por sus efectos sedantes, analgésicos y simpaticolíticos.⁴ La dexmedetomidina tiene más afinidad por los receptores alfa-2, ejerce su efecto al fijarse presináptica y postsinápticamente a los receptores alfa-2 en el locus ceruleus (sedación) y el cordón espinal (analgesia). Aunque es posible lograr un estado anestésico con altas dosis de cada uno de los fármacos mencionados anteriormente, este abordaje es inaceptable, ya que con frecuencia está asociado con depresión respiratoria y trastornos hemodinámicos excesivos, además de otros efectos adversos como son: despertar prolongado de la anestesia por efecto acumulativo, principalmente en el tercer compartimiento. Para propósitos prácticos, el estado del arte actual es producir anestesia: con la asociación de un opioide, hipnótico y, en ocasiones, un relajante neuromuscular.⁵

El remifentanil es un opiáceo sintético de acción predominante sobre los receptores μ ; es de reciente aparición en la práctica anestésica mexicana; su acción es muy corta debido a un metabolismo muy rápido por esterazas plasmáticas inespecíficas. La vida media sensible al contexto es de cinco minutos y el tiempo de disminución del 80% de la concentración plasmática, tras su interrupción es de menos de 15 minutos.

El presente estudio fue diseñado para determinar la influencia sobre la concentración alveolar mínima (CAM) del sevoflurano, por la acción sinérgica de la asociación de un opioide como el remifentanil y un agonista alfa-2 como la dexmedetomidina durante anestesia general balanceada. No existen reportes previos en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio experimental, aleatorizado, prospectivo, longitudinal y comparativo realizado en el Centro Médico ABC. Fueron incluidos 48 pacientes adultos con clasificación ASA I y II programados de manera electiva para cirugía plástica, otorrinolaringología o ginecología. Criterios de exclusión: en-

fermos con trastornos del ritmo o conducción eléctrica del corazón, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedades tiroideas, alteraciones hepáticas o renales. Criterios de eliminación: todos los sujetos que no aceptaron participar en el estudio de investigación.

Los 48 pacientes incluidos fueron distribuidos en dos grupos (24 sujetos en cada grupo) de la siguiente manera:

Grupo I o control: Sevoflurano + remifentanil.

Grupo II: Sevoflurano + remifentanil + dexmedetomidina.

Se realizó monitoreo con electrocardiograma (ECG) continuo en DII y V5, presión arterial no invasiva (PANI) de manera ciclada, saturación por pletismografía de pulso de oxígeno (SpO_2), bióxido de carbono al final de la espiración (EtCO_2) e índice biespectral (BIS).

La inducción de la anestesia fue mediante infusión inicial de remifentanil a $0.40 \mu\text{g/kg/minuto}$ durante tres minutos y mantenimiento a dosis-respuesta, propofol 2 mg/kg de peso ideal, bromuro de rocuronio $500 \mu\text{g/kg}$ para intubación traqueal. Al grupo II se les administró dexmedetomidina 20 minutos antes de la inducción anestésica $0.7 \mu\text{g/kg}$ en 100 mL de solución fisiológica al 0.9% , seguida de la infusión de $0.35 \mu\text{g/kg/hora}$.

Se evaluaron requerimientos transanestésicos de sevoflurano, remifentanil y dexmedetomidina, así como frecuencia cardíaca, PANI, SpO_2 , EtCO_2 y BIS en los diferentes periodos de la anestesia.

Los datos fueron resumidos con media y desviación estándar y comparados mediante análisis de varianza (ANOVA), cuando se trató de múltiples grupos, y prueba t de Student de dos colas para comparaciones entre dos grupos, asumiendo significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

De los 48 casos estudiados, 30 correspondieron a mujeres y 18 a hombres. El rango de edad fluctuó entre 18 y 58 años. El *cuadro I* muestra los datos demográficos por grupo. La duración de la anestesia fluctuó entre tres y siete horas.

En cuanto al comportamiento hemodinámico, el análisis intergrupar de los signos vitales únicamen-

te mostró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia cardíaca del periodo de inducción de la anestesia con $p < 0.05$ para los dos grupos. Las demás variables no mostraron diferencias significativas (*Cuadro II*).

El consumo de sevoflurano disminuyó 23.7% en el grupo I y 43% en el grupo II, observándose diferencia de 16.83% siendo estadísticamente significativo para ambos grupos ($p < 0.05$). En cuanto a la tasa de infusión mínima (TIM) y la concentración plasmática (CP) de remifentanil en el grupo II observamos un incremento de 12.44% y 12.50% ,

Cuadro I. Datos demográficos (promedio $\pm$ desviación estándar).

	Pacientes (n)	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)
Grupo I	24	42 ± 13	62 ± 9	165 ± 7
Grupo II	24	42 ± 8	64 ± 11	166 ± 7

Grupo I = Sevoflurano remifentanil.

Grupo II = Sevoflurano remifentanil-dexmedetomidina.

Cuadro II. Comportamiento hemodinámico (promedio $\pm$ desviación estándar).

	Grupo I	Grupo II
FCB	72.71 ± 10.08	73.50 ± 9.42
FCI	$62.42 \pm 8.89^*$	$58.04 \pm 6.75^*$
FCT	61.04 ± 6.73	58.63 ± 5.14
FCP	78.54 ± 8.09	77.21 ± 10.94
TAMB	90.67 ± 9.85	89.54 ± 9.56
TAMI	69.13 ± 11.83	66.54 ± 10.00
TAMT	65.71 ± 6.52	64.71 ± 8.50
TAMP	87.67 ± 6.00	86.13 ± 8.14

Grupo I: Sevoflurano remifentanil.

Grupo II: Sevoflurano remifentanil-dexmedetomidina.

Abreviaturas: FCB = Frecuencia cardíaca basal.

FCI = Frecuencia cardíaca en el periodo de inducción.

FCT = Frecuencia cardíaca transoperatoria.

FCP = Frecuencia cardíaca postoperatoria.

TAMB = Tensión arterial media basal.

TAMI = Tensión arterial media en el periodo de inducción.

TAMT = Tensión arterial transoperatoria.

TAMP = Tensión arterial media postoperatoria.

* $p < 0.05$ entre grupos.

Cuadro III. Consumo de sevoflurano y remifentanil (promedio $\pm$ desviación estándar).

	Grupo I	Grupo II
Vol% sevoflurano	1.52 $\pm$ 0.22*	1.15 $\pm$ 0.14*
CAM sevoflurano	0.76 $\pm$ 0.13*	0.57 $\pm$ 0.06*
TIM remifentanil	0.28 $\pm$ 0.03*	0.32 $\pm$ 0.04
CP remifentanil	7.04 $\pm$ 0.82*	8.04 $\pm$ 1.12
BIS	44.21 $\pm$ 3.80	45.42 $\pm$ 4.11

Grupo I: Sevoflurano remifentanil.

Grupo II: Sevoflurano remifentanil-dexmedetomidina.

Abreviaturas: Vol% = Porcentaje de volumen inspirado.

CAM = Concentración alveolar mínima.

TIM = Tasa de infusión mínima.

CP = Concentración plasmática. BIS = Índice biespectral.

* $p < 0.05$ entre grupos.

siendo estadísticamente significativo ($p < 0.05$). El BIS fue similar en ambos grupos: 44.21 para el grupo I y 45.42 para el II (*Cuadro III*).

La dexmedetomidina fue suspendida 30 minutos antes del término de la cirugía; 15 minutos después se suspendió el remifentanil.

Después de finalizada la infusión de remifentanil, el 60% de los pacientes iniciaron automatismo respiratorio en un lapso no mayor a 10 minutos, el 35% hasta los 15 minutos y tres pacientes del grupo II ventilaron hasta los 20 minutos.

A los cinco minutos de finalizada la infusión de remifentanil, se suspendió la administración del anestésico volátil; 46% de los pacientes despertó antes de 15 minutos, 50% antes de 20 minutos y tres pacientes del grupo II después de 20 minutos.

DISCUSIÓN

En este estudio se hizo evidente el gran efecto sinérgico de la asociación de agentes anestésicos volátiles, como sevoflurano, con potentes opiáceos y agonistas alfa-2 durante anestesia general balanceada. Esta interacción fue similar a lo informado en estudios previos como el de Lang y colaboradores quienes utilizaron concentraciones de 0.5 a 32 ng/mL de remifentanil durante anestesia con isoflurano y lograron una reducción de

50% de la concentración alveolar mínima (CAM) en este último.⁶ Así mismo, Guy y colaboradores, en un estudio sobre anestesia inducida con tiopental, pancuronio, N₂O, remifentanil a 1 μ g/kg/minuto e isoflurano, lograron disminuciones importantes en la CAM y consiguieron mantener un estado anestésico adecuado.⁷

El consumo de sevoflurano en nuestro estudio disminuyó 23.7% con remifentanil y 43% con la asociación remifentanil-dexmedetomidina, lo cual coincide con las observaciones hechas por Sandeep y colaboradores quienes observaron una meseta para sedación y analgesia durante anestesia con sevoflurano y remifentanil a 0.75 vol% y 6.2 ng/mL, respectivamente, reduciendo la CAM del sevoflurano en 37.5%.⁸ En un estudio dirigido por Song y colaboradores se demostró disminución de 50% de la CAM de sevoflurano, combinado con N₂O a una tasa de infusión mínima (TIM) de remifentanil entre 0.08 a 0.2 μ g/kg/minuto en pacientes obesos. En ese estudio se demostró el efecto sinérgico del N₂O,⁹ comparable al efecto de la dexmedetomidina registrado en nuestra serie.^{10,11}

La tasa de infusión mínima (TIM) y la concentración plasmática (CP) de remifentanil fueron muy similares en los dos grupos con rango de 0.28 a 0.32 μ g/kg/min, para la primera y de 7 a 8 ng/mL para la segunda. Estos resultados coinciden con las observaciones hechas por Randel y colaboradores en las cuales establecieron que la tasa de infusión mínima de remifentanil con N₂O para prevenir movimientos a la incisión de la piel (DE₅₀) fue de 0.1 μ g/kg/minuto y la DE₈₀ 0.5 μ g/kg/minuto.¹²

Las variables hemodinámicas se mantuvieron en cifras similares en los dos grupos, a excepción de una disminución significativa en la frecuencia cardíaca en el periodo de la inducción, siendo más notable en el grupo al que se agregó dexmedetomidina.¹³ Esto fue causado por los efectos cardiovasculares ya descritos del remifentanil y la dexmedetomidina.

El índice biespectral (BIS), a pesar de no ser un estándar de oro como monitor de profundidad anestésica debido a sus limitaciones, ha sido utilizado por diversos autores como guía para

evaluar un estado anestésico adecuado junto con otros parámetros,¹⁴ principalmente cuando disminuimos la CAM de los potentes anestésicos volátiles por el riesgo de rebasar el umbral de la CAM AWAKE. En nuestro estudio el índice biespectral (BIS) permaneció por debajo de 46.

Este tipo de estudios son importantes para determinar esquemas de dosificación de drogas para lograr un estado anestésico adecuado, estabilidad hemodinámica y una rápida recuperación. Nuestro estudio confirma la utilidad de administrar anestesia balanceada con combinación de un anestésico volátil, un opiáceo y/o adyuvantes de la anestesia como los agonistas alfa-2 para disminuir los requerimientos y efectos secundarios de dichos fármacos.

Esta técnica permite una mayor estabilidad hemodinámica durante los periodos críticos (intubación, incisión y manipulación quirúrgica), sin detrimento de una adecuada profundidad anestésica. La asociación remifentanil-dexmedetomidina produce un efecto sinérgico que permite la disminución de la CAM del sevoflurano en forma significativa durante el transanestésico.

La dexmedetomidina permite una adecuada transición analgésica en el postoperatorio al suspender la infusión de remifentanil. En ningún paciente se revirtieron efectos residuales de los distintos agentes anestésicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olkkola KT. Drug interactions. *Curr Opin Anesthesiol* 2001; 14: 411-416.
2. Stoelting R. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1999: 3. p. 77-112.
3. Evers A. *Anesthetic Pharmacology*. New York, NY: Churchill Livingstone; 2004: 1. p. 3-20, 457-471.
4. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of α 2-adrenergic agonist. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-1349.
5. Kern ES. Opioid-hypnotic synergy. *Anesthesiology* 2004; 100: 1373-1381.
6. Lang E. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996; 85: 721-728.
7. Guy J. Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space occupying lesions. *Anesthesiology* 1997; 86: 514-524.
8. Sandeep C. A response surface model with remifentanil and sevoflurane as prototypes. *Anesthesiology* 2006; 105: 267-278.
9. Song D. Remifentanil infusion facilitates reearly recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2000; 90: 1111-1113.
10. Hall JE. Sedative, amnesic and analgesic properties of small dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705.
11. Khan ZP. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1999; 83: 372-380.
12. Randel GI. Remifentanil blood concentration effects relationship at intubation and skin incision in surgical patients compared to alfentanil. *Anesthesiology* 1994; 81: A375.
13. Talke P. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000; 834-839.
14. Dahaba AA. Different Conditions that could result in the Biespectral Index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesthesiology* 2005; 101: 765-773.