

## Comparación de la efectividad de dos esquemas de anestesia con remifentanyl en el control hemodinámico de pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor

Dr. Juan Alfonso Reyes-Partida,\* Dr. Javier Márquez-Gde V,\*\* Dr. Medardo Giles-Mojica,\*\*\* Dr. Omar Maldonado-Paredes,\*\*\* Dr. Benigno Linares-Segovia\*\*\*\*

- \* Jefe del Departamento de Anestesiología, Hospital General Salamanca, Secretaría de Salud de Guanajuato.
- \*\* Departamento de Anestesiología, Hospital Ángeles Mocel, Grupo Ángeles Servicios de Salud.
- \*\*\* Departamento de Anestesiología, Hospital General Salamanca, Secretaría de Salud de Guanajuato.
- \*\*\*\* Maestro en Investigación Clínica. Facultad de Medicina, Universidad de Guanajuato.

### Solicitud de sobretiros:

Dr. Juan Alfonso Reyes Partida  
Hospital General «Dr. Rubén Ferro de la Sota»  
Árbol Grande y Tecolutla s/n  
Colonia Bella Vista  
Salamanca, Guanajuato  
Celular: 014646526832  
E-mail: jreyespartida@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 01-10-06  
Aceptado para publicación: 12-10-06

### RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la efectividad entre dos esquemas de anestesia con remifentanyl en el control hemodinámico de pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor. **Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico controlado no cegado en 76 pacientes de 15 a 65 años de edad con ASA I/II, seleccionados por muestreo de casos consecutivos de la población programada para cirugía abdominal mayor en el Hospital General de Salamanca. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir anestesia general intravenosa total con propofol/remifentanyl (grupo I) o anestesia general balanceada con desflurano/remifentanyl (grupo II). Se evaluó la presión arterial sistólica, diastólica y media, la FC y la SpO<sub>2</sub> en los diferentes tiempos de la anestesia, así como los tiempos de emergencia y recuperación. Realizamos t de Student no pareada y ANOVA de mediciones repetidas para la comparación entre grupos con prueba post-hoc de Duncan HSD y Bonferroni. **Resultados:** La PAM durante el período de mayor estímulo quirúrgico fue significativamente mayor en el grupo II ( $t = 3.441$ ,  $p = 0.001$ ). Se logró un mejor control hemodinámico y fue más fácil mantener el control sobre la profundidad anestésica con el esquema propofol/remifentanyl. Los tiempos de apertura ocular ( $z = 1.36$ ,  $p = 0.17$ ) y de orientación fueron similares ( $z = 0.50$ ,  $p = 0.61$ ). Las velocidades de infusión ( $t = 0.844$ ,  $p = 0.401$ ) y las concentraciones plasmáticas de remifentanyl utilizadas en los dos grupos fueron similares ( $t = 1.101$ ,  $p = 0.274$ ). **Conclusiones:** El comportamiento hemodinámico transoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor fue muy similar en ambos esquemas anestésicos con una recuperación rápida y predecible.

**Palabras clave:** Remifentanyl, propofol, desflurano, presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (FC), apertura ocular, concentración plasmática, cirugía abdominal mayor.

### SUMMARY

**Objective:** To compare the effectiveness of two anesthesia schemes with remifentanyl for haemodynamic control in patients undergoing major abdominal surgery. **Methods:** An unblinded clinical trial was conducted in seventy-six patients aged 15-65 years, who were classified according to the American Society of Anesthesiologist physical status (ASA) I/II. The participants were selected by using a non-probabilistic consecutive sampling method from patients undergoing elective major abdominal surgery at the General Hospital of Salamanca, México. They were allocated randomly to receive total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol/

remifentanyl ( $n = 38$ , group I) or balanced general anesthesia with desflurane/remifentanyl ( $n = 38$ , group II). The systolic, diastolic and mean arterial pressure, heart rate and  $SpO_2$  were evaluated through the anesthesia periods, including emergency and recovery. Statistical analysis comprised non-paired t test and repeated-measures ANOVA with Bonferroni correction for multiple comparisons. **Results:** Group I had the higher median blood pressure during the period of major surgical stimulus ( $t = 3.441$ ,  $p = 0.001$ ). The scheme propofol/remifentanyl obtained better haemodynamic control and facilitated to maintain anesthetic depth control. The periods for eye opening ( $z = 0.136$ ,  $p = 0.17$ ) and recovery ( $z = 0.50$ ,  $p = 0.61$ ) were similar. Remifentanyl infusion rate ( $t = 0.844$ ,  $p = 0.401$ ) and plasma concentration ( $t = 1.101$ ,  $p = 0.274$ ) in both groups were similar. **Conclusions:** Intraoperative haemodynamic status of the patients undergoing major abdominal surgery was similar when using both anesthetic schemes, including fast and predictable recovery.

**Key words:** Remifentanyl, propofol, desflurane, mean arterial pressure (MAP), heart rate, obey commands, eye opening, plasma concentration, major abdominal surgery.

## INTRODUCCIÓN

El propofol y el desflurano son agentes hipnóticos que han sido utilizados extensamente en el mantenimiento de la anestesia general con un adecuado control cardiovascular en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor. La comparación entre un esquema intravenoso y uno inhalatorio no ha sido concluyente para saber cuál de los dos brinda una mejor estabilidad hemodinámica.

El desarrollo del remifentanyl, un nuevo opioide con perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos típicos, de duración breve, rápido inicio y rápida desaparición de sus efectos, ha permitido atenuar la respuesta hiperdinámica aguda que ocurre en respuesta a un estímulo quirúrgico nocivo. Es el más reciente de los opioides agonistas de los receptores  $\mu$ . Metabolizado por esterazas sanguíneas y tisulares, suprime efectiva y rápidamente las respuestas hemodinámicas sin prolongar los tiempos de recuperación<sup>(1-4)</sup>. En cuanto a su farmacodinamia, el remifentanyl posee todas las características de los agonistas de los receptores  $\mu$ . Produce analgesia, sedación, depresión respiratoria, náusea, vómito, bradicardia, hipotensión, rigidez muscular y prurito.

El propofol y el remifentanyl se han administrado juntos para anestesia clínica desde hace tiempo y se conoce la farmacocinética de cada uno. Su coadministración produce interacción sinérgica, la cual no altera la farmacocinética del propofol. En cambio, el propofol disminuye la dosis del bolo de remifentanyl necesaria para alcanzar una cierta concentración plasmática en el sitio efector sin alterar las tasas de infusión de mantenimiento de remifentanyl ni los tiempos de recuperación<sup>(5)</sup>. El remifentanyl, atenúa la respuesta hemodinámica a la intubación traqueal. La combinación de propofol y remifentanyl permite la intubación traqueal sin el uso de relajantes musculares<sup>(6-9)</sup>.

El remifentanyl disminuye los valores del MAC del isoflurano<sup>10</sup> y el desflurano<sup>11</sup> hasta valores de 0.3 a 0.5 MAC por su interacción sinérgica, y disminuye el MAC para la respuesta cardiovascular a la intubación de la tráquea. En los pacientes adultos la presión parcial del anestésico que bloquea las respuestas autonómicas a la incisión (MAC-BAR) es de 1.3 MAC para el desflurano<sup>(12)</sup>. La adición de fentanyl<sup>(13)</sup> y remifentanyl<sup>(14)</sup> puede disminuir la MAC-BAR a 0.3 MAC, indicando un probable sinergismo de los efectos del opioide. La combinación de desflurano y remifentanyl permite una rápida recuperación<sup>(15)</sup>. Juvín y cols. observaron que la recuperación de la anestesia con desflurano fue más rápida que con propofol, administrados con óxido nítrico<sup>(16)</sup>.

El perfil farmacocinético y farmacodinámico del remifentanyl, lo hace un agente de elección para los procedimientos anestésicos en cirugía abdominal mayor. Sin embargo, no se han publicado reportes que comparen la efectividad hemodinámica y los parámetros de recuperación postoperatoria entre desflurano y propofol, combinados con remifentanyl. El propósito de este estudio fue comparar estos dos esquemas anestésicos en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 76 pacientes de ambos géneros con estado físico ASA I/II de la American Society of Anesthesiologist, quienes fueron atendidos en el Servicio de Cirugía del Hospital General de Salamanca y sometidos a cirugía abdominal mayor durante el período comprendido entre junio de 2005 a febrero de 2006. Se incluyeron pacientes entre 15 y 65 años de edad, de ambos sexos; se excluyeron a aquellos pacientes con patología cardíaca (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, antecedentes de infarto agudo del mio-

cardio) alergias a fármacos y asma, o aquéllos con trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos que afectaran el estado de la conciencia. No se aceptaron pacientes con obesidad mórbida, definida ésta como un índice de masa corporal  $\geq 35$ , y/o con antecedentes de farmacodependencia. Se eliminaron de este estudio los pacientes con hemorragia incoercible, con alteraciones hemodinámicas sin respuesta al tratamiento con vasopresores o a la administración de líquidos, o bien aquellos que requirieron cambio de esquema anestésico. El muestreo fue de casos consecutivos. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir anestesia general intravenosa (grupo I) o anestesia general balanceada (grupo II).

### Anestesia

Se registró el peso, talla y se calculó el IMC de todos los pacientes. Se registró la presión arterial media, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca en los siguientes momentos del proceso transoperatorio: 1) ingreso a quirófano (basal), 2) inicio remifentanyl, 3) remifentanyl cuatro minutos, 4) postinducción, 5) postintubación, 6) inicio de la cirugía, 7) período de mayor estímulo, 8) término de la cirugía, 9) emersión de la anestesia, 10) y egreso del quirófano, utilizando un monitor automatizado de presión sanguínea no invasiva. Asimismo, se registró la  $SpO_2$ ,  $ETCO_2$  y la descripción de todos los eventos significativos que sucedieron en el período transoperatorio. Del mismo modo, se registró el tiempo de emersión definido como el período de tiempo entre la suspensión de la anestesia (cese de la perfusión de remifentanyl) y la apertura ocular; así como la recuperación de la conciencia definida como el tiempo en que los pacientes responden a preguntas sencillas; y por último se registraron las velocidades de perfusión y las concentraciones plasmáticas del remifentanyl.

A la llegada del paciente al quirófano se le instaló monitoreo transoperatorio tipo I que consistió en cardioscopio, presión arterial no invasiva, capnógrafo y oxímetro de pulso. Se le canularon dos venas de ambos brazos; una de ellas se utilizó para la administración exclusiva de los fármacos intravenosos. A todos los pacientes se les premedicó con 10 mg de metoclopramida IV, 50 mg de ranitidina IV, y metamizol sódico, 30 mg.kg<sup>-1</sup> una hora antes de la inducción de la anestesia. El control de la náusea y el vómito postoperatorio se manejó con dexametasona 0.12 mg.kg<sup>-1</sup>(17). Antes de la inducción anestésica todos los pacientes respiraron oxígeno al 100% a través de mascarilla facial durante 3 minutos.

A los pacientes que se les proporcionó anestesia total intravenosa (grupo I), recibieron en la inducción midazolam 40 µg.kg<sup>-1</sup> seguido de la administración de un bolo de remifentanyl 1 µg.kg<sup>-1</sup> pasándolo en un lapso de 2-3 minutos. A continuación se administró una dosis de carga de 1 mg.kg<sup>-1</sup> de

propofol hasta la pérdida de la conciencia (falta de respuesta a los estímulos verbales y pérdida del reflejo palpebral). La relajación muscular se facilitó con bromuro de rocuronio (0.6 mg.kg<sup>-1</sup> IV) para intubar al paciente. Se iniciaron las perfusiones de mantenimiento de propofol a velocidades de 150 µg.kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> y de remifentanyl a una velocidad inicial de 0.240 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, titulado para proporcionar estabilidad de las respuestas autonómicas a la cirugía.

A los pacientes que recibieron anestesia general balanceada (grupo II) se les indujo con midazolam 40 µg.kg<sup>-1</sup> seguido de un bolo de remifentanyl de 1 µg.kg<sup>-1</sup> en un lapso de 2-3 minutos; al término se administró propofol a razón de 2 mg.kg<sup>-1</sup>. Se facilitó la relajación muscular del paciente con bromuro de rocuronio (0.6 mg.kg<sup>-1</sup> IV) para conseguir la intubación traqueal. Enseguida se inició el mantenimiento a una velocidad inicial de remifentanyl de 0.240 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, titulado para proporcionar estabilidad cardiovascular. Se mantuvo la anestesia con desflurano a una concentración alveolar mínima de 0.5 MAC (3 vol%).

A ambos grupos se les mantuvo bajo ventilación mecánica controlada para mantener concentraciones de  $ETCO_2$  entre 25 y 30 mmHg.

Para la perfusión de propofol y remifentanyl recurrimos a un sistema inteligente de perfusión manualmente controlado a través de una bomba volumétrica de jeringa Percusor<sup>®</sup> compact S de máxima precisión de flujo y volumen.

Durante el período transoperatorio se ajustaron las velocidades de perfusión del remifentanyl para evitar la respuesta hiperdinámica transanestésica definida como un incremento en la PAM  $\geq 15\%$  por encima de los valores basales o una FC  $\geq 90$  lpm. Al rebasar estos límites se aumentó la velocidad de perfusión del remifentanyl en un esquema basado en la analgesia en rangos de 0.280-0.320 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> y esperamos 2 minutos. Si la respuesta hiperdinámica al estímulo nocivo persistía después de ese período, se incrementó la concentración plasmática de propofol y desflurano.

La analgesia durante el transoperatorio se manejó con 3 dosis subanestésicas de ketamina: 0.2 mg.kg<sup>-1</sup> en el momento de la inducción, 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> durante el mayor estímulo doloroso y 0.2 mg.kg<sup>-1</sup> al iniciar el cierre de los tejidos<sup>(18-20)</sup>. Además, se administró sulfato de morfina a razón de 0.150 mg.kg<sup>-1</sup> IV<sup>(21-24)</sup> y ketorolaco 60 mg IV, 60 minutos antes del cese de la perfusión de remifentanyl.

Para discontinuar la administración de los anestésicos utilizamos un método secuencial para el cierre de las perfusiones de aquellos fármacos que tienen mayor efecto sedante y amnésico. En el primer grupo, cerramos primero la perfusión de propofol 5 minutos antes del opioide y dejamos el remifentanyl hasta que se dio el último punto de sutura en la herida quirúrgica, posteriormente cerramos su perfusión. En el caso del grupo dos, discontinuamos desflurano y remifen-

tanyl al mismo tiempo, justo al cierre de la herida. No hubo necesidad de antagonizar los efectos del relajante muscular. Para extubar a los pacientes no esperamos la ventilación espontánea como sucede tradicionalmente con los otros esquemas de emersión anestésica, sino que dejamos transcurrir 5 minutos después del cese de la perfusión de remifentanyl y comenzamos a estimular verbalmente a los pacientes a intervalos de 1 minuto hasta conseguir la apertura ocular total. Con los ojos abiertos, obedeciendo órdenes sencillas y aun intubados, se les pidió a los pacientes que ventilaran de manera profunda en una serie de tres. Una vez comprobado el automatismo respiratorio y habiendo obtenido lecturas de  $\text{ETCO}_2$  menores de 40 mmHg y frecuencias respiratorias de más de 12 por minuto, se extubó a los pacientes.

Los tiempos de apertura ocular y orientación fueron evaluados por un miembro del Servicio de Anestesiología que no hubiera participado en el evento quirúrgico.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Salamanca. Los participantes fueron informados de la naturaleza, alcances y riesgos de la investigación y firmaron el formato de consentimiento informado.

#### Análisis estadístico

Las variables continuas se reportan como medias  $\pm$  desviación estándar y las categóricas como porcentajes. Para la comparación de los grupos se realizaron la prueba de t de Student o la prueba U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de los datos para las variables continuas, y Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para las categóricas. Para determinar las diferencias entre los diferentes tipos de observación se realizó ANOVA de mediciones repetidas con prueba post-hoc de Duncan HSD y Bonferroni. Se consideraron como estadísticamente significativos valores de  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron 76 pacientes adultos, 18 hombres (27.7%) y 58 mujeres (76.3%). La media de edad fue de  $39.92 \pm 13.69$  en el grupo I y  $39.89 \pm 12.96$  en el grupo II. Los participantes fueron asignados en forma aleatoria en dos grupos de 38 individuos cada uno. Como se puede apreciar en el cuadro I no hubo diferencias significativas en cuanto a edad, peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial sistólica inicial, presión arterial diastólica inicial, presión arterial media inicial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno. Si encontramos diferencia significativa en cuanto a género, 34 mujeres en el grupo I y 24 mujeres en el grupo II, respectivamente ( $\chi^2=7.27$ ,  $p=0.006$ ).

Al evaluar el comportamiento hemodinámico en ambos grupos no encontramos diferencias significativas en las variables hemodinámicas promedio en la PAS, PAD, PAM y FC al inicio del remifentanyl, remifentanyl a los 4 minutos, postinducción, postintubación, inicio de la cirugía, término de la cirugía, emersión y egreso. Pero como puede observarse en el cuadro II, sí hubo diferencia significativa en la PAS ( $t=4.537$ ,  $p=0.000$ ), PAD ( $t=3.696$ ,  $p=0.000$ ), y PAM ( $t=1.405$ ,  $p=0.164$ ) en el período de mayor estímulo transoperatorio en el grupo II, excepto en la frecuencia cardíaca ( $t=1.405$ ,  $p=0.164$ ).

El tiempo de emersión fue similar en ambos grupos con medianas de 7 minutos (rango 5-10) y 6 minutos (rango 4-8) para el grupo I y II, respectivamente ( $z=1.36$ ,  $p=0.17$ ). Las medianas para el tiempo de recuperación fueron de 8 minutos (rango 5-10) y 7 (rango 5-8) para los grupos I y II, respectivamente; sin diferencia significativa ( $z=0.50$ ,  $p=0.61$ ), como se muestra en el cuadro III.

La velocidad de perfusión promedio de remifentanyl ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) fue similar en ambos grupos ( $t=0.844$ ,  $p=0.401$ ), así como la concentración plasmática promedio ( $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) alcanzada en el evento quirúrgico ( $t=1.101$ ,  $p=0.274$ ), como puede observarse en el cuadro IV.

**Cuadro I.** Datos demográficos y valores medios de las variables hemodinámicas iniciales.

	Grupo I N = 38	Grupo II N = 38	t	P
Mujeres/hombres	34/4	24/14		
Estado físico ASA (I-II)	16/22	7/31		
Edad (años)	$39.92 \pm 13.69$	$39.89 \pm 12.96$	0.009	0.993
Peso (kg)	$69 \pm 8.58$	$66.61 \pm 11.32$	1.039	0.302
Talla (cm)	$62.24 \pm 6.47$	$155.03 \pm 7.20$	4.589	0.000
IMC	$26.42 \pm 3.14$	$27.61 \pm 4.33$	1.366	0.176
PASINI	$127.37 \pm 19.82$	$127.47 \pm 19.94$	0.023	0.982
PADINI	$73.92 \pm 12.61$	$71.89 \pm 10.84$	0.751	0.455
PAMINI	$88.02 \pm 14.87$	$86.58 \pm 12.79$	0.452	0.653
FCINI	$82.47 \pm 13.54$	$81.32 \pm 16.54$	0.334	0.739
$\text{SpO}_2$ INI	$96.16 \pm 1.88$	$95.82 \pm 2.41$	0.689	0.493

**Cuadro II.** Valores medios de las variables hemodinámicas transoperatorias.

	Grupo I N = 38	Grupo II N = 38	t	P
PASINICIR	96.68 ± 13.84	98.05 ± 15.33	0.408	0.684
PADINICIR	59.68 ± 9.701	58.55 ± 16.05	0.372	0.711
PAMINICIR	69.89 ± 9.20	68.63 ± 14.47	0.454	0.651
FCINICIR	70.18 ± 12.07	72.63 ± 15.79	0.759	0.450
SpO <sub>2</sub> INICIR	99.71 ± 0.732	99.50 ± 0.830	1.173	0.245
PAS>EST	106.00 ± 14.31	123.58 ± 19.11	4.537	0.000
PAD>EST	65.92 ± 9.95	77.29 ± 16.13	3.696	0.000
PAM>EST	77.13 ± 10.17	88.05 ± 16.70	3.441	0.001
FC>EST	68.53 ± 10.00	73.00 ± 16.61	1.405	0.164
SpO <sub>2</sub> >EST	99.71 ± 0.611	99.68 ± 0.525	0.201	0.841

## DISCUSIÓN

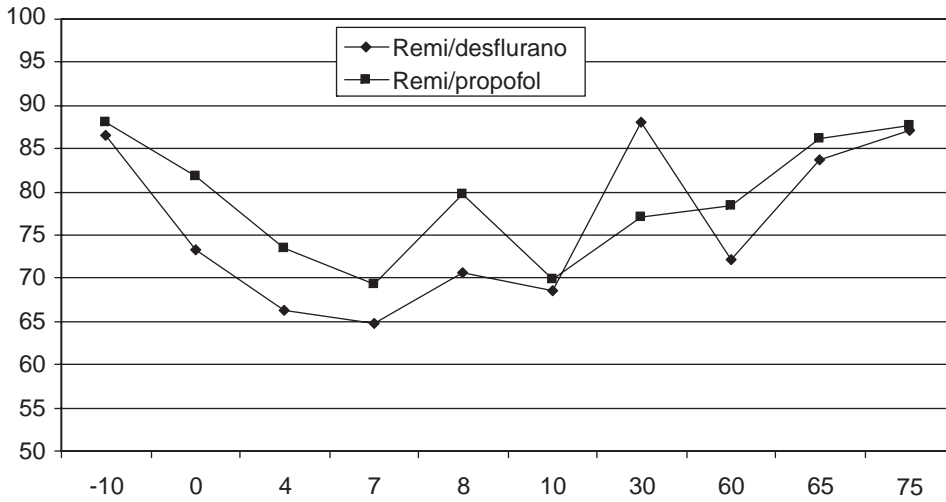
Se han diseñado algunos estudios que comparan la efectividad hemodinámica y los tiempos de recuperación entre varios esquemas de anestesia con remifentanyl para diferentes procedimientos quirúrgicos<sup>(14,24-26)</sup>. Sin embargo, los resultados no han sido concluyentes para determinar si la técnica intravenosa total proporciona mejores condiciones hemodinámicas transoperatorias y de recuperación, que con la inhalada balanceada. Derivado de estas controversias se propuso la hipótesis de que la anestesia con propofol/remifentanyl pudiera proveer una mejor estabilidad cardiovascular y una recuperación más corta que el esquema desflurano/remifentanyl en pacientes programados para cirugía abdominal mayor.

Beers y Dershwitz<sup>(1,2)</sup>, en sus experiencias clínicas iniciales con remifentanyl encontraron que este potente opiode suprime efectiva y rápidamente las respuestas hiperdinámicas a los estímulos nocivos sin prolongar los tiempos de recuperación. Nuestros resultados concuerdan con los de estos autores y muestran que los dos esquemas anestésicos utilizados en nuestro estudio proveen de excelentes condiciones clínicas anestésicas con una recuperación rápida y predecible. No obstante, en nuestro estudio el esquema de propofol/remifentanyl mostró un mejor control hemodinámico, más consistente que el esquema desflurano/remifentanyl durante el período de mayor estímulo quirúrgico, período que no coincidió, por cierto, con la incisión quirúrgica, sino con el uso de separadores y retractores durante la exploración abdominal instrumentada. En el resto de las variables estudiadas en ambos grupos no hubo diferencias significativas. El hecho de que el esquema de propofol/remifentanyl atenúe de manera significativa la respuesta hiperdinámica durante el tiempo de mayor estímulo quirúrgico puede deberse a las características farmacocinéticas de

cada uno de estos fármacos y a su interacción sinérgica. En un estudio reciente Mertens y cols. encontraron que el propofol reduce los requerimientos de remifentanyl para la supresión de la respuesta hiperdinámica a la laringoscopia, intubación y la estimulación quirúrgica intraabdominal de una manera sinérgica, y que el remifentanyl disminuye las concentraciones de propofol asociadas con la recuperación de la conciencia, también de manera sinérgica<sup>(27)</sup>.

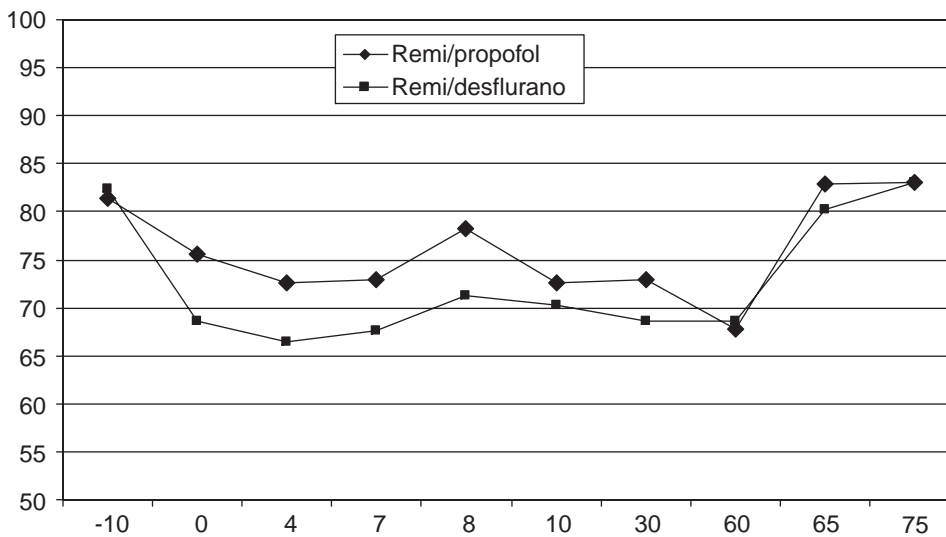
Schuttler y cols. en su estudio comparativo entre remifentanyl y alfentanyl notaron disminución de la respuesta hemodinámica a los estímulos nocivos durante el evento quirúrgico en sujetos sometidos a anestesia para cirugía abdominal mayor, pero la incidencia de hipotensión y bradicardia fue más común en el grupo del remifentanyl<sup>(25)</sup>. En los resultados obtenidos en nuestro estudio encontramos disminución de la PAM en los diferentes períodos del mantenimiento de la anestesia en ambos grupos respecto a las cifras basales sin diferencias significativas, excepto en el período de mayor estímulo quirúrgico en el grupo de desflurano/remifentanyl en donde hubo un incremento notable de la PAM ( $p = 0.001$ ) (Figura 1). No hubo ningún caso de hipotensión severa en ninguno de los dos grupos que ameritara cargas extras de líquidos o del uso de efedrina. En relación a la frecuencia cardíaca, encontramos una ostensible reducción de ésta respecto a los valores basales durante las diferentes fases del mantenimiento de la anestesia. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en ambos grupos de estudio. No observamos ningún caso de bradicardia severa en ninguno de los grupos en estudio que requiriera de manejo con atropina (Figura 2).

Roizen y cols. determinaron que la presión parcial del anestésico inhalado que bloquea las respuestas autonómicas (circulatorias) a la incisión (MAC-BAR) es de 1.3 MAC tanto para el desflurano como para el isoflurano, combinados con óxido nitroso al 60%<sup>(12)</sup>. La adición de 1.5 a 3.0



En la figura 1 se muestran los cambios en la presión arterial media expresada en mmHg en los diferentes tiempos del mantenimiento de la anestesia. Aunque se observa disminución de la PAM en los diferentes periodos del mantenimiento anestésico en ambos grupos respecto a las cifras basales, éstas no son significativas, excepto en el período que corresponde al de mayor estímulo quirúrgico en el grupo de remifentanyl/desflurano.

**Figura 1.** Presión arterial media (PAM) en los dos grupos de estudio expresada en mmHg durante los diferentes tiempos del mantenimiento de la anestesia.



En la figura 2 se muestran los cambios en la frecuencia cardíaca expresados en latidos por minuto en los diferentes tiempos del mantenimiento de la anestesia. Se observa que hay una ostensible reducción de la frecuencia cardíaca respecto a los valores basales durante las diferentes fases del mantenimiento de la anestesia. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en ambos grupos de estudio.

**Figura 2.** Frecuencia cardíaca en los dos grupos de estudio expresados en latidos por minuto en los diferentes periodos del mantenimiento anestésico.

µg/kg de fentanyl puede disminuir la MAC-BAR aproximadamente a 0.3 MAC (70%) en todos los halogenados, indicando un probable sinergismo de los efectos analgésicos<sup>(13)</sup>. El remifentanyl disminuye los valores del MAC del isoflurano<sup>(10)</sup>, y el desflurano a 0.5-0.3 MAC<sup>(11)</sup>. Basados en esos estudios nosotros manejamos el inicio y el mantenimiento anestésico del grupo desflurano/remifentanyl a una concentración de 0.5 MAC de desflurano. Sin embargo, nos llama la atención que en este grupo hubo una disminución en la PAM en los diferentes tiempos del procedimiento anestésico respecto a las cifras basales, incluso discretamente inferiores a las del grupo propofol/remifentanyl, sin que esto haya sido estadísticamente significativo (Figura 1). Pero apreciamos que durante el período de mayor estímulo quirúrgico hubo una respuesta hiperdinámica transanestésica con una PAM por encima

de los valores basales, resultando en una diferencia significativa en relación al grupo I, ( $p = 0.001$ ).

En nuestro estudio los incrementos máximos fueron en la presión arterial media, sin cambios significativos en la frecuencia cardíaca respecto a las cifras basales, presentándose en respuesta al período de mayor estímulo quirúrgico y no como respuesta a la incisión quirúrgica. Una posible explicación a este hecho puede tener relación con la MAC-BAR. Es bien sabido que en ausencia de la administración de opioides los valores de MAC-BAR exceden considerablemente la MAC. Si la MAC-BAR del desflurano es de 1.3 (8 vol%) y la disminuimos a 0.5 MAC (3 vol%) con remifentanyl desde el inicio del procedimiento quirúrgico, sin que hubiera respuestas autonómicas durante la intubación y la incisión quirúrgica, es evidente que esta concentración alveolar mínima no fue suficiente para atenuar el estímulo

**Cuadro III.** Tiempo de recuperación del nivel de conciencia en los grupos de estudio.

	Grupo I N = 38	Grupo II N = 38	z*	P
Apertura ocular (min)	7 (5-10)**	6 (4-8)**	1.36	0.17
Responde preguntas (min)	8 (5-10)**	7 (5-8)**	0.50	0.61

\* Prueba Z de Fisher para pruebas paramétricas

\*\* Los valores corresponden a la mediana y el intervalo de confianza al 95%

**Cuadro IV.** Tasa de infusión, velocidad de perfusión y concentración plasmática de remifentanyl.

	Grupo I N = 38	Grupo II N = 38	t*	P
V. de infusión ( $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ )	0.229 $\pm$ 0.029	0.242 $\pm$ 0.088	0.844	0.401
Conc. plasmática ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.0056 $\pm$ 0.006	0.0060 $\pm$ 0.0068	1.101	0.274

\* t de Student para las variables continuas

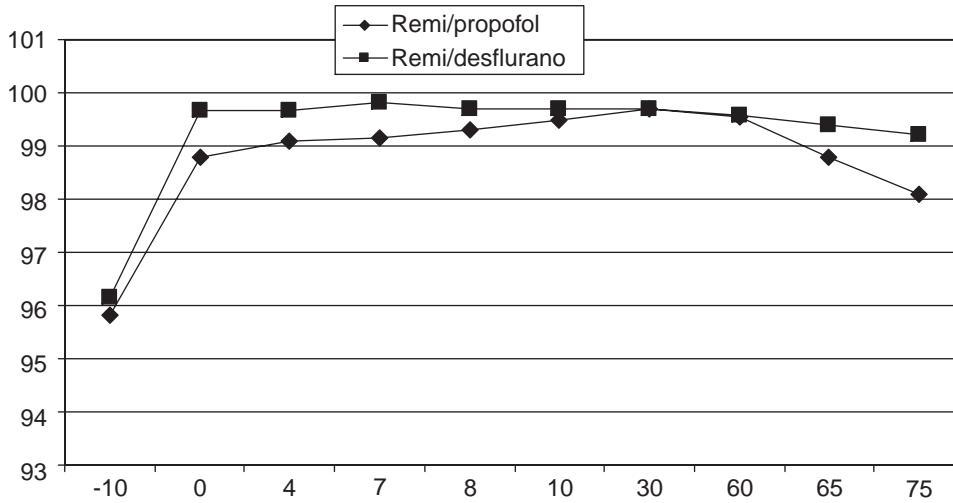
nocivo durante el período de mayor estímulo quirúrgico, que no fue en el momento de la incisión quirúrgica, sino durante la exploración abdominal con separadores metálicos, evento que desencadenó la respuesta hipertensiva. Ante este hecho, es recomendable que enfrentemos este período crítico con una MAC por encima de 0.7 (4.5 vol%); dejando la posibilidad de investigar en un futuro el efecto entre dos o tres concentraciones plasmáticas de remifentanyl sobre la MAC-BAR del desflurano.

Bennet y cols. encontraron que el desflurano permite controlar la respuesta hemodinámica en 2 minutos, en comparación con 6 minutos con isoflurano ( $p \leq 0.011$ )<sup>(28)</sup>. Avramov y col. llegaron a conclusiones similares<sup>(29)</sup>. En nuestro estudio los incrementos en la concentración plasmática de remifentanyl en rangos de 6-8 ng/ml o de 0.7-0.9 MAC de desflurano, atenuaron rápidamente la respuesta hiperdinámica en la fase de mayor estímulo quirúrgico. Con estos resultados es posible establecer una estrategia preventiva durante el uso del esquema anestésico desflurano/remifentanyl para enfrentar el período de mayor estímulo quirúrgico y preservar una buena estabilidad hemodinámica, aumentando las concentraciones plasmáticas de remifentanyl, desflurano, o de ambos 2 minutos antes de la apertura del peritoneo y disminuirlas momentos antes del cierre del mismo.

En diferentes estudios se han encontrado aumentos de la saturación de oxígeno a partir de los valores iniciales. En ambos grupos de nuestro estudio no hubo diferencias significativas en los porcentajes de incremento en la saturación de oxígeno con respecto a los valores basales previos a la inducción y durante el mantenimiento de la anestesia, y fueron similares a los reportados por otros autores<sup>(11, 15, 24)</sup>. (Figura 3)

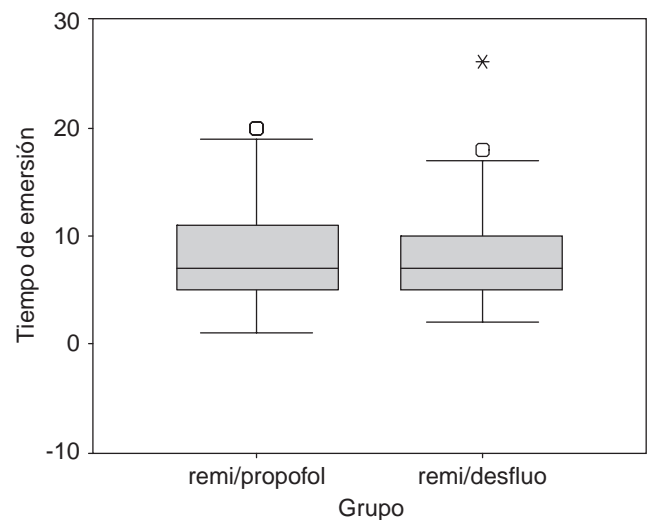
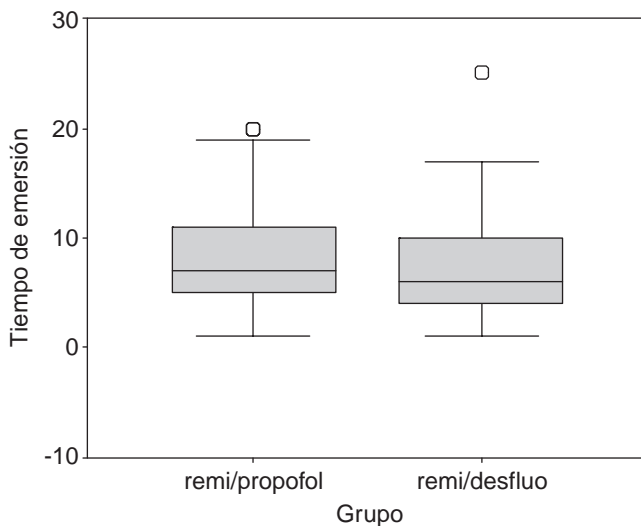
Un requisito fundamental para diseñar un régimen de administración que permita la recuperación rápida de la conciencia y al mismo tiempo ofrezca anestesia transoperatoria adecuada, es la información sobre la rapidez prevista con la que interactúan los fármacos intravenosos en el sitio efector (biofase). El parámetro farmacocinético que refleja los efectos de distribución y metabolismo combinados en la biotransformación (eliminación) del medicamento es la vida media sensible al contexto.<sup>4</sup> Es particularmente importante conocer la vida media sensible al contexto de los fármacos intravenosos más utilizados hoy en día: fentanyl, remifentanyl y propofol; así como del hipnótico inhalado más moderno, el desflurano. La vida media sensible al contexto no describe de manera directa el tiempo necesario para que el paciente recupere la conciencia después de la anestesia, sino simplemente estima el lapso necesario para que la concentración plasmática disminuya a la mitad. Aún más, refleja la disminución del nivel del fármaco en el plasma, en tanto que la recuperación de la conciencia después de la anestesia está en función de la disminución de la concentración en el sitio efector (biofase).

En los tiempos de emersión promedio entre los dos grupos de estudio no encontramos diferencia significativa. Los sujetos requirieron medianas de 7 minutos (5-10) y 6 minutos (4-8) para el grupo I y II, respectivamente ( $p = 0.17$ ). Tampoco hubo diferencia significativa a la respuesta promedio a preguntas a simples cuestionamientos que requirieron medianas de 8 minutos (5-10) y 7 (5-8) minutos para el grupo I y II, respectivamente ( $p = 0.61$ ), (Figuras 4 y 5). Si bien estadísticamente no hubo diferencia significativa entre los dos grupos en estudio, clínicamente sí las



En la figura 3 se muestran los cambios de saturación de oxígeno en los grupos de TIVA y anestesia general balanceada expresada en porcentajes en los diferentes tiempos del mantenimiento de la anestesia. En ella observamos incremento de la saturación de oxígeno en los dos grupos en estudio con respecto a los valores basales desde la inducción de la anestesia y durante el resto del mantenimiento de la anestesia. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en ambos grupos.

**Figura 3.** Saturación de oxígeno en los grupos de TIVA y anestesia general balanceada expresada en porcentajes en los diferentes tiempos del mantenimiento de la anestesia.



Los tiempos promedio de apertura ocular en ambos grupos se muestran en la figura 4. Aunque clínicamente percibimos tiempos de emersión más breves en el grupo de remifentanyl/desflurano, estadísticamente no hubo diferencia significativa entre los dos grupos.

**Figura 4.** Comparación del tiempo de emersión en el grupo de TIVA y anestesia general balanceada.

notamos. Percibimos un despertar más rápido, mayor claridad mental y mejor orientados a los pacientes del grupo desflurano/remifentanyl. Los pacientes que recibieron desflurano/remifentanyl generalmente fueron capaces de pasarse de la mesa de operaciones a la camilla sin ayuda, en cambio los que recibieron propofol/remifentanyl tuvieron que ser ayudados. La recuperación después de la anestesia

En la figura 5 se muestran los tiempos promedio en que los pacientes responden a preguntas simples en los dos grupos de estudio.

**Figura 5.** Comparación del tiempo de respuesta verbal entre el grupo de TIVA y de anestesia balanceada con desflurano.

con propofol ha sido comparada con la recuperación de la anestesia con desflurano en diversas combinaciones. En el estudio de Wilhelm y cols. de pacientes con procedimientos laparoscópicos para cirugía ginecológica, este investigador encontró que los tiempos de apertura ocular, de extubación y de orientación fueron más cortos después de la anestesia con desflurano/remifentanyl que después de la anestesia con propofol/remifentanyl<sup>(14)</sup>. En otro estudio realizado en ancianos, Juvin y cols. observaron que la re-



cuperación de la anestesia con desflurano fue más rápida que con propofol, administrados con óxido nitroso. Los pacientes que recibieron desflurano estaban orientados en 11 minutos y los que recibieron propofol en 18 minutos<sup>(15)</sup>. En nuestro estudio aunque no hubo diferencia significativa en los tiempos de emersión y de recuperación, éstos fueron más cortos que los tiempos reportados en otros estudios. Este hecho puede deberse a la secuencia particular para discontinuar el propofol antes del remifentanyl, y que se haya mantenido hasta el final de la intervención la combinación de desflurano/remifentanyl.

Las velocidades de perfusión de remifentanyl encontradas en nuestro estudio fueron muy similares en ambos grupos ( $p = 0.401$ ). Tampoco hubo diferencia significativa en el promedio de las concentraciones plasmáticas de remifentanyl ( $p = 0.274$ ), tal y como puede apreciarse en los cuadros III y IV. Estos resultados concuerdan con las velocidades de perfusión y concentraciones plasmáticas de remifentanyl

reportadas por otros investigadores<sup>(10,11,14,25,27)</sup>. En el caso del propofol utilizamos una concentración plasmática inicial de 5 µg/ml y la mantuvimos hasta 5 minutos antes del término de la intervención. El desflurano lo mantuvimos a una concentración alveolar mínima de 0.5 MAC (3 vol%). Y el remifentanyl lo utilizamos a una concentración plasmática inicial de 6 ng/ml y regulamos su titulación de acuerdo a la respuesta durante la fase de mayor estímulo quirúrgico e incrementamos o disminuimos la concentración plasmática del remifentanyl en rangos de 6-8 ng/ml en un esquema de anestesia basado en la analgesia, ajustando las concentraciones plasmáticas de desflurano, propofol y remifentanyl, en aquellos casos en que hubo respuesta hiperdinámica de difícil control.

En resumen, concluimos que el comportamiento hemodinámico transoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor fue muy similar con ambos esquemas anestésicos con una recuperación rápida y predecible.

## REFERENCIAS

1. Beers R, Camporesi E. Remifentanyl update: clinical science and utility. *CNS Drugs* 2004;18:1085-104.
2. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, Shaw DL, Peng AW, Jamerson BD. Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995;81:619-623.
3. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:881-892.
4. Glass PSA, Hardman D, Kamiyana Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra short-acting opioid, remifentanyl (G187084B). *Anesth Analg* 1993;77:1031-1040.
5. Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Bertaccini E, Park S, Shafer S. Non-steady state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2002;97:1350-1362.
6. Hall AP, Thompson JP, Leslie NA, Fox AJ, Kumar N, Rowbotham DJ. Comparison of different doses of remifentanyl on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2000;84:100-102.
7. Maguire AM, Kumar N, Parker JL, Rowbotham DJ, Thompson JP. Comparison of effects of remifentanyl and alfentanyl on cardiovascular response to tracheal intubation in hypertensive patients. *Br J Anaesth* 2001;80:90-93.
8. Habib AS, Parker JL, Maguire AM, Rowbotham DJ, Thompson JP. Effects of remifentanyl and alfentanyl on the cardiovascular responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation in elderly. *Br J Anaesth* 2002;88:430-433.
9. Song D, Whitten CW, White P. Use of remifentanyl during anesthetic induction: A comparison with fentanyl in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 1999;88:734-736.
10. Kapila A, Lang E, Glass P, et al. MAC reduction of isoflurane by remifentanyl. *Anesthesiology* 1994;81:A378.
11. Reyes JA, Linares B, Giles M, Márquez JA. Efectividad del remifentanyl en el control hemodinámico de pacientes bajo anestesia general balanceada. *Gaceta Médica del Hospital Regional de León* 2005;2:2-3.
12. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BF. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision- MAC-BAR. *Anesthesiology* 1981;54:390-398.
13. Daniel M, Weiskopf RB, Noorani M, Eger EI, II. Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by desflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 1998;88:43-49.
14. Wilhelm W, Berg K, Langhammer A, Bauer C, Biedler A, Larsen R. Remifentanyl in gynecologic laparoscopy. A comparison of consciousness and circulatory effects of a combination with desflurane and propofol. *Anesthesiol Intensivmed Notfallwund Schmerzther* 1998;33:552-556.
15. Juvén P, Servin F, Giraud O, Desmots JM. Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane or propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1997;85:647-651.
16. Golembiewski J, Chennin E, Chopra T. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:1247-1262.
17. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, Simonnet G, Chauvin M. Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002; 95:103-108.
18. Pasero C, McCaffery M. ketamine Low doses may provide relief for some painful conditions. *AJN* 2005;105:4.
19. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;102:211-20.
20. Plante GE. Vascular response to stress in health and disease. *Metabolism* 2002;51:25-30.
21. Mangano DT, Siciliano D, Holleberg M. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiology* 1992;76:342-353.
22. Albrecht S, Schuttler J, Yarmusch J. Postoperative pain management after intraoperative remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89:S40-5.
23. Yarmusch J. A comparison of remifentanyl and morphine sulphate for acute postoperative analgesia after total intravenous anaesthesia with remifentanyl and propofol. *Anesthesiology* 1997;90:87-91.
24. Sneyd JR, Andrews CJH, Tsubokawa T. Comparison of propofol/remifentanyl and sevoflurane/remifentanyl for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery. *Br J Anaesth* 2005;94:778-773.
25. Schuttler J, Albrecht S, Breivik H, et al. A comparison of remifentanyl and alfentanyl in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997;52:In press.

26. Phillip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, Maurer W, Angel JJ, Kallar SK, Skinner EP, Jamerson BD. Remifentanyl compared with alfentanyl for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The remifentanyl/alfentanyl Outpatient TIVA Group. *Anesth Analg* 1997;84:515-521.
27. Mertens M, Olofsen E, Engbers F, Burn A, Bovill J, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner. *Anesthesiology* 2003;99:347-359.
28. Bennet JA, Mahadeviah A, Stewart J, Lingaraju N, Keykhah MM. Desflurane controls the hemodynamic response to surgical stimulation more rapidly than isoflurane. *J Clin Anesth* 1995;7:288-291.
29. Avramov MN, Griffin JD, White PF. The effect of fresh gas flow and anesthetic technique on the ability to control acute hemodynamic responses during surgery. *Anesth Analg* 1998;87:666-670.

