



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
SISTEMA DE POSGRADO  
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TRABAJO DE INVESTIGACION PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN**

**TEMA:**

**“ESTABLECER LA EFECTIVIDAD DE LA ANESTESIA GENERAL  
BALANCEADA CON EL USO DE REMIFENTANILO EN EL PACIENTE  
PEDIÁTRICO SOMETIDO A CIRUGÍA ABDOMINAL EN EL HOSPITAL  
DE NIÑOS 'DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE”**

**AUTOR:**

**DR. JUAN LARROSA ARBELAEZ**

**DIRECTOR:**

**DRA. PATRICIA LARA FLORES**

**GUAYAQUIL – ECUADOR**

**2015**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por el Dr. Juan Larrosa Arbelaez, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en Anestesiología y Reanimación.

Guayaquil, a los..... días del mes de....., año 2015.

**DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:**

---

Dra. Patricia Lara Flores

**DIRECTOR DEL PROGRAMA:**

---

Nombres y apellidos completos

**REVISOR:**

---

Nombres y apellidos completos



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD:**

**YO, JUAN ALBERTO LARROSA ARBELAEZ**

**DECLARO QUE:**

El Trabajo de Investigación *“Establecer la efectividad de la anestesia general balanceada con el uso de remifentanilo en el paciente pediátrico sometido a cirugía abdominal en el Hospital de Niños ‘Dr. Roberto Gilbert Elizalde’”* previo a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, a los..... días del mes de....., año 2015.

**EL AUTOR:**

---

Dr. Juan Larrosa Arbelaez



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**AUTORIZACIÓN:**

**YO, JUAN LARROSA ARBELAEZ**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de investigación de Especialización titulado: *“Establecer la efectividad de la anestesia general balanceada con el uso de remifentanilo en el paciente pediátrico sometido a cirugía abdominal en el Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”*, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los..... días del mes de....., año 2015.

**EL AUTOR:**

---

Dr. Juan Larrosa Arbelaez

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por darme fuerzas y levantarme cada día, iluminandome para culminar este trabajo de investigación.

## **DEDICATORIA**

Dedico a mi madre y familia por todo su apoyo incondicional.

A la Dra Patricia Lara Flores por su orientación y ayuda en la culminación del presente trabajo investigativo.

## RESUMEN

**Antecedentes:** El remifentanilo es un potente opioide sintético, perteneciente a la familia de las anilidopiperidinas, las cuales tienen características farmacológicas notables, que lo hacen idóneo para su utilización como parte de una técnica anestésica balanceada. Es así que se decidió realizar el presente estudio. **Objetivo:** Establecer la efectividad de la anestesia general balanceada con el uso de remifentanilo en el paciente pediátrico sometido a cirugía abdominal en el Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” de Guayaquil, durante el segundo semestre del año 2014. **Materiales y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal con 80 pacientes en edad pediátrica a los que se les realizó cirugía abdominal en el Hospital del Niño “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” en el segundo semestre de 2014. Los resultados se expresaron utilizando valores numéricos y porcentajes, calculándose la media y la desviación estándar en el caso de las variables cuantitativas. **Resultados:** La mayor cantidad de pacientes estudiados fueron del sexo masculino y en edades comprendidas entre 10 y 12 años. La cirugía de emergencia fue la que más se presentó (83,75%), con la apendicitis aguda como entidad quirúrgica mayormente diagnosticada (65%). **Conclusiones:** La mayoría de los pacientes necesitaron entre 5 y 10 minutos de recuperación anestésica. De forma general existió una baja incidencia de efectos adversos, y entre los que aparecieron, las náuseas fueron las que predominaron, lo que ayudó a garantizar una estadía hospitalaria entre 1 y 3 días en la mayoría de los casos.

**Palabras Clave:** ANESTESIA BALANCEADA, ANESTÉSICOS GENERALES, ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS, ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN.

## ABSTRACT

**Background:** Remifentanyl is a potent synthetic opioid, belonging to the family of anilidopiperidines, which have remarkable pharmacological properties which make it ideal for use as part of a balanced anesthetic technique. So it was decided to conduct this study. **Objective:** To establish the effectiveness of the balanced general anesthesia with the use of remifentanyl in pediatric patients undergoing abdominal surgery at Children's Hospital "Roberto Gilbert Elizalde, MD" of Guayaquil, in the second half of 2014. **Materials and methods:** It was made an observational, descriptive, cross-sectional study with 80 patients in pediatric age who underwent abdominal surgery at the Children's Hospital "Roberto Gilbert Elizalde, MD" in the second half of 2014. The results were expressed using numerical values and percentages, calculating the mean and standard deviation in the case of quantitative variables. **Results:** Most patients studied were male and aged between 10 and 12 years. Emergency surgery was the most widely presented (83.75%) with acute appendicitis mostly diagnosed as surgical disease (65%). **Conclusions:** Most patients required between 5 and 10 minutes of anesthetic recovery. In general there was a low incidence of adverse effects, and among those who appeared, nausea were predominant, which helped to ensure 1 to 3 days of hospital stay in most cases.

**Keywords:** BALANCED ANESTHESIA, ANESTHETICS GENERAL, ANESTHETICS INTRAVENOUS, ANESTHETICS INHALATION.



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS .....	I
DEDICATORIA.....	II
RESUMEN .....	III
ABSTRACT .....	IV
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	V
ÍNDICE DE TABLAS .....	VI
ÍNDICE DE ANEXOS .....	VII
INTRODUCCIÓN .....	1
1 EL PROBLEMA .....	4
1.1 IDENTIFICACIÓN, VALORACIÓN Y PLANTEAMIENTO .....	4
1.2 FORMULACIÓN.....	4
2 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	6
2.1 GENERAL.....	6
2.2 ESPECÍFICOS .....	6
3 MARCO TEÓRICO.....	7
3.1 MARCO REFERENCIAL .....	7
3.2 MARCO TEÓRICO .....	8
3.2.1 Estrés quirúrgico .....	8
3.2.2 Anestesia .....	10
3.2.3 Remifentanilo .....	22
3.3 MARCO CONCEPTUAL.....	25
4 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.....	26
5 MÉTODOS .....	27
5.1 JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL MÉTODO .....	27
5.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	27
5.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio .....	27
5.2.2 Procedimiento de recolección de la información .....	28
5.2.3 Técnicas de análisis estadístico .....	28
5.3 VARIABLES .....	29
5.3.1 Operacionalización de variables .....	29
6 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS .....	32
7 DISCUSIÓN .....	46
8 CONCLUSIONES.....	50
9 VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN .....	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	52
ANEXOS.....	58

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: .....	32
TABLA 2 .....	34
TABLA 3 .....	36
TABLA 4 .....	38
TABLA 5 .....	40
TABLA 6 .....	42
TABLA 7 .....	44

## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: .....	.58
ANEXO 2: .....	.59
ANEXO 3: .....	.60

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances en el estudio de la fisiopatología del dolor perioperatorio, y de la aparición de nuevos fármacos y técnicas analgésicas, el control del mismo aún sigue siendo inapropiado. Alrededor de la mitad de los pacientes que son sometidos a intervenciones quirúrgicas, presentan dolor intenso durante el proceder (Cunha Leal, Kimiko Sakata, Salomão, Jun Sadatsune & Machado Issy, 2013).

La anestesia pediátrica a nivel histórico ha sido básicamente inhalatoria. Con la llegada de los anestésicos intravenosos, sus efectos requieren de un mayor interés por la complejidad de sus interacciones farmacocinéticas que pueden llegar a interferir en la hemodinamia, haciéndola más o menos previsible, dependiendo de las características del grupo etario.

El procedimiento anestésico comprende la aplicación de medicamentos con acciones farmacológicas específicas, encaminados a lograr el control de una respuesta sistémica ante varios estímulos nocivos. Existen diversos medicamentos y técnicas anestésicas que han sido estudiadas para determinar la modulación de dicha respuesta, así como para evaluar la liberación de catecolaminas ante los mencionados estímulos. Los fármacos opioides son altamente eficaces en cuanto a la prevención de dicho tipo de respuestas, y son empleados lo mismo en anestesia balanceada que en la anestesia general endovenosa. El mecanismo principal por el cuál se logra analgesia a través de los fármacos opioides es la activación existente de los receptores N-metil-D-aspartato (Cunha Leal, Kimiko Sakata, Salomão, Jun Sadatsune & Machado Issy, 2013).

Varios fármacos opioides, como el remifentanilo, desempeñan un importante rol en la regulación de las variables hemodinámicas como respuesta a la intubación endotraqueal. El remifentanilo es un potente opioide sintético, perteneciente a la familia de las anilidopiperidinas, las cuales tienen características farmacológicas notables, que lo hacen idóneo para el proceso de intubación endotraqueal, fundamentalmente por su inicio y finalización de su acción de forma rápida cuando es usado en infusión continua. No obstante, cuando se usan infusiones manuales, es usual la sobre o infradosificación del fármaco, lo cual hace que aumente el riesgo de efectos colaterales (Muñoz et al., 2015).

El remifentanilo se comenzó a utilizar una vez que la FDA aprobó su uso clínico en julio de 1996. Utilizando este medicamento por vía intravenosa, teóricamente se pueden observar ventajas sobre otros opioides por su acción ultracorta, debido a que es un potente agonista  $\mu$  que facilita una intensa analgesia gracias a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas que posee. La acción comienza de forma rápida, permitiendo un efecto más efectivo de la dosis. Sus efectos desde el punto de vista clínico desaparecen de forma rápida, sin importar al tiempo de la infusión, por lo que se evita su acumulación en el organismo (Calderón Seoane, 2014; Quirante A et al.,

2004; Cunha Leal, Kimiko Sakata, Salomão, Jun Sadatsune & Machado Issy, 2013; Blancas Gómez-Casero et al., 2006). Este metabolismo está influenciado por la acción de las esterasas plasmáticas y tisulares inespecíficas, por lo que su depuración no tiene una dependencia de la función hepática, y la sensibilidad al medicamento no se ve aumentada en pacientes con insuficiencia renal (Cunha Leal, Kimiko Sakata, Salomão, Jun Sadatsune & Machado Issy, 2013).

Existen varios estudios que comparan las reacciones adversas, la respuesta intraoperatoria, la recuperación y los costos generados al usar el remifentanilo con respecto a otros opioides, mostrando un mejor control hemodinámico intraoperatorio, así como mejorías en el tiempo de despertar y en lo referente a la depresión respiratoria durante el proceso de recuperación postanestésica (Paladino, Gelsumino & Lalin, 1998).

Las reacciones adversas del remifentanilo son parecidas a las del resto de los anestésicos opioides, donde se incluyen las náuseas, los vómitos y el prurito. Igual forma se pueden observarse depresión respiratoria, fundamentalmente si su administración es en bolo. Es por eso que actualmente cada anestesiólogo se basa en la duración del efecto, a la hora de seleccionar el fármaco a administrar (Pérez López, Rodríguez Sánchez, Tovar Cuevas & Vanegas Saavedra, 2013; Calderón Seoane, 2014; Paladino, Gelsumino & Lalin, 1998).

La literatura publicada recientemente avala su utilización como parte de una técnica anestésica balanceada. Pero debido a la ausencia de analgesia residual, se hace necesario trazarse un plan de tratamiento del dolor postquirúrgico. Una opción emprendida por algunos investigadores es la técnica de iniciar la analgesia postquirúrgica antes de que finalice el acto operatorio, o de forma alternativa, continuar administrando dosis pseudoanalgésicas de remifentanilo (Quirante A et al., 2004).

El acto quirúrgico provoca en los pacientes varios cambios desde el punto de vista endocrino, metabólico, así como autonómico, inmunológico y también hematológico. Todo esto es generado por los impulsos nerviosos aferentes, tanto los somáticos como los autonómicos, que son originados en el lugar de la lesión. De esta forma se activa una respuesta endocrina, de la misma forma que comienzan a desarrollarse las respuestas inflamatoria e inmunitaria, que son mediadas por hormonas y citocinas, conjuntamente con productos de secreción de leucocitos activados, fibroblastos y células endoteliales. Los fármacos anestésicos aplicadas durante la cirugía, interactúan con el eje endocrino e inmunológico, lo que indica que los anestésicos utilizados podrían intervenir sobre la respuesta hormonal habitual generada por el acto quirúrgico. De igual forma, la disposición de leucocitos y sus funciones inmunitarias están moduladas por la respuesta adrenal. Las evidencias encontradas mediante experimentación han sugerido que en pacientes intervenidos quirúrgicamente el control de dicha respuesta inmunológica y de sus mediadores, podrían conllevar a la disminución de los resultados de la lesión causada por la cirugía, disminuyendo así la morbimortalidad

perioperatoria (Elena et al., 2006).

Hoy, el uso de opiáceos constituye un pilar fundamental en la anestesia balanceada, entre ellos, el remifentanilo. Este fármaco permite brindar una técnica anestésica que se encuentra basada en la analgesia y en su capacidad de atenuar las respuestas neuroadrenérgicas a cualquier manifestación o estímulo quirúrgico, y que con un excelente control intraoperatorio, proporcionan una recuperación anestésica óptima y satisfactoria.

En la actualidad, la anestesia inhalatoria es preferida para la inducción y el mantenimiento de la anestesia pediátrica, pero con la llegada de nuevos fármacos introducidos en el mercado, se han motivado cambios favorables que justifican el mayor interés en la técnica anestésica balanceada.

El presente estudio se propone evaluar la efectividad del uso de remifentanilo en anestesia general balanceada en pacientes pediátricos sometidos a cirugía abdominal programada y pacientes ingresados para cirugía de emergencia en los quirófanos del Hospital del Niño “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, con el fin de valorar la estabilidad hemodinámica, el tiempo de recuperación anestésica y los posibles efectos colaterales.

## **1 EL PROBLEMA**

### **1.1 Identificación, Valoración y Planteamiento**

En los últimos tiempos se han observado grandes adelantos en la cirugía general, incluida la de edad pediátrica; y se han puesto en práctica novedosas técnicas cada vez más beneficiosas para el paciente, mejorando el control del dolor, disminuyendo la estadía hospitalaria y con menor incidencia de efectos adversos. Es así que con el objetivo de mejorar las condiciones quirúrgicas, se hace necesario un mayor control anestésico intraoperatorio y asegurar que cada paciente sea transferido a la recuperación con el mínimo de efectos adversos, tanto en lo relacionado a su hemodinamia, como en lo correspondiente al control del dolor, las náuseas y los vómitos (Ordóñez Ugalde, 2010).

Para todo este complejo del manejo anestésico, en la actualidad se precisa de la anestesia general balanceada, la cual está conformada por la inducción intravenosa en bolo de un agente inductor, y el subsiguiente mantenimiento anestésico con un agente inhalatorio y opioide. La razón por la cual esta técnica ha evolucionado satisfactoriamente es gracias a que los medicamentos intravenosos garantizan una inducción más placentera y más rápida con respecto a la inducción mediante agente inhalatorios (Ordóñez Ugalde, 2010).

A través de los años, se han empleado múltiples técnicas anestésicas balanceadas; sin embargo, la anestesia balanceada con agentes volátiles y analgésicos de tipo opioide ha mostrado perfiles de estabilidad hemodinámica y rápida recuperación. Asimismo, numerosos estudios clínicos han demostrado que la anestesia con base en remifentanilo provee una excelente estabilidad hemodinámica, y por su farmacocinética, permite ajustar fácilmente las dosis para modificar las condiciones intraoperatorias que permita una rápida y predecible salida de la anestesia (Ordóñez Ugalde, 2010).

El mantenimiento de la anestesia con un agente volátil, elimina algunos de los problemas sujetos a una secuencia de inducción con bolo de agente intravenoso. El problema es la transición entre la inducción con el agente intravenoso y el mantenimiento de la anestesia con un agente inhalatorio; si el agente intravenoso se redistribuye antes de que se introduzca una cantidad apropiada de agente inhalatorio, podría presentarse un período de anestesia superficial. El nivel insuficiente de anestesia causaría incremento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial, movimientos involuntarios e incluso recuperación de la conciencia.

### **1.2 Formulación**

En el Hospital del Niño “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” se utiliza el remifentanilo hace algunos años, el objetivo del presente trabajo es evaluar la

efectividad de la anestesia general balanceada con el uso de remifentanilo en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía abdominal. Es de amplio conocimiento que en la actualidad la anestesia inhalatoria es preferida fundamentalmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia pediátrica, pero con la llegada de nuevos fármacos introducidos en el mercado, se ha prestado mayor interés por la técnica anestésica balanceada, donde los opiáceos como el remifentanilo constituyen un pilar fundamental, pero aún no se ha difundido localmente la evaluación de los resultados concretos al aplicar la mencionada técnica anestésica. Es así que surge la siguiente interrogante como pregunta científica de la presente investigación: ¿Cuál será la efectividad de la anestesia general balanceada con el uso de remifentanilo en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía abdominal en el Hospital del Niño “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” de Guayaquil?



## **2 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS**

### **2.1 General**

Establecer la efectividad de la anestesia general balanceada con el uso de remifentanilo en el paciente pediátrico sometido a cirugía abdominal en el Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” de Guayaquil, durante el segundo semestre del año 2014.

### **2.2 Específicos**

- Determinar las características demográficas de la población en estudio.
- Identificar los aspectos relacionados con la cirugía en cuanto a diagnóstico, estado físico del paciente y tiempo quirúrgico.
- Determinar las principales reacciones adversas al utilizar el remifentanilo en la anestesia general balanceada al paciente pediátrico.

## **3 MARCO TEÓRICO**

### **3.1 Marco referencial**

El mejor conocimiento de la neurofisiología y nuevas formas de administración han permitido un uso más racional de las drogas. Por otro lado, la industria farmacéutica sigue poniendo en el mercado nuevas drogas con un perfil cinético adecuado, satisfaciendo los requerimientos de los anestesiólogos. Un ejemplo de ello es el nuevo opioide denominado remifentanilo (Paladino, Gelsumino & Lalin, 1998).

En una era en la cual el mayor porcentaje de cirugías se realiza de manera ambulatoria y en la cual se dirigen los esfuerzos hacia la reducción de costos y control en su tasa de incremento, mientras se provee una atención en salud de alta calidad, las técnicas anestésicas balanceadas con agente inhalatorio más opioide y las técnicas intravenosas totales se han convertido en procedimientos útiles y confiables, por cuanto permiten alcanzar los objetivos transoperatorios y postoperatorios trazados en el ámbito de la cirugía ambulatoria.

A través de los años, se han empleado múltiples técnicas anestésicas balanceadas; sin embargo, la anestesia balanceada con agentes volátiles y analgésicos de tipo opioide ha mostrado perfiles de estabilidad hemodinámica y rápida recuperación. Asimismo, numerosos estudios clínicos han demostrado que la anestesia con base en remifentanilo provee una excelente estabilidad hemodinámica y una supresión efectiva del estrés quirúrgico, aparte de que es bien tolerada y permite una rápida y predecible recuperación (Carvajal, Rincón & Montes, 2005).

En un número de la Revista de la Sociedad Española del Dolor se publica un estudio con PCA de remifentanilo en analgesia durante el trabajo de parto según el modelo británico; la PCA de remifentanilo presenta una amplia aceptación entre el personal implicado en el parto, ofreciéndose como primera opción junto con la analgesia epidural.

Estudios previos han sugerido que el remifentanilo mediante PCA intravenosa proporciona mejor analgesia que el óxido nitroso, fentanilo mediante PCA o meperidina intravenosa o intramuscular, y un grado de satisfacción materna con la técnica equiparable a la analgesia epidural. Un metaanálisis reciente refiere que la eficacia analgésica de remifentanilo PCA no fue superior a la analgesia epidural durante el trabajo del parto. No hay duda de que la seguridad de la PCA de remifentanilo sigue siendo una cuestión controvertida. Se ha reportado que pueden ocurrir depresión respiratoria y sedación materna durante el parto con el uso de PCA y tendencia a la acidosis en el recién nacido; por lo tanto, se requiere monitorización continua incluyendo del CO<sub>2</sub>, supervisión cuidadosa, oxígeno suplementario en las parturientas y medios para reanimación neonatal (Calderón Seoane, 2014).

La ventaja clínica del fármaco en anestesia reside en su rápido aclaramiento, y por tanto, en la finalización extremadamente rápida de su efecto. La diversidad de artículos publicados en los últimos años demuestra que puede utilizarse como parte de una técnica anestésica balanceada (Quirante et al., 2004).

En la última década, el masivo empleo del potente opiáceo remifentanilo en anestesia ha desencadenado múltiples revisiones y editoriales en los que se resalta la fortaleza del perfil de este medicamento para el control del dolor relacionado con el trabajo de parto; no obstante, debido a su bajo poder epidemiológico no se había podido estructurar recomendación alguna. A partir de 2008, con la publicación de Volmanen et al., se inició una etapa experimental en la que se pretendió evaluar la eficacia del remifentanilo (González Cárdenas et al., 2014).

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 remifentanilo y fentanilo. Comparado con el fentanilo, como suplemento de la anestesia general, el remifentanilo ha mostrado mejorar el control hemodinámico intraoperatorio, el tiempo de despertar y la incidencia de depresión respiratoria durante la recuperación postanestésica (Pérez López, Rodríguez Sánchez, Tovar Cuevas & Vanegas Saavedra, 2013).

En 2002 se llevó a cabo un estudio clínico para valorar el control de la respuesta hemodinámica ante un estímulo quirúrgico sevoflurano o con remifentanilo. Estos fármacos se usaron para evaluar los posibles efectos de dichos anestésicos sobre el reflejo simpático asociado a la nocicepción durante la anestesia. Se observó en este estudio un 15% de elevación de los valores de PAM como respuesta clínicamente significativa para tomar medidas de corrección (Pérez López et al., 2013).

### **3.2 Marco teórico**

#### **3.2.1 Estrés quirúrgico**

Antes del descubrimiento y desarrollo de la anestesia, los procedimientos quirúrgicos tenían que ser necesariamente de muy corta duración. Las operaciones que se excedían más de veinte minutos terminaban, casi con total seguridad, en el fallecimiento del paciente, debido al estrés asociado de los estímulos dolorosos tan intensos que provocarían el colapso de las reservas del paciente y la muerte. Con el descubrimiento en 1846 de la anestesia general, se pudo llevar a cabo el primer procedimiento quirúrgico mayor abdominal. En 1881, T. Billroth realizó la primera gastrectomía a un paciente anestesiado con cloroformo. A comienzos del siglo XX, el cirujano jefe de la Clínica Cleveland en EEUU, G.W. Crile, planteó la idea de que la reducción del estrés quirúrgico pudiera tener un efecto beneficioso sobre la recuperación de los pacientes. Este cirujano infiltraba los tejidos de los pacientes con procaína antes de realizar la incisión y los mantenía anestesiados suministrando óxido nitroso conjuntamente con oxígeno. Los

resultados obtenidos en sus experimentos quedaron recogidos en su libro “Anoci-Association”, que fue publicado en 1914. Con posterioridad, H. Cushing intentó mejorar el curso postquirúrgico de los pacientes realizando bloqueos anestésicos regionales en momentos antes de la inducción anestésica que realizaba con éter. Asimismo, este neurocirujano fue el pionero en introducir el control de la tensión arterial durante el período perioperatorio.

En 1981, M. Roizen detectó que, incluso con concentraciones que prevenían el movimiento durante la anestesia general, no se evitaba el estímulo de la actividad simpática como respuesta ante la incisión quirúrgica. Por su parte, la inestabilidad hemodinámica no generó mayor interés hasta iniciarse los procedimientos en pacientes con cardiopatía isquémica.

En el transcurso de los últimos 40 años, múltiples investigaciones científicas han tratado de determinar los marcadores de estrés durante y después de la intervención quirúrgica. En pacientes anestesiados con agentes inhalatorios durante la cirugía mayor, con o sin opioides, aumentan los niveles hormonales de tipo catabólicos en el período postquirúrgico. En este sentido se han apreciado elevaciones considerables de catecolaminas, hormona adrenocorticotropa, cortisol, ADH, y hormona de crecimiento (Estíbaliz Alsina, 2013).

### **3.2.1.1 Respuesta fisiológica al estrés**

El cuerpo humano, en múltiples situaciones, es capaz de adaptarse a condiciones de estrés mediante mecanismos complejos garantizando la identificación, respuesta y neutralización de los procesos, tanto los internos (infección), como los externos (temperaturas extremas), que provocan una alteración o una amenaza a la homeostasis. La respuesta al estrés es la que ocurre de forma integrada entre los sistemas inmunológicos, del comportamiento, metabólicos y hemodinámicos, garantizando una readaptación del huésped a la agresión. Dicha respuesta se produce con el objetivo de frenar la lesión, de propiciar la reparación tisular y de favorecer la supervivencia del individuo. No obstante, aunque esta respuesta ha sido valorada como beneficiosa, como otros mecanismos de defensa, actualmente su valor es incierto. Una excesiva respuesta al estrés podría repercutir en una mala evolución postquirúrgica de los pacientes y resultar en alteraciones en la cicatrización, en una mayor probabilidad a las infecciones, en la incidencia de fracaso multiórganos e incluso en la proliferación tumoral.

Muchos son los factores que influyen en la respuesta los estímulos quirúrgicos: psicológicos (como miedo, angustia o ansiedad); los nerviosos aferentes (como el dolor); las técnicas empleadas para la anestesia; el tipo de agresión quirúrgica (en el caso de la cirugía poco invasiva o la cirugía mayor); la comorbilidad (como la acidosis, la hemorragia, la hipotermia o las infecciones) (Estíbaliz Alsina, 2013; Olvera Romo, 2010).

Como ya es conocido, la incisión quirúrgica es un desencadenante de

importantes cambios en la respuesta inflamatoria y en el sistema simpático, lo que provoca un primer nivel de sensibilización periférica, la cual amplifica la transmisión de los estímulos al mantenerse en el tiempo, hasta determinar el segundo nivel de sensibilización central. Este proceso provoca un aumento en la actividad neuroendocrina al producir una hiperactividad en varios sistemas y órganos, así como el aumento del consumo de oxígeno y de la liberación de catecolaminas. Así mismo se producen complicaciones cardiovasculares, endocrinometabólicas, pulmonares, inmunológicas, gastrointestinales y psicológicas (Freza Domínguez, González Ortiz, Guerra Morales & Lagarda Cuevas, 2012; Olvera Romo, 2010).

Se han registrado varios cambios desde el punto de vista clínicos que traducen la insuficiencia de anestesia durante el acto quirúrgico, detectándose con frecuencia movimientos musculares, modificaciones de la hemodinamia, variaciones en el estado de conciencia, y en ocasiones estos no son detectados o se enmascaran debido a la interacción de los fármacos anestésicos y de muchas otras drogas empleadas en el proceso anestésico-quirúrgico. El electroencefalograma y el índice bispectral son algunos de los métodos electrofisiológicos que se pueden utilizar para evaluar el estado anestésico en los pacientes. Además se utilizan las respuestas a los potenciales auditivos evocados, como métodos de evaluación de la respuesta evocada del tallo cerebral (Olvera Romo, 2010).

### **3.2.2 Anestesia**

Enunciar el concepto de anestesia general pudiera parecer, a primera vista, una tarea menos compleja de lo que realmente es. De forma general, se puede definir como una depresión global y reversible de las funciones del sistema nervioso central, la cual ocasiona una pérdida de la percepción ante los estímulos externos y de las reacciones a los mismos.

En el año 1987, *C. Prys-Roberts* escribió un editorial en *Anaesthesia*, contribuyendo de forma decisiva a definir la anestesia y sus componentes.

La anestesia general es la sumatoria de algunos factores como la hipnosis, la amnesia, la relajación neuromuscular, la analgesia y la supresión de la actividad refleja autonómica.

*Kissin* y colaboradores, en 1993, ampliaron y retocaron el concepto de anestesia. Se definieron los principales elementos que la componen: inconsciencia, amnesia, analgesia, disminución de la ansiedad y supresión de las respuestas motoras, hormonales y cardiovasculares ante el estímulo quirúrgico.

Hace miles de años el hombre ya había realizado experimentaciones con varias sustancias con efectos hipnóticos, narcóticos y analgésicos, como es el caso de los opiáceos, el beleño y la mandrágora; de igual forma, también se ensayó la técnica de proporcionarle un golpe contundente al paciente en la cabeza para operarlo aprovechando el estado de aturdimiento producido por

el potente impacto. También hubo de recurrirse a los efectos logrados por la ingesta de abundante alcohol etílico con el objetivo de atenuar la intensidad del dolor en aquellos pacientes sometidos a algún procedimiento quirúrgico. No obstante, ninguna sustancia o método demostró la suficiente eficacia para controlar el dolor, por lo que los pacientes se movían durante el procedimiento quirúrgico principalmente, tanto que el cirujano tenía, por obligación, que realizar lo más rápido posible la cirugía, sujetando fuertemente al paciente para evitar los movimientos, ya fuera atándolo o sometiéndolo con la ayuda de varios asistentes, por lo que las operaciones se convertían en un proceder sumamente sangriento y temido, debido también a la elevada mortalidad secundaria a la hemorragia o a los procesos sépticos postquirúrgicos, de forma que se han podido determinar tres elementos que impedían el desarrollo de la cirugía como ciencia: El dolor, la hemorragia y la infección (Moreno-Guzmán, 2012).

La evolución de la cirugía moderna ha sido influenciada, tanto por la falta de comprensión de los procesos patológicos, anatomía y asepsia quirúrgica, como también por la ausencia de técnicas anestésicas seguras y confiables. La anestesia por inhalación fue el primer salto en la evolución de las técnicas anestésicas, seguida por la anestesia local y regional, y en última instancia, la anestesia intravenosa (Herrera, 2003).

### **3.2.2.1 Anestesia general**

Los principios de la anestesia total intravenosa datan de 1628, cuando William Harvey describió la circulación sanguínea: “yo he contado como descubrí la verdadera función del músculo cardíaco, órgano motor de la circulación de la sangre”. Era el inicio de una etapa en la que se podrían modificar las condiciones fisiológicas y anatómicas del individuo con un trauma mínimo. Doscientos años después Alexander Wood, con el invento de la aguja y la jeringa, administró morfina intravenosa para aliviar el dolor de su esposa, quien padecía un cáncer incurable. Y, en 1874, Pirre Cyprien Ore administró por primera vez hidrato de cloral intravenoso para facilitar los procedimientos quirúrgicos (Herrera, 2003; Tafur & Lema, 2010).

La anestesia intravenosa siguió a la invención de la jeringa que realizó Alexander Wood en 1855. Pero, realmente fue en 1903 con la sintetización de los primeros barbitúricos por Fischer y Von Mering cuando se combinan las primeras técnicas anestésicas, haciéndose popular como inducción en 1927.

Harold Griffith y Enid Johson, con el uso del curare en 1942, establecieron un avance sorprendente en la anestesia. Esto facilitó, de forma considerable, la intubación endotraqueal y proporciona una mejor relajación abdominal para el acto quirúrgico. Por primera vez se pudieron realizar cirugías en pacientes sin la administración de grandes dosis de anestésicos para la relajación muscular (Herrera, 2003).

La anestesia intravenosa se hizo popular al surgir el tiopental sódico en 1934. En 1943, Halford describió cómo el uso del pentotal conjuntamente con la

morfina fue una técnica anestésica utilizada en la segunda guerra mundial. Pero este avance en la anestesia fue marcado con tragedias, al desconocer su farmacocinética.

A partir de 1957 existió un impulso en la evolución y desarrollo de fármacos con inicio y fin de acción rápidos; fue así que surgieron el propofol (1980) y el remifentanilo (1993).

Con estos fármacos en el ámbito anestésico, se comenzó la transición de un método de administración farmacéutica hacia uno de administración farmacocinética. En 1981, Schwilden fue el primero en iniciar el uso de las infusiones controladas por computador, que son los llamados sistemas TCI (*target controlled infusion*), que han evolucionado hasta convertirse en lo que se conoce en la actualidad como “diprinfusor”.

En 1989 se crearon herramientas como los potenciales evocados, que conjuntamente con el BIS (Bispectral Index) creado en el año 1990, se inició la conceptualización de la administración de medicamentos, basado en los principios farmacodinámicos, y no sólo en sus principios farmacocinéticos, conceptos que han hecho de la anestesia total intravenosa una técnica costo-eficiente y segura (Tafur & Lema, 2010).

### **3.2.2.2 Anestésicos inhalatorios**

En 1772 fue descubierto el óxido nitroso por Joseph Priestley, sin embargo solo fue utilizado como “gas hilarante”, debido al estado de euforia que producía en quienes lo inhalaban. En los inicios del siglo XIX, fue Humphry Davy el que observó un incremento en el umbral de los pacientes para sentir dolor, producido al administrarles el óxido nitroso, siendo realmente el primero en proponer su utilización en cirugía, pero esta iniciativa no obtuvo respuestas.

A principio del siglo XIX, específicamente en 1824, Henry Hill Hickman probó en animales un método consistente en la inducción de un estado de “animación suspendida” secundaria a la asfixia por inhalar el dióxido de carbono, y según él, esto le permitió hacer intervenciones quirúrgicas en animales sin causarles dolor. En su momento trató de convencer a la comunidad científica de llevar a cabo su aplicación en seres humanos, pero no pudo lograr persuadir a nadie de sus intenciones.

En 1831 ya se conocían tres agentes anestésicos inhalados (óxido nitroso, éter y cloroformo), no obstante, ninguno se había aplicado en medicina y cirugía para paliar y controlar el dolor. Crawford Williamson Long fue el primero en aplicar el éter sulfúrico con fines quirúrgicos el 30 de marzo de 1842, en la ciudad de Jefferson, en el condado de Jackson, Georgia-Estados Unidos, pero no hizo públicas sus observaciones, sino hasta algunos años después.

Hacia 1844, Horace Wells, un odontólogo de Connecticut, se extrajo él mismo un diente sin dolor previa inhalación del óxido nitroso, pero tiempo más

tarde, en la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, hizo una demostración pública en la clase del doctor John Collins Warren, la cual terminó en un inexplicable y estrepitoso fracaso, ya que el paciente, a pesar de haber inhalado el óxido nitroso, comenzó a gritar del dolor y Wells fue abucheado por la multitud presente en la demostración (Moreno-Guzmán, 2012).

El punto de partida en el desarrollo de la anestesiología como especialidad fue la demostración pública de la anestesia con éter llevada a cabo por William T.G. Morton el 16 de octubre de 1846, en el Massachusetts General Hospital, EEUU. Sólo 10 años después de esta demostración, se había generalizado el uso del éter, del cloroformo y del óxido nitroso en todo el mundo (Moreno-Guzmán, 2012; Estíbaliz Alsina, 2013).

La existencia de estos medicamentos con una estructura química distinta, que provocaban un estado anestésico similar, llevó a *Claude Bernard*, en 1875, a pensar que el estado de anestesia general podía derivar de un mecanismo de acción común.

El momento para la investigación en anestesia, lo tuvo la formulación de la teoría de Meyer-Overton acerca de los mecanismos de acción de los anestésicos, expuesta a finales del siglo XIX. En 1899, Meyer enunció que *“Todas las sustancias químicas indiferentes que son solubles en lípidos son anestésicos (...) y su potencia relativa como anestésicos va a depender de su afinidad y del coeficiente de partición lípido/agua”*. Overton llegó a una conclusión similar, aunque trabajando de forma independiente. Esta deducción, conocida como Teoría de Meyer-Overton, suponía que la bicapa lipídica de la membrana era el posible sitio de acción de los anestésicos generales. Dicha teoría básica de la anestesia imperó durante el siglo XIX.

A partir de la década de los ochenta, del pasado siglo, la investigación básica experimental ha realizado determinantes avances relacionados con el conocimiento de los sitios de acción desde el punto de vista macroscópico de los anestésicos inhalatorios y, en la actualidad, se tiene un conocimiento más exacto de los mismos.

La Teoría de Meyer-Overton y la teoría de acción unitaria en la membrana lipídica, en la actualidad no son aceptadas, por motivo de las excepciones que han sido identificadas en su aplicación. Tal es el caso de los esteroisómeros del mismo fármaco anestésico, que pueden tener distintas acciones y no todas son alteraciones en la membrana lipídica celular, pero tienen un efecto anestésico (por ejemplo, ante cualquier aumento de temperatura, aumentaría su efecto anestésico).

También, esta teoría ignora el llamado efecto *cut-off*. Atendiendo a este efecto, la longitud de la cadena hidrocarbonada está en relación con la lipofilidad hasta que, por encima de cierta longitud de dicha cadena, desaparecen las propiedades anestésicas.



Tiempo después se ha demostrado la inhibición no competitiva de la enzima soluble luciferasa por los anestésicos inhalatorios, lo cual ha confirmado la interacción directa de los fármacos en la función de las proteínas no asociadas a lípidos.

En los momentos actuales ya se conoce que los diferentes componentes del estado anestésico son producidos mediante la acción de los medicamentos en distintos lugares anatómicos del sistema nervioso central. La inconciencia y la amnesia son producidas por un efecto cerebral, pero la inmovilidad como respuesta a los estímulos nociceptivos, está influenciada por la actividad de los anestésicos inhalatorios sobre la médula espinal. De igual forma, un fármaco podría propiciar distintos elementos de la anestesia a través de su efecto sobre distintas dianas moleculares.

Estudios realizados por Antognini y Rampil han demostrado que cuando ocurre la inmovilidad en respuesta a la incisión quirúrgica es por la acción del anestésico a nivel de la médula espinal, y el efecto de inconciencia se ocasionaría a nivel supraespinal. La demostración de esta actividad espinal se determinó al separar la circulación de la médula espinal de la circulación cerebral en animales de experimentación. Los investigadores han encontrado que las concentraciones de anestésicos inhalatorios que se necesitan para provocar la inmovilidad ante estímulos dolorosos, eran mucho mayores cuando la circulación medular está anulada. No sólo se han encontrado diversos sitios de acción de los anestésicos inhalatorios, sino también una variedad de las concentraciones farmacológicas necesarias para alcanzar estos efectos. Es así que las concentraciones de anestésicos inhalatorios necesaria para provocar inconciencia y amnesia son menores que las necesarias para lograr inmovilidad ante un estímulo nociceptivo. También, la acción cerebral de los anestésicos inhalatorios puede estar influenciada por una acción espinal, que modula la información sensitiva ascendente.

A pesar de todos estos estudios sobre los lugares de acción de los anestésicos inhalatorios, no se ha expuesto aún ninguna teoría concreta sobre la acción específica a nivel molecular. Existen algunos factores que dificultan la determinación de una teoría general de la actividad a nivel molecular de los anestésicos inhalatorios, como son: su baja potencia, sus efectos en múltiples receptores de forma simultánea y la ausencia de antagonistas específicos de estos anestésicos. Todos estos aspectos son diferentes en los anestésicos intravenosos, los cuales poseen una farmacología de unión a receptores más convencional (Estíbaliz Alsina, 2013).

#### **3.2.2.2.1 Farmacocinética**

Las presiones parciales alveolares de los anestésicos inhalatorios luyen sobre las presiones parciales de todos los tejidos del organismo. Las presiones parciales tienden a acercarse y llegan a ser iguales a la presión parcial alveolar.

Existen dos factores que determinan la velocidad en que la concentración

alveolar de un anestésico (FA) alcanza la concentración inspirada (FI): la ventilación alveolar y la concentración inspirada propiamente dicha. Un flujo de gas fresco (FGF) elevado garantiza el control rápido y preciso de la presión parcial inspirada del anestésico. La solubilidad se define como la afinidad relativa de un anestésico en dos fases distintas en equilibrio y se expresa como coeficientes de partición. La FA, de igual forma, está determinada por la captación del fármaco y esta depende del coeficiente de solubilidad sangre/gas del anestésico inhalatorio, de la diferencia de presión alveolo-venosa parcial y del gasto cardiaco.

Mientras mayor sea el flujo sanguíneo pulmonar, será captado mayor cantidad de anestésico. Ésto hace que disminuya la relación FA/FI y se haga más lenta la inducción anestésica.

El coeficiente de partición grasa/sangre es determinante en la potencia anestésica, dado por la mayor afinidad al sitio efector.

La eliminación posterior de los anestésicos inhalatorios se efectúa de forma inversa a la captación de los mismos y puede ser determinada por el metabolismo, principalmente en los casos de los anestésicos halotano o metoxiflurano, los cuales presentan un metabolismo elevado.

Este factor no tiene influencia sobre los procesos de inducción y despertar de la anestesia si son usados el desflurano, el isoflurano o el sevoflurano, incluso durante periodos de tiempo prolongados (Estíbaliz Alsina, 2013).

### **3.2.2.3 Opioides**

Los agonistas opioides, hasta los momentos actuales, siguen estando entre los mejores analgésicos con los que se cuentan. Estos medicamentos no tienen un “*efecto techo*” para la antinocicepción, pero su administración se dificulta ante la existencia de efectos secundarios a dosis establecidas para lograr una analgesia completa. La actividad analgésica se produce debido a la activación del sistema opioide endógeno (SOE), ya que este es el principal sistema inhibitorio modulador fisiológico de la transmisión nociceptiva en los mamíferos. El SOE está integrado por receptores (opioides) y por transmisores (péptidos opioides endógenos), los cuales están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, en interrelación con las vías sensoriales conductoras de la información nociceptiva.

Los términos *opiáceo* y *opioide* se suelen utilizar indistintamente. No obstante, en sentido estricto, el término *opiáceo*, hace referencia a los productos obtenidos de la adormidera del opio (del griego *papaver somniferum*). Por su parte, el término *opioide*, incluye al conjunto de cualquier sustancia endógena o exógena, el cual presenta afinidad por su receptor específico, interactuando con él de forma estereoespecífica y que puede ser desplazada por el antagonista, naloxona.

Farmacológicamente los elementos activos del opio son de tipo alcaloides, y

están contenidos en él en un número superior a 20. El alcaloide principal del opio es la morfina, el cual fue descubierto en 1806 por Friedrich W.A. Sertürner, un farmacéutico alemán, que lo llamó morfina en honor a Morfeo, el dios griego del sueño. A mediados del siglo XIX se comenzaron a utilizar en el medio de la medicina diversos preparados de alcaloides puros (Estíbaliz Alsina, 2013; Herrera, 2003).

La estructura química de la morfina ha sido el precursor del desarrollo de otras moléculas opioides, ya que al cambiar las cadenas laterales de la molécula, se ha podido modificar la interacción del medicamento con el receptor y su potencia (Estíbaliz Alsina, 2013).

### **3.2.2.3.1 Clasificación**

Los opioides se clasifican de la siguiente manera:

- Naturales: morfina, codeína, papaverina y tebaína.
- Semisintéticos: heroína, dihidromorfona y derivados tebaína (etorfina, buprenorfina).
- Sintéticos:
  - Morfínicos: levorfanol, butorfanol.
  - Difenilpropamínicos: metadona.
  - Benzomorfanos: pentazocina.
  - Fenilpiperidínicos: meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, y remifentanilo.

Los opioides también se pueden clasificar en función de su interacción con los receptores opioides. Los opioides agonistas puros interaccionan principalmente con los receptores  $\mu$ ; los agonistas-antagonistas son agonistas sobre de los receptores  $k$  y agonistas parciales o antagonistas de los  $\mu$ ; por su parte, los agonistas parciales tienen una menor actividad intrínseca en comparación con los agonistas puros, por lo que se pueden comportar como antagonistas en su presencia; y por otra parte, los antagonistas no poseen actividad intrínseca (Estíbaliz Alsina, 2013).

### **3.2.2.3.2 Farmacocinética**

La biodisponibilidad de los opioides administrados por vía intravenosa (iv) es prácticamente del 100%. Los opioides son bases débiles, y cuando están disueltos se disocian, en función del pK y PH de la solución, en su forma ionizada y su forma libre. La fracción libre básica es la más liposoluble y su paso a través de membranas hacia la biofase es más fácil. Los opioides se unen a las proteínas plasmáticas y la proporción de esa unión va a afectar la biodisponibilidad en el receptor y la rapidez de acción del fármaco. Los opioides por vía intravenosa alcanzan el efecto analgésico máximo

rápidamente, pero éste no es muy prolongado (2-3 horas). Este grupo de fármacos, en general, presentan metabolización hepática y excreción renal.

En anestesia se utilizan principalmente los opioides de la familia 1,2- y 1,3-diaminas que son fármacos de elevada potencia. A este grupo pertenecen fentanilo, el sufentanilo, el alfentanilo y el remifentanilo.

En 1973 tres grupos de investigación, trabajando de forma separada con fármacos opioides agonistas y antagonistas radiomarcados, identificaron la familia de los receptores opioides del SNC y periférico en animales y en humanos. Para intentar armonizar la nomenclatura de los receptores opioides definidos farmacológica y molecularmente, el Comité de Nomenclatura y Clasificación de Receptores de la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR), propuso, en 1996, una clasificación de carácter general y homogénea con la de los demás receptores de ligandos endógenos, que se actualizó en el año 2000. Se han clonado cuatro tipos de receptores opioides: MOP ( $\mu$ , por afinidad por la morfina), KOP (k, por su afinidad *ketociclazocina*), DOP (d, descrito en los *conductos deferentes de ratón*) y NOP (también llamado receptor de *nociceptina/orfanina* (FQ) u *opioid receptor like protrein* (ORL1))

Los receptores opioides presentan varios intrones y procesos de corte y empalme en sitios distintos pueden originar diferentes subtipos de cada receptor. Hay ciertas evidencias farmacológicas de la existencia de estos subtipos de receptores opioides. Sin embargo, se están realizando nuevos estudios para determinar la importancia de estas variantes de empalme.

Los receptores opioides pertenecen a la familia de los receptores asociados a proteínas G. Su estructura consiste en un dominio N-terminal extracelular, siete dominios transmembrana y un segmento intracelular C-terminal.

Su activación produce la salida de  $K^+$  de la célula y el cierre de canales de  $Ca^{2+}$  voltaje dependientes que ocasionan la hiperpolarización y disminución de la actividad neuronal.

También, por activación de proteínas G, se produce una disminución del AMP (AMPc) y GMP cíclicos (GMPc), la inhibición de las vías de fosforilación oxidativas y la disminución en la síntesis y liberación de neurotransmisores como glutamato y sustancia P a niveles periférico, espinal y supraespinal.

Después de activarse el receptor de opioide, éste es separado de la proteína G y aumenta su afinidad por una proteína llamada *arrestina*. El complejo receptor-arrestina inicia el proceso de endocitosis o la llamada internalización. Después, el receptor será reciclado y transportado a la membrana celular, igual o modificado, o bien será degradado. Como consecuencia de la internalización y re-expresión, el receptor opioide se ve alterado, lo que resulta en el desarrollo de tolerancia. Además, el uso de opioides durante largos periodos de tiempo puede inducir liberación de péptidos con propiedades pro-nociceptivas; los más importantes de ellos son:

colecistoquinina (CCK), neuropéptido FF, nociceptina y la dinorfina A (activa receptores NMDA). La activación del receptor NMDA produce aumento del influjo de  $Ca^{2+}$  y contribuye al aumento de PKC que fosforila e inactiva el receptor de opioide. La administración de opioides a largo plazo puede producir aumento de los niveles de AMPc, incrementar los niveles de aminoácidos excitatorios NMDA a nivel espinal y los niveles de GABA a nivel supraespinal, en la sustancia gris periacueductal, lo que puede atenuar la respuesta analgésica a los opioides (Estíbaliz Alsina, 2013).

### **3.2.2.3.3 Efectos farmacológicos**

Dentro de los efectos de los fármacos opioides se encuentran la analgesia, la depresión respiratoria, la euforia, la bradicardia, la sedación, la vasodilatación, la miosis, la abolición del reflejo de la tos, la retención urinaria, el estreñimiento, la hipertonia muscular y el espasmo biliar.

La analgesia es considerada un componente más de la anestesia. Esta evita todas las respuestas simpáticas y motoras producidas por los estímulos quirúrgicos y mitiga también las respuestas inflamatorias. Para lograr una analgesia durante el proceso de anestesia, habitualmente se emplea la acción supraespinal y espinal de los opioides, y en el caso de los anestésicos locales, se emplean la acción espinal y sobre los nervios periféricos. Desde la década del 90 se comenzaron a estudiar otros métodos para impedir la nocicepción. Las concentraciones cercanas a la CAM BAR de fármacos como el halotano o el isoflurano, presentan efectos sobre el sistema cardiovascular, por lo que se ha considerado que el control de la respuesta hemodinámica por parte de los anestésicos inhalatorios, ocurría exclusivamente por la acción depresora del sistema cardiovascular.

No obstante, en la actualidad se supone que dicho control de la respuesta hemodinámica es por la acción combinada del efecto del anestésico en el sistema cardiovascular conjuntamente con la contención de los impulsos en la médula espinal o en los centros subcorticales (Estíbaliz Alsina, 2013).

#### **3.2.2.3.3.1 Efecto analgésico**

Cuando existe un paciente bajo los efectos de la anestesia general, tal vez sea incorrecto que se hable de “efecto analgésico” si se considera que la percepción dolorosa necesita del estado consciente. Para la valoración de la nocicepción en el paciente anestesiado, se está aceptando el hecho de guiarse por las oscilaciones tanto de la tensión arterial, como de la frecuencia cardíaca, así como por el reflejo pupilar.

Cuando se habla de analgesia, se hace referencia a la disminución del componente sensorial y de la respuesta afectiva ante el dolor. Los medicamentos opioides son considerados los analgésicos con mayor efectividad de los que se dispone, por su acción supraespinal, espinal y periférica. Habitualmente se han considerado efectivos en el control del dolor visceral o quemante, aunque menos efectivos frente al dolor agudo lancinante

y todavía con menor efectividad contra el dolor neuropático.

El grado de antinocicepción originado por un fármaco opioide está influenciado por la magnitud del estímulo y la efectividad intrínseca del medicamento. Existe una gran variabilidad interindividual respecto a las dosificaciones de estas drogas. La dosis intraoperatoria está basada en el grado de control de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la supresión de los movimientos frente a los estímulos intraoperatorios.

El potencial anestésico de los fármacos opioides ha sido estudiado mediante la determinación de la modificación de la CAM de los anestésicos inhalatorios una vez asociados ambos fármacos. La CAM del sevoflurano provoca una disminución del 61%, si se sobreañade fentanilo (3 ng/ml) con “*efecto techo*” en la disminución de la CAM una vez que es alcanzada la concentración de fentanilo de 6 ng/ml. La CAM BAR también ocasiona una disminución, con el incremento de la concentración de fentanilo en el plasma y, a pesar de que al principio la disminución es importante, esta tiene un “*efecto techo*”. La CAM despertar no presenta modificaciones por causa del incremento de las concentraciones del opioide. La disminución de la CAM se presenta como un esquema independientemente del tipo de opioide empleado. La potencia analgésica relativa de los diferentes opioides (como el fentanilo, el sufentanilo, el alfentanilo, y el remifentanilo) ha sido determinada sobre la base de la reducción de la CAM como 1:12:0,0625:1,2 respectivamente (Estíbaliz Alsina, 2013).

#### 3.2.2.3.3.2 Efectos cardiovasculares

Los fármacos opioides tienen una acción cardioprotectora y pueden ocasionar una predisposición isquémica. Esta acción está mediada por los receptores  $\delta$  y su efecto en los canales K ATP de las mitocondrias de los miocitos cardíacos. Actualmente se sugiere que la activación de los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  podrían presentar efectos antiarrítmicos durante y después del período isquémico. De forma general, estos medicamentos se caracterizan por ser estables hemodinámicamente, pero a pesar de ello, la elección del fármaco opioide podría afectar el perfil hemodinámico perioperatorio.

Los medicamentos opioides provocan una disminución del tono simpático, con un aumento del parasimpático y podrían provocar bradicardia por el estímulo del núcleo central del vago. En los casos donde exista hipovolemia o en los que exista dependencia de catecolaminas endógenas o exógenas para conservar la función cardiovascular, la utilización de los opioides provocan una predisposición a la hipotensión (Estíbaliz Alsina, 2013).

#### **3.2.2.3.4 Tratamiento con opioides**

El tratamiento con los medicamentos opioides podría provocar el incremento de tolerancia e hiperalgesia. Desde el punto de vista farmacodinámico la tolerancia se puede definir como la pérdida progresiva de la potencia del medicamento. Si se analiza la relación dosis/respuesta, se podría apreciar el

desplazamiento a la derecha de esta curva.

Al aparecer la tolerancia es necesario aumentar la dosificación del opioide para garantizar un similar efecto analgésico.

Las respuestas hiperalgésicas podrían aparecer asociadas al fenómeno de tolerancia. Se define como hiperalgesia a la sensibilidad incrementada frente a estímulos dolorosos. La hiperalgesia demuestra un desplazamiento de la curva dosis/respuesta hacia abajo.

El aumento del consumo de morfina es utilizada en los estudios clínicos para determinar la tolerancia, de la misma forma que la hiperalgesia es usada para identificar la intensidad del dolor cuando se obtienen puntuaciones altas en las escalas de valoración del mismo. Estos procesos tienen una traducción clínica dada por la disminución de la eficacia del fármaco opioide a una dosificación determinada.

En el período postquirúrgico los pacientes podrían mostrar una hiperalgesia secundaria, bien por al trauma quirúrgico o bien por la sensibilización secundaria a los medicamentos anestésicos (principalmente los opioides). El grado de tolerancia clínica a los fármacos opioides se representa como un efecto sumatorio de dos procesos: la tolerancia farmacológica (dada por la insensibilización y la reducción de los receptores funcionales en las neuronas diana) y la disminución de la eficacia de las drogas opioides por la activación simultánea de los sistemas pro-nociceptivos del organismo (dada por la hiperalgesia inducida por los fármacos opioides).

Se han realizado ensayos clínicos asociando bloqueadores de los receptores NMDA como parte del estudio de las bases moleculares de, involucrando el efecto del manesio y la ketamina en la tapa intraoperatoria, con el objetivo de evitar la aparición posterior de hiperalgesia. La asociación de dichos medicamentos ha mostrado una mejoría en el control del dolor en el período postquirúrgico, en diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas. Los anestésicos inhalatorios halogenados han mostrado también la capacidad de disminuir la hiperexcitabilidad de la médula espinal posterior a la lesión tisular. Así mismo, los gases anestésicos halogenados han demostrado que son capaces de bloquear los receptores NMDA in vitro (Estíbaliz Alsina, 2013).

#### **3.2.2.4 Anestesia balanceada**

En el marco de la anestesia general, se hace sumamente complicado determinar el momento en el cuál se administró el primer agente anestésico utilizando la definición rudimentaria de lo que ahora se conoce como anestesia balanceada o equilibrada. Lo más probable es que dicho concepto de anestesia balanceada date del año 1901, cuando George W. Crile, que trabajaba en la Cleveland Clinic, introdujera su teoría de la asociación no nociva (anociasociación). Crile pensó que el estímulo físico que se encuentra vinculado con la intervención quirúrgica, podría prevenirse con anestesia

general superficial, en el caso de que tal estímulo doloroso pueda ser bloqueado por la anestesia local. Esta teoría provino de observar a los pacientes bajo anestesia general con concentraciones no tóxicas, observando un entorpecimiento de los impulsos nocivos auditivos, visuales y olfatorios, aunque no ocurría así con los estímulos por traumatismo provenientes del campo operatorio. Según pudo notar Crile, estos últimos estímulos se pudieron bloquear con anestesia local. Es así que recomendó seleccionar y combinar los agentes anestésicos con el objetivo de excluir del cerebro todos los impulsos nocivos, favoreciendo la disociación completa de dichos estímulos, sin provocarle al paciente alguna alteración metabólica ocasionada por anestesia demasiado profunda con un solo fármaco. El concepto de la anociasociación, posteriormente fue retomado y ampliado en 1902 por Harvey Cushing.

Por otra parte, la definición de anestesia balanceada fue introducida por John S. Lundy en 1928, quien propuso que un balance de agentes y técnicas podría usarse para originar los diferentes elementos de la anestesia. Dichos elementos fueron propuestos por Woodbridge en 1951, consistiendo en el bloqueo mental, sensorial y de reflejos autonómicos, el alivio del dolor, la analgesia y la relajación (Butrón-López et al., 2004).

Estas técnicas propuestas por Lundy se debieron a la aparición de los barbitúricos algunos años antes. Y la idea era aumentar la seguridad de los pacientes, disminuyendo al máximo los efectos adversos inmediatos y tardíos ante la aplicación de cualquier agente único. Varios años después fueron introducidos el ciclopropano (en 1930), el tiopental (pentotal) (en 1934) y algunos autores como Griffith y Johnson emplearon el curare como coadyuvante de la anestesia en 1942.

La anestesia balanceada es el tipo de técnica marcada por la anestesia provocada por la combinación de medicamentos y técnicas, cada una con un objetivo inicial y un efecto específico, pero con superposición de los efectos secundarios. Este tipo de anestesia consta de los siguientes aspectos: lograr condiciones de anestesia durante la cirugía con la utilización de varios agentes aplicados, casi siempre por diferentes vías de administración; la cantidad de cualquier medicamento utilizado es inferior a la necesaria con un fármaco único con el objetivo de lograr niveles profundos de anestesia general; los medicamentos se destoxifican y excretan por diferentes vías sin la sobrecarga de una sola de ellas. El objetivo de la técnica de anestesia balanceada consiste en la combinación de agentes que permiten la sinergia entre los efectos anestésicos pero sin su toxicidad; se ha demostrado que tal sinergismo ha sido usado para una variedad de combinaciones de medicamentos, incluyendo los opiáceos unidos a las benzodiazepinas, así como el midazolam en conjunto con el tiopental, y con el tiopental unido al fentanilo, entre otros; esta sinergia no ha sido viable para todas las combinaciones. Algunas técnicas de anestesia balanceada han sido detalladas por varios autores, incluyendo: anestesia general utilizando la combinación de anestésicos por inhalación, o por las vías parenteral o rectal, la anestesia general combinada con anestesia regional, incluida la anestesia raquídea, la



anestesia general unida a relajantes musculares y la anestesia general en combinación con neurolepticos y relajantes musculares (Santiago Hernández, 2013; Butrón-López et al., 2004; Herrera, 2003).

Actualmente, una de las técnicas más empleadas para la administración de la anestesia general es la conocida como anestesia general balanceada. El objetivo fundamental de esta técnica es la disminución de las necesidades de los diferentes fármacos con el fin aminorar los efectos adversos que se pudieran derivar de la aplicación de altas dosis de uno solo de ellos. Con el tiempo, la definición de anestesia general balanceada se ha adaptado a la utilización de nuevos medicamentos como los tranquilizantes, los opiáceos, los inductores, los anestésicos fluorados inhalados y los relajantes musculares. De tal manera que se ha retornado a la definición original de Lundy, con una adaptación a las diferentes drogas anestésicas y sus coadyuvantes utilizados actualmente. La marcada popularidad de esta técnica anestésica está basada en que la administración de benzodiazepinas utilizadas en la medicación preanestésica y la dosificación inicial de opiáceos para la analgesia de base, reducen marcadamente las necesidades de los agentes inductores, y el uso consecuente del opiáceo y del relajante muscular en el período perioperatorio conllevan a la disminución de las concentraciones requeridas del agente inhalado, resultando así una mayor estabilidad desde el punto de vista cardiovascular durante este período (Butrón-López et al., 2004; Herrera, 2003).

### **3.2.3 Remifentanilo**

El remifentanilo es un fármaco que se administró en humanos por primera vez en 1990 y no fue hasta 1996 que tuvo lugar su comercialización.

Remifentanilo es usado habitualmente en adultos, tanto para la anestesia durante la cirugía como para la sedación consciente en los pacientes que serán sometidos a cualquier procedimiento doloroso; no obstante, el uso de este fármaco está mucho menos extendido en la edad pediátrica, existiendo poca referencia sobre el tema en la literatura científica. Sin embargo, ha quedado demostrada la eficacia del medicamento en el tratamiento analgésico en los grandes quemados en edad pediátrica.

Existen investigaciones evaluando la farmacocinética del remifentanilo al ser aplicado a pacientes pediátricos que se someten a cirugías electivas o a los distintos procedimientos diagnósticos en los que se ha determinado que este medicamento provoca cambios en el aclaramiento y el volumen de distribución relacionados con la edad, sin ocurrir así en lo relacionado a su vida media. Respecto a la farmacodinamia del fármaco, se han llevado a cabo algunos estudios multicéntricos con diseño observacional, y no se han identificado diferencias significativas entre los diferentes grupos de edades en relación a las necesidades anestésicas del remifentanilo, ni en lo referido a los tiempos medios hasta la ventilación espontánea o la extubación; sin embargo, sí se han detectado diferencias en la calidad de recuperación anestésica, agitación y dolor en función de la edad (Vidal, Velázquez,

Morgado, Pérez Bustamante & Torres, 2004).

La analgesia endovenosa utilizando el remifentanil se ha tornado viable para los distintos procedimientos y ha devenido tan satisfactoria para el paciente, como para el cirujano y el anestesiólogo actuantes. Con dosis pequeñas de potentes opioides como el remifentanilo (0,5-1 $\mu$ g/Kg), se podría aminorar apropiadamente la respuesta cardioestimuladora que desencadena el dolor (Espinoza Juela, 2013).

### **3.2.3.1 Farmacodinamia**

El remifentanilo es considerado la piedra angular o la base dentro de la variedad de analgésicos opioides utilizados en varios de los procedimientos anestésicos. Es un agonista de los receptores  $\mu$  de la morfina con una relativa unión a los receptores  $kappa$  y  $delta$ , identificándose un tiempo ultracorto de acción en el organismo (López-Millán, Alcañiz & De las Mulas, 2007). Este fármaco es químicamente considerado un derivado piperidénico muy parecido al fentanilo pero en su molécula está incluido un enlace éster. La fórmula molecular del remifentanilo es C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>HCl; tiene un peso molecular de 412.9D. El mencionado enlace éster admite que el medicamento sea metabolizado de forma rápida por medio de las esterasas sanguíneas y de otros tejidos, por lo que consecuentemente se hace rápido el proceso de eliminación sistémica, con una semivida entre 8 y 10 minutos y una semivida sensible al contexto (siendo el tiempo básico para disminuir al 50% la concentración en el sitio diana una vez interrumpida la administración) de 4 minutos, independientemente de la duración de la infusión (Espinoza Juela, 2013; López-Millán, Alcañiz & De las Mulas, 2007).

Siendo una 4 anilidopiperidina, el remifentanilo es un opioide de base débil (pKa de 7,1), siendo también muy liposoluble (con un coeficiente de partición octanol/agua de 19,9) y posee una alta unión a proteínas (más de un 70%) (Estíbaliz Alsina, 2013).

La disminución del gasto cardiaco, la tensión arterial y de la resistencia vascular periférica, son respuestas del organismo con la utilización del remifentanilo y desde el punto de vista hemodinámico. Los efectos cardiovasculares del fármaco sobre la frecuencia cardiaca y la presión arterial no se evidencian con dosis inferiores a 2  $\mu$ g/kg/min. Se han detectado algunos casos en los que se alerta la ocurrencia de bradicardia cuando se administra este medicamento.

Se han realizado estudios electrofisiológicos en animales de experimentación, evaluando el efecto del remifentanilo sobre en los tejidos de conducción. En estas investigaciones se ha concluido que su asociación con propofol a dosis habituales, provoca una depresión de los nodos sinoauricular y auriculo-ventricular, además de una prolongación de la refractariedad del ventrículo.

La acción cardioprotectora en el momento del preacondicionamiento cardiaco usando el remifentanilo es dependiente de la dosis del fármaco y su

abolición se logra con la administración sistémica de antagonistas de los receptores  $k$ ,  $d$  y  $\mu$ , lo cual indica que los tres tipos de receptores están vinculados con el mencionado mecanismo de cardioprotección del medicamento (Estíbaliz Alsina, 2013).

### **3.2.3.2 Farmacocinética**

Atendiendo a la farmacocinética del remifentanilo, se ha concluido que las insuficiencias renal o hepáticas no afectan al fármaco, debido a que es metabolizado por las enzimas eritrocitarias fundamentalmente (Espinoza Juela, 2013).

Su farmacocinética es lineal multicompartmental, caracterizada por una vida media entre 0,5 y 1,5 minutos, con un volumen de distribución entre 0,06 y 0,08 L/kg y un aclaramiento entre los 30 y 40 mL/kg/min. La potencia del remifentanilo es parecida a la del fentanilo, pero unas 60 veces superior a la del alfentanilo. Competitivamente se antagoniza por la naloxona (Estíbaliz Alsina, 2013).

El remifentanilo muestra estar emparentado de cierta forma con el fentanilo, pero el hecho de contar con uniones ésteres en su estructura lo hacen susceptible a la hidrólisis por esterases no específicas, que provocan un metabolismo rápido, con el cese del efecto tras una infusión de estas. Por otra parte, no es afectado por la enzima pseudocolinesterasa en pacientes con déficit de la misma, al no ser su sustrato (López-Millán et al., 2007; Estíbaliz Alsina, 2013).

La vida media del remifentanilo es de 3-5 minutos sensible al contexto, y menor de 15 minutos con la disminución de un 80% de su concentración plasmática. Su escasa duración de acción provoca que su administración necesite de la perfusión iv en un rango de 0,1-1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Su efectiva concentración plasmática de 3-6 ng/mL es suficiente para aminorar la respuesta frente a los estímulos dolorosos. Para lograr una concentración de 2 ng/mL, se necesitan entre 0,5 y 1 mcg/kg/min, unidos a una perfusión entre 0,06 y 0,1 mcg/kg/min, atendiendo a los modelos de Minto desde el punto de vista farmacocinético. Además tiene la capacidad de eliminar las respuestas adrenérgicas frente a los estímulos nociceptivos, lo cual condiciona un despertar rápido y predecible (Calderón et al., 2004; Estíbaliz Alsina, 2013).

La farmacocinética especial del remifentanilo lo hace en un medicamento muy versátil en cuanto a su uso para lograr el control hemodinámico en el transcurso del estrés quirúrgico (Estíbaliz Alsina, 2013), por lo que su perfil farmacológico se torna muy diferente al del resto de los medicamentos opioides disponibles, y es considerado un fármaco de fácil control al momento de obtener la profundidad anestésica deseada, pero su rápido inicio de acción y metabolismo, ha obligado a los anestesiólogos a programar y comenzar la analgesia postquirúrgica momentos antes de finalizar el acto operatorio (Calderón et al., 2004).

### **3.3 Marco conceptual**

La definición de anestesia balanceada fue introducida por John S. Lundy en 1928, quien propuso que un balance de agentes y técnicas podría usarse para originar los diferentes elementos de la anestesia. Dichos elementos fueron propuestos por Woodbridge en 1951, consistiendo en el bloqueo mental, sensorial y de reflejos autonómicos, el alivio del dolor, la analgesia y la relajación (Butrón-López et al., 2004).

Con el tiempo, la definición de anestesia general balanceada se ha adaptado a la utilización de nuevos medicamentos como los tranquilizantes, los opiáceos, los inductores, los anestésicos fluorados inhalados y los relajantes musculares. De tal manera que se ha retornado a la definición original de Lundy, con una adaptación a las diferentes drogas anestésicas y sus coadyuvantes utilizados actualmente (Butrón-López et al., 2004; Herrera, 2003).

Según autores como Vidal y colaboradores (2004), estudios con remifentanilo en la anestesia balanceada, han demostrado su eficacia para satisfacer las demandas analgésicas en pacientes pediátricos. Estas investigaciones han evaluado la farmacocinética del remifentanilo al ser aplicado a pacientes pediátricos que se someten a cirugías electivas o a los distintos procedimientos diagnósticos en los que se ha determinado que este medicamento provoca cambios en el aclaramiento y el volumen de distribución relacionados con la edad, sin ocurrir así en lo relacionado a su vida media (Vidal et al., 2004).

La analgesia endovenosa utilizando el remifentanilo se ha tornado viable para los distintos procedimientos y ha de venido tan satisfactoria para el paciente, como para el cirujano y el anestesiólogo actuantes. Según Espinoza Juela (2013), dosis pequeñas de opioides potentes (remifentanil 0,5-1µg/Kg), pueden atenuar adecuadamente la respuesta cardioestimuladora desencadenada por dolor (Espinoza Juela, 2013).

#### **4 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS**

Con el uso del remifentanilo, la anestesia general balanceada ofrece estabilidad hemodinámica y es efectiva para el manejo transoperatorio del paciente pediátrico sometido a cirugía abdominal.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 Justificación de la elección del método

En el Hospital del Niño “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” se utiliza el remifentanilo desde hace algunos años, el objetivo del presente trabajo es evaluar la efectividad de la anestesia general balanceada con el uso de remifentanilo en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía abdominal. Es de amplio conocimiento que en la actualidad la anestesia inhalatoria es preferida fundamentalmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia pediátrica, pero con la llegada de nuevos fármacos introducidos en el mercado, se ha prestado mayor interés por la técnica anestésica balanceada, donde los opiáceos como el remifentanilo constituyen un pilar fundamental, pero aún no se ha difundido localmente la evaluación de los resultados concretos al aplicar la mencionada técnica anestésica. Es así que se decidió realizar el presente estudio en el Servicio de Anestesiología del Hospital del Niño “ Dr Roberto Gilbert Elizalde “ durante el segundo semestre del año 2014, con la intención de establecer la efectividad de la anestesia general balanceada con el uso de remifentanilo en el paciente pediátrico sometido a cirugía abdominal.

### 5.2 Diseño de la investigación

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. Entiéndase por este diseño la no manipulación de las variables, estudiando simultáneamente la exposición al factor y a la enfermedad.

Fueron registradas las variables: edad, sexo, peso, diagnóstico, tipo de cirugía, cirugía realizada, estado físico, dosis de remifentanilo, tiempo quirúrgico, variables hemodinámicas, tiempo de recuperación, efectos adversos y estadía hospitalaria.

La información fue recolectada e introducida en una base de datos, y el análisis estadístico se realizó utilizando la descripción de frecuencias absolutas y relativas de cada una de las variables. Las variables cuantitativas se expresaron en media  $\pm$  desviación estándar.

#### ***5.2.1 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio***

El universo de la investigación estuvo constituido por la totalidad de pacientes en edad pediátrica a los que se les realizó cirugía abdominal en el Hospital del Niño “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” en el segundo semestre de 2014, tanto de forma programada como de emergencia, ascendiendo a 80 pacientes.

La muestra fue seleccionada sobre la base de una serie de criterios de inclusión y exclusión.

#### 5.2.1.1 Criterios de inclusión

- Caso donde se haya aplicado anestesia general balanceada usando remifentanilo.
- Paciente pediátrico con edad entre 10 y 18 años.
- Consentimiento informado para la cirugía por parte de los padres o cuidador autorizado.

#### 5.2.1.2 Criterios de exclusión

- Paciente que haya sido trasladado a otro centro de salud.

### **5.2.2 Procedimiento de recolección de la información**

El estudio se realizó utilizando la información contenida en las historias clínicas de los pacientes pediátricos a los que se les realizó cirugía abdominal en el Hospital del Niño “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” durante el período de investigación.

Se utilizó la valoración pre-anestésica realizada por el anesthesiologo encargado del caso, previo a la cirugía (Anexo 1), para la determinación del estado físico de cada paciente según los criterios de la American Society of Anesthesiologists (ASA) (Anexo 2). De la misma forma se revisó el informe anestésico de cada historia clínica para determinar la evolución intraoperatoria de cada paciente, todo lo cual se registró en una planilla de recolección de datos confeccionada a los efectos del estudio (Anexo 3).

### **5.2.3 Técnicas de análisis estadístico**

Los datos se procesaron y se analizaron con el Statistical Package for Social Sciences (SPSS 15.0, Chicago, IL, EUA). Se utilizaron fundamentalmente valores absolutos y porcentajes para expresar los resultados.

Los resultados se expresaron utilizando valores numéricos y porcentajes, calculándose la media y la desviación estándar en el caso de las variables cuantitativas.

## 5.3 Variables

### 5.3.1 Operacionalización de variables

Variable	Clasificación	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa discreta	-10 a 12 años. -13 a 15 años. -16 a 18 años.	Cantidad de años vividos hasta el momento de la cirugía.	Frecuencia absoluta. Porcentaje. Media. Desviación estándar.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	-Femenino. -Masculino.	Según el sexo biológico.	Frecuencia absoluta. Porcentaje.
Peso	Cuantitativa continua	-En Kg.	Según el peso corporal en el momento de la cirugía.	Frecuencia absoluta.
Tipo de cirugía	Cualitativa nominal dicotómica.	-Programada. -Emergencia.	Según el tipo de cirugía practicada.	Frecuencia absoluta. Porcentaje.
Diagnóstico operatorio	Cualitativa nominal	-Apendicitis aguda. -Teratoma ovárico. -Quiste de ovario. -Obstrucción intestinal. -Hernia inguinal. -Absceso intrabdominal. -Diverticulitis de Meckel. -Otros.	Según el diagnóstico operatorio.	Frecuencia absoluta. Porcentaje.



Estado físico	Cualitativa ordinal	-ASA I. -ASA II. -ASA III. -ASA IV. -ASA V. -E.	Según la clasificación de la ASA para el estado físico.	Frecuencia absoluta. Porcentaje.
Tiempo quirúrgico	Cuantitativa discreta	-Menos de 1 hora. -De 1 a 2 horas. -Más de 2 horas.	Según el tiempo de la cirugía.	Frecuencia absoluta. Porcentaje. Media. Desviación estándar.
Dosis de remifentanilo	Cuantitativa continua	-mg/Kg/min.	Según la dosis del medicamento utilizada en cada paciente.	Frecuencia absoluta. Porcentaje.
Tiempo de recuperación	Cuantitativa discreta	-Menos de 5 minutos. -5 a 10 minutos. -Más de 10 minutos.	Según el tiempo de recuperación postoperatoria.	Frecuencia absoluta. Porcentaje.
Efectos adversos	Cualitativa nominal	-Ninguno. -Náuseas. -Vómitos. -Convulsiones. -Depresión respiratoria. -Hipotensión. -Bradicardia. -Otros.	Según la presencia de reacciones adversas atribuibles al medicamento analgésico administrado.	Frecuencia absoluta. Porcentaje.

Estadía hospitalaria	Cuantitativa discreta	Menos de 1 día. 1 a 3 días. Más de 3 días.	Según el tiempo de hospitalización.	Frecuencia absoluta. Porcentaje.
----------------------	-----------------------	--	-------------------------------------	-------------------------------------

## 6 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

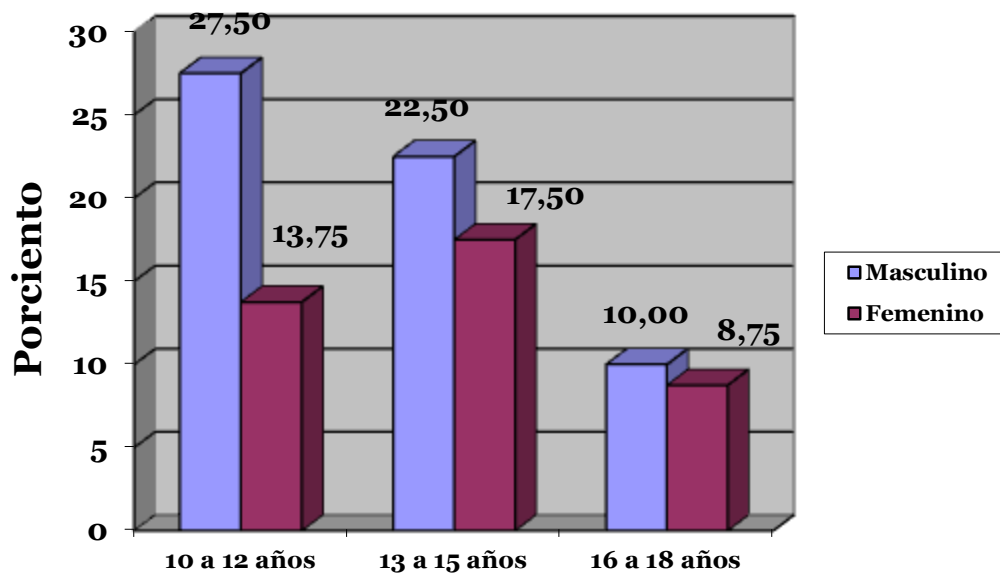
Como se observa en la Tabla 1, la población estudiada estuvo conformada por 80 casos. De forma general, fueron más frecuentes los pacientes comprendidos en las edades de 10 a 12 años (41,25%), aunque muy seguidos en frecuencia por el grupo de pacientes entre 13 y 15 años (40%). La media de edad fue de 13,35  $\pm$  2,35 años.

**Tabla 1. Distribución de los pacientes estudiados según la edad y el sexo. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**

EDAD	SEXO				TOTAL	
	Masculino		Femenino		N	%
	N	%	N	%		
10 a 12 años	22	27,50	11	13,75	33	41,25
13 a 15 años	18	22,50	14	17,50	32	40,00
16 a 18 años	8	10,00	7	8,75	15	18,75
<b>TOTAL</b>						
<b>Media: 13,35 <math>\pm</math>2,35 años.</b>	<b>48</b>	<b>60,00</b>	<b>32</b>	<b>40,00</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas.

**Gráfico 1. Distribución de los pacientes estudiados según la edad y el sexo. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**



**Fuente:** Tabla 1.

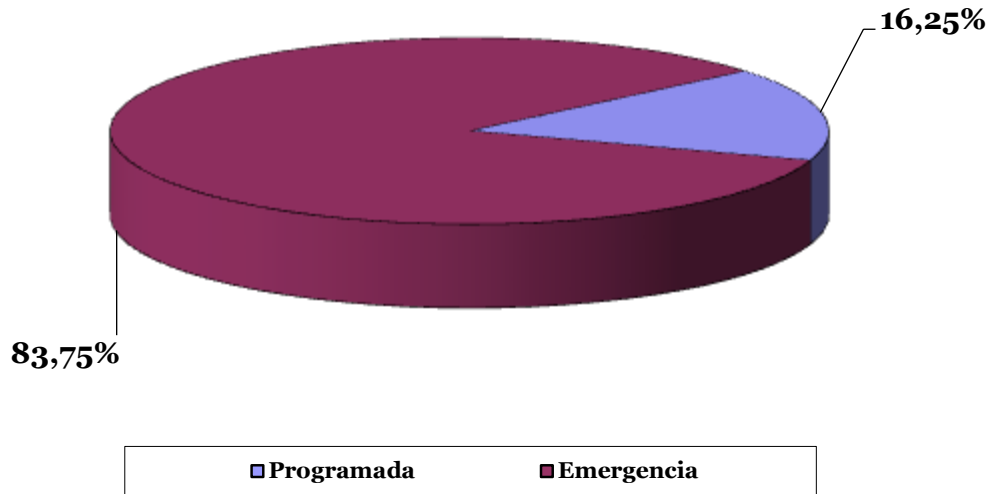
La Tabla 2 se refiere a la distribución de los pacientes estudiados en dependencia del tipo de cirugía realizada, donde se puede observar un predominio de las intervenciones de emergencia (67 casos) sobre las cirugías programadas (13 casos), representando el 83,75% y 16,25% respectivamente.

**Tabla 2. Distribución de la muestra de estudio según el tipo de cirugía realizada. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**

<b>TIPO DE CIRUGÍA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Programada	13	16,25
Emergencia	67	83,75
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas.

**Gráfico 2. Distribución de la muestra de estudio según el tipo de cirugía realizada. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**



**Fuente:** Tabla 2.

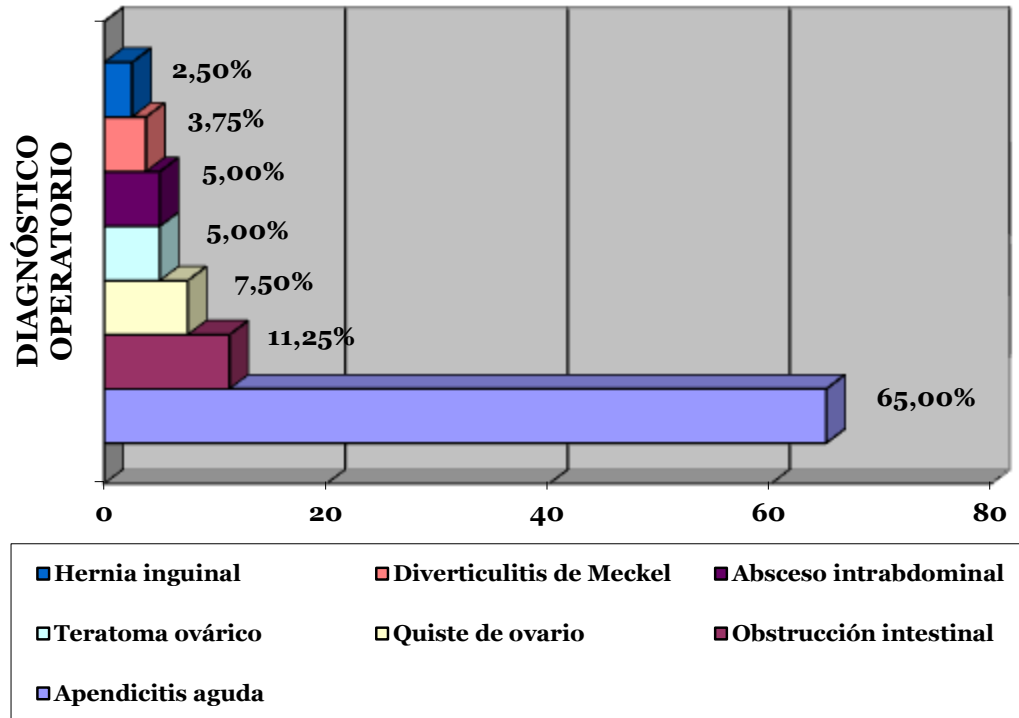
Observando la Tabla 3 se puede apreciar la distribución de los pacientes intervenidos quirúrgicamente en cuanto al diagnóstico operatorio, donde se constata el franco predominio de la Apendicitis aguda, con 52 casos, que representan el 65% del total. Así mismo, pero en mucho menor frecuencia, le sigue la Obstrucción intestinal, con 9 casos (11,25%).

**Tabla 3. Distribución de los pacientes en estudio según el diagnóstico operatorio. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**

<b>DIAGNÓSTICO OPERATORIO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Apendicitis aguda	52	65,00
Obstrucción intestinal	9	11,25
Quiste de ovario	6	7,50
Teratoma ovárico	4	5,00
Absceso intrabdominal	4	5,00
Diverticulitis de Meckel	3	3,75
Hernia inguinal	2	2,50
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas.

**Gráfico 3. Distribución de los pacientes en estudio según el diagnóstico operatorio. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**



**Fuente:** Tabla 3.



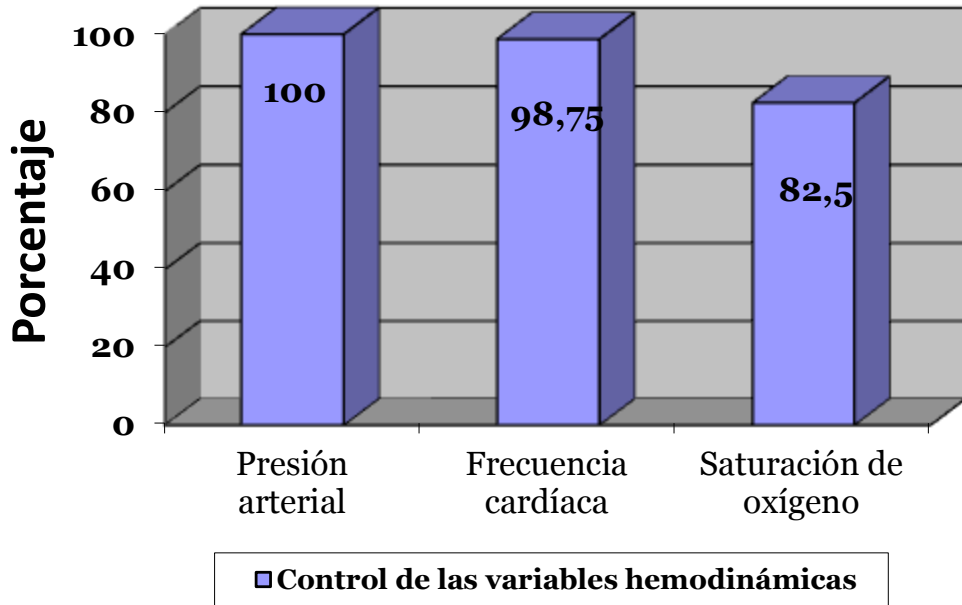
Analizando la Tabla 4, se observa la distribución de los pacientes según el control de las variables hemodinámicas. En este apartado se muestra que el control obtenido en el período perioperatorio fue satisfactorio, logrando que la mayoría de los pacientes presenten condiciones favorables desde el punto de vista hemodinámico, al alcanzar el control de la presión arterial en un 100% de los pacientes, de la frecuencia cardíaca en el 98,75% de los casos, así como el de la saturación de oxígeno en el 82,5% del total de pacientes.

**Tabla 4. Distribución de los pacientes estudiados según el control de las variables hemodinámicas. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**

<b>CONTROL DE VARIABLES HEMODINÁMICAS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Presión arterial	80	100
Frecuencia cardíaca	79	98,75
Saturación de oxígeno	66	82,5

**Fuente:** Record anestésico.

**Gráfico 4. Distribución de los pacientes estudiados según el control de las variables hemodinámicas. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**



Fuente: Tabla 4.

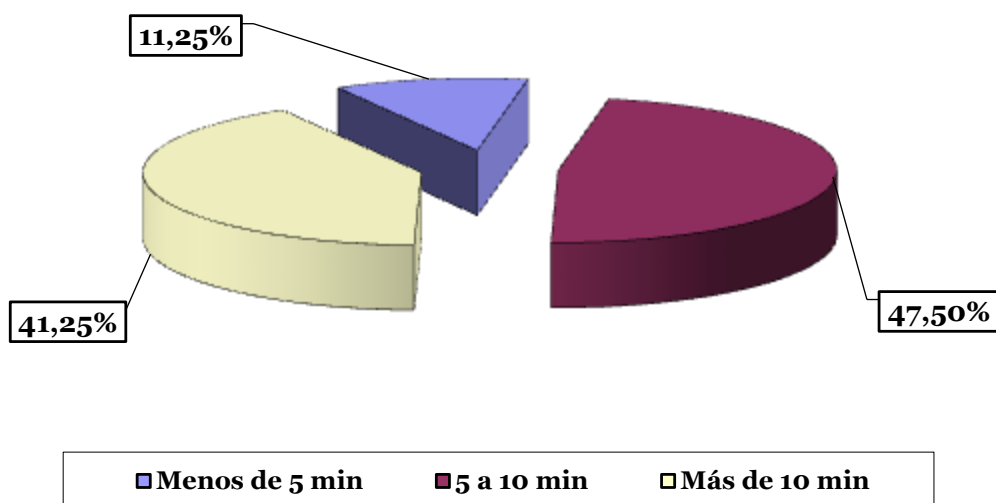
Teniendo en cuenta el tiempo de recuperación de la anestesia una vez concluida la cirugía, se puede constatar que la mayoría de los pacientes se recuperaron entre 5 y 10 minutos (47,50%), aunque una cantidad importante de casos demoraron más de 10 minutos en recuperarse (41,25%), según se muestra en la Tabla 5.

**Tabla 5. Distribución de la muestra de estudio según el tiempo de recuperación. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**

<b>TIEMPO DE RECUPERACIÓN</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Menos de 5 minutos	9	11,25
De 5 a 10 minutos	38	47,50
Más de 10 minutos	33	41,25
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Record anestésico.

**Gráfico 5. Distribución de la muestra de estudio según el tiempo de recuperación. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**



**Fuente:** Tabla 5.

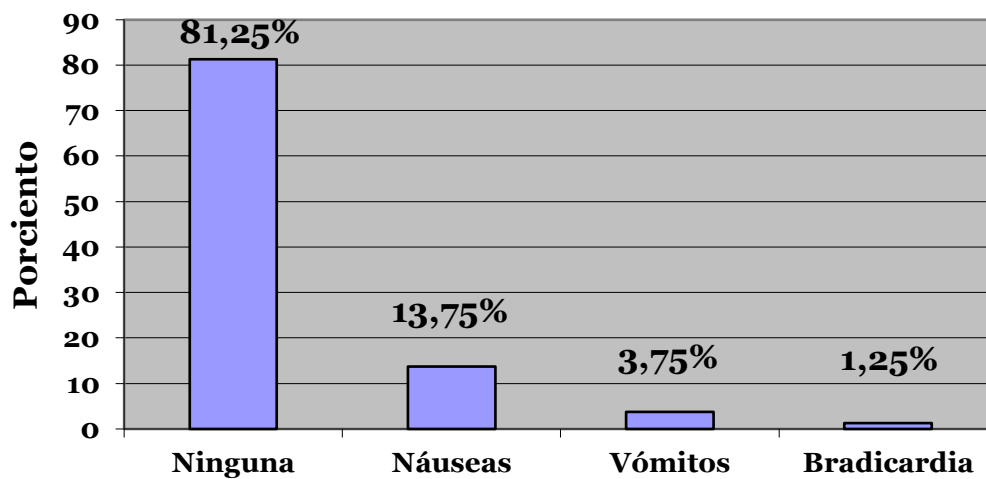
En la Tabla 6 se muestra la distribución de reacciones adversas detectadas en los casos del estudio, donde se puede observar que el 81,25% de los casos no presentó ninguna reacción adversa, aunque se observaron náuseas en un número de casos a tener en cuenta (11 pacientes, que representan el 13,75% del total de casos).

**Tabla 6. Distribución de pacientes según la aparición de reacciones adversas. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**

<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Ninguna	65	81,25
Náuseas	11	13,75
Vómitos	3	3,75
Bradycardia	1	1,25
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Record anestésico.

**Gráfico 6. Distribución de pacientes según la aparición de reacciones adversas. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**



**Fuente:** Tabla 6.

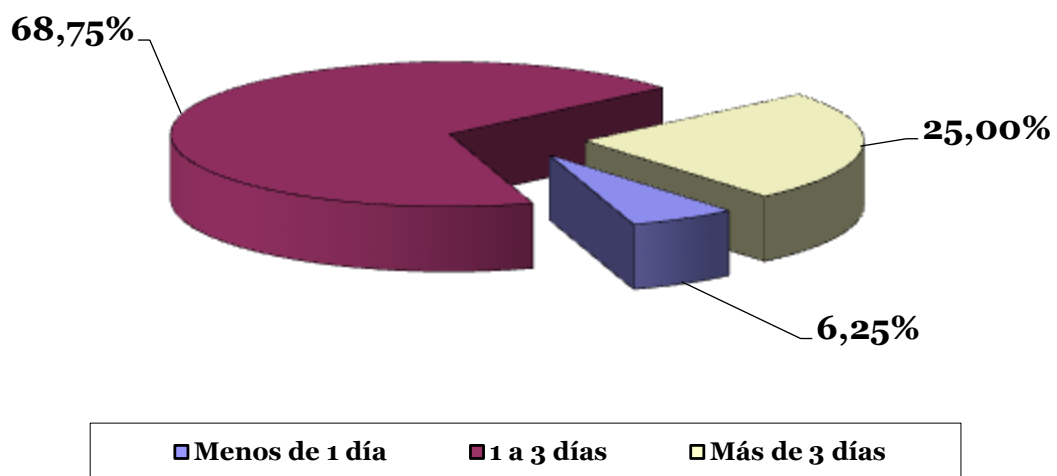
Analizando la estadía hospitalaria, se puede constatar que la mayoría de los pacientes permanecieron hospitalizados entre 1 y 3 días, sumando 55 casos, que representan el 68,75% del total de estudiados, como se muestra en la Tabla 7. Así mismo se puede observar que el 6,25% de los pacientes tuvieron menos de un día de evolución hospitalaria.

**Tabla 7. Distribución de pacientes según la estadía hospitalaria. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**

<b>ESTADÍA HOSPITALARIA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Menos de 1 día	5	6,25
De 1 a 3 días	55	68,75
Más de 3 días	20	25,00
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas.

**Gráfico 7. Distribución de pacientes según la estadía hospitalaria. Hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”. Guayaquil. 2014.**



**Fuente:** Tabla 7.



## 7 DISCUSIÓN

Los opiáceos son los fármacos más útiles y más ampliamente usados por los anestesiólogos como adyuvantes antes de la laringoscopia e intubación orotraqueal para prevenir incrementos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca (Yeganeh, Roshani, Latifi & Almasi, 2013). En estudios previos se ha reportado que en algunos casos el efecto sinérgico del remifentanilo con otros fármacos empleados en la inducción anestésica produce reducciones importantes de la respuesta hemodinámica, con lo que se requieren ajustes en su dosis o terapias de soporte de volumen o vasoactivas (Guignard, Menigaux, Dupont, Fletcher & Chauvin, 2000).

El uso de marcadores y parámetros de diversa etiología (citocinas pro y antiinflamatorias, hormonas de estrés, reactantes de fase aguda) a la hora de valorar la respuesta a la anestesia y a la cirugía, es ampliamente utilizado en ensayos clínicos comparativos de técnicas quirúrgicas y anestésicas.

Existen varios estudios que evalúan diferentes técnicas de anestesia general intravenosa, comparando el uso de remifentanilo con otros agentes anestésicos en cuanto a la respuesta autonómica medida a través de los cambios hemodinámicos, los recuentos celulares en sangre periférica, los niveles de cortisol y prolactina como indicadores de los cambios endocrino-metabólicos y los niveles de la interleucina 6 (Elena et al., 2006). En este sentido se ha observado que, a pesar de que las diferentes técnicas aportan estabilidad hemodinámica similar, con mínimas fluctuaciones en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca después de la intubación, los pacientes que han recibido remifentanilo han mostrado un menor recuento de neutrófilos y linfocitos como así también menores niveles de cortisol, lo cual contribuye a disminuir la respuesta inflamatoria al modular la respuesta neurohumoral al estrés quirúrgico, ya que tales modificaciones neurohumorales podrían actuar en forma sinérgica, o incluso interactuar con otros mediadores, incrementando la respuesta inflamatoria-inmune (Errando, 2002; Hernández et al., 1999; Thompson, Hall, Russell, Cagney & Rowbotham, 1998; Graziola et al., 2005; Graziola, Elena, Colucci & Puig, 2004).

Los anestésicos (tanto hipnóticos como opiáceos, ya sea vía intravenosa o inhalatoria) son eficaces a la hora de regular la respuesta al estrés quirúrgico. Los hipnóticos inhalatorios actúan tanto a nivel supraespinal como espinal, efecto potenciado por los opiáceos por interacción farmacológica (Kato et al., 1999).

En un estudio multicéntrico efectuado por Tewersky y colaboradores (2001), se aprecian diferencias entre el manejo analgésico de remifentanilo o fentanilo, con una menor respuesta hemodinámica para el primero, obteniendo también mejores resultados en niveles de conciencia y menor estancia en reanimación. Así mismo, un trabajo realizado por Sneyd y colaboradores (2001) refleja menor respuesta hemodinámica a la intubación,

incisión quirúrgica y cierre quirúrgico tras el uso en la inducción anestésica de bolos a altas dosis de remifentanilo y posterior perfusión frente al manejo analgésico con bolos de fentanilo.

Algunos autores han planteado que la utilización de distintos anestésicos inhalatorios podría tener diferentes efectos en la respuesta inmune (Steurer et al., 2009; Suter et al., 2007). Tal es el caso de Urner y colaboradores (2011), que en 2011 demostraron un efecto inmunomodulador en las lesiones celulares agudas por los grupos fluorinados de los anestésicos inhalatorios. Al parecer, el sevoflurano es más efectivo en el control de la inflamación que el isoflurano y el desflurano que controla la respuesta inmune igual que el sevoflurano, pero libera más catecolaminas (Marana et al., 2003).

El uso de diferentes opioides sintéticos puede también variar la respuesta inflamatoria. Pero, se ha observado que el remifentanilo o el fentanilo atenúan la inflamación más que el alfentanilo (Rodríguez, Martínez, Santana & Rodríguez Huertas, 2007) Las diferencias entre estos resultados se explicarían porque los opioides no se usarían a dosis equipotentes en los protocolos.

En la literatura se observa un mejor control de las respuestas hemodinámicas intraoperatorias ante los estímulos nociceptivos si se asocia el remifentanilo con un anestésico inhalatorio, que si se asocia con un hipnótico intravenoso (Sztark, Chopin, Bonnet & Cros, 2005). El anestésico inhalatorio sevoflurano, a dosis habituales, es un fármaco que produce inconsciencia pero además ha demostrado poseer efectos antinociceptivos. Los efectos antinociceptivos del sevoflurano han llevado a usarlo como bolo inhalatorio para contrarrestar las respuestas hemodinámicas que pudieran aparecer en el intraoperatorio. El concepto de bolo inhalatorio se basa en la definición del concepto de Concentración Alveolar Mínima. Se sabe que a una adecuada dosis de fármacos inhalatorios se pueden abolir las respuestas adrenérgicas y el movimiento que aparece ante los estímulos quirúrgicos. La concentración alveolar mínima y para la respuesta adrenérgica del sevoflurano se reducen con la asociación a opioides. No obstante, la concentración alveolar mínima para el despertar con el sevoflurano no se modifica a pesar de los efectos del opioide. Esta variable es debida a los efectos supraespinales del inhalatorio (Liu et al., 2012).

En diferentes estudios se ha utilizado el remifentanilo a dosis elevadas, comportándose de manera similar que el anestésico halogenado atendiendo a la modulación de la respuesta neuroendocrina. No obstante, debido a la menor cantidad de efectos hemodinámicos, el sevoflurano presenta menor incidencia de efectos secundarios en el intraoperatorio y son menores las necesidades analgésicas requeridas en el postoperatorio (Estíbaliz Alsina, 2013).

En el estudio realizado por Estíbaliz (2013) se ha observado un despertar más lento con el uso de sevoflurano. Por su parte, Gómez de Segura y colaboradores (2009), han estudiado la modificación de la concentración

alveolar mínima para la respuesta adrenérgica del sevoflurano con la co-administración de remifentanilo y observaron que, a partir de hora y media de perfusión de remifentanilo, no hay modificación de esta concentración alveolar mínima con el sevoflurano, por el desarrollo de tolerancia. Resultados diferentes han obtenido Katoh y colaboradores (1999), donde han utilizado fentanilo asociado a sevoflurano. Estíbaliz (2013) también estudió el retraso en el despertar, descartando el uso del remifentanilo como causa de despertar más lento, determinando como su causa fundamental la dosis de morfina administrada al final de la cirugía.

El conocimiento de los fenómenos de tolerancia e hiperalgesia tras la utilización del remifentanilo, pueden contribuir a encontrar una dosificación más adecuada para cada situación terapéutica. El adecuado control del dolor disminuye la incidencia de complicaciones postoperatorias y contribuye a mejorar la evolución de los pacientes, y el uso concomitante de sevoflurano podría ayudar a modular estas respuestas.

Cualquier técnica quirúrgica, por menor que sea, realizada en edad pediátrica, conlleva probablemente procedimientos anestésicos más agresivos aún que la propia intervención, por lo que es imprescindible optimizar en cada caso las condiciones idóneas mínimas.

No obstante ambos fármacos, remifentanilo y sevoflurano, se pueden usar en combinación para que la sinergia en la antinocicepción disminuya los efectos secundarios de ambos fármacos por separado (Liu et al., 2012).

En el presente estudio se observó un predominio de pacientes sin reacciones adversas, pero en los casos donde se constataron, las más frecuentes fueron las náuseas y los vómitos. Estos resultados difieren de otras investigaciones, como las de Muchada (2003), en la cual se precisó la bradicardia como el principal efecto adverso, aunque la atropinización puede ser una alternativa preventiva para aumentar la frecuencia cardíaca, en los casos donde la atropina no esté contraindicada por otras razones patológicas. En este mismo estudio se demostró que una concentración alveolar mínima de desflurano por debajo de 1, contribuiría a preservar la performance miocárdica de forma más adecuada. Esto se obtuvo propiciando una evaporación de inhalante a un 5% en la fase de mantenimiento anestésico, y en un 4% la Fe de desflurano.

La depresión respiratoria es sin dudas un factor limitante de marcada importancia al emplear remifentanilo, atendiendo a la recuperación posterior del paciente. En un estudio multicéntrico realizado por Bowdle y colaboradores (1996), estos emplean la perfusión de remifentanilo conjuntamente con bolos del fármaco para la analgesia postoperatoria, y han encontrado una incidencia del 29% de depresión respiratoria en la serie estudiada, con un 7% de la tasa de apnea. En este aspecto, es importante la adecuada monitorización y una vigilancia clínica, de igual forma que el correcto funcionamiento de las bombas de infusión (Quirante et al., 2004).

La pronta recuperación postanestésica, unida a las pocas y fácilmente

modificables variaciones hemodinámicas que ocurren en la recuperación postanestésica, son factores positivos a tener en cuenta para valorar la aplicación de la anestesia balanceada usando remifentanilo. Esto pudiera propiciar una disminución en el tiempo de vigilancia postanestésica, así como también una menor estadía hospitalaria después de una cirugía.

## **8 CONCLUSIONES**

La mayor cantidad de pacientes estudiados fueron del sexo masculino y en edades comprendidas entre 10 y 12 años.

La cirugía de emergencia fue la que más se presentó, con la apendicitis aguda como entidad quirúrgica mayormente diagnosticada.

De forma general existió una baja incidencia de efectos adversos, y entre los que aparecieron, las náuseas fueron las que predominaron en la serie estudiada.

La mayoría de los pacientes necesitaron entre 5 y 10 minutos de recuperación anestésica, y más frecuentemente entre 1 y 3 días de estadía hospitalaria posterior a la cirugía.

## **9 VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN**

Se considera recomendable el estudio del efecto de los fármacos anestésicos sobre los procesos inflamatorios y la respuesta inmunitaria, con el objetivo de evaluar la posibilidad de disminuir la morbilidad perioperatoria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blancas Gómez-Casero R, Martín Delgado C, Nevado Losada E, Quintana Díaz M, Chana García M, López Matamala B, Serrano Castañeda J & González Manzanares JL. (2006). Sedoanalgesia con remifentanilo en el implante de marcapasos definitivo. *Med Intensiva*, 30(8), 370-373.
- Bowdle, et al. (1996). A multicenter evaluation of remifentanil for early postoperative analgesia. *Anesthesia Analgesia*, 83, 1292-1297.
- Butrón-López FG, Gómez-Blanco LA, Paz-García D, Ávila-Castillo A, Suárez-Serrano FJ & García-Zarco J. (2004). Ketorolaco trometamina y parecoxib sódico como coadyuvantes de la anestesia general balanceada: Sus efectos sobre los requerimientos transoperatorios de citrato de fentanilo. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 27(3), 144-151.
- Calderón E, Román MD, Pernia A, Aragón MC, Vidal M & Torres LM. (2004). Transición analgésica tras anestesia basada en remifentanilo en cirugía abdominal mayor: morfina- ketorolaco versus analgesia epidural. *Rev Soc Esp Dolor*, 11, 9-14.
- Calderón Seoane E. (2014). ¿Podría el remifentanilo reemplazar la analgesia epidural en el parto? Ya veremos. *Rev Soc Esp Dolor*, 21(6), 297-298.
- Carvajal MA, Rincón I & Montes F. (2005). Comparación de costo-efectividad entre dos técnicas anestésicas: anestesia con sevoflurane-remifentanil frente a isoflurane-remifentanil. *Rev Cienc Salud*. 3(1), 9-16.
- Cunha Leal P, Kimiko Sakata R, Salomão R, Jun Sadatsune E & Machado Issy A. (2013). Evaluación del efecto de la cetamina asociada con el remifentanilo en el dolor postoperatorio. *Rev Bras Anesthesiol*, 63(2), 178-182.

- Daabiss M. (2011). American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian J Anaesth*, 55, 111-115.
- Elena, Acosta, Antoniazzi, Tettamanti, Méndez, Colucci & Puig. (2006). Estudio comparativo de anestesia total intravenosa con midazolam-ketamina-fentanilo y remifentanilo-midazolam: evaluación de la respuesta hemodinámica, leucocitaria y de los marcadores sistémicos de estrés. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 53, 275-282.
- Errando CL. (2002). Ketamina, ¿algo nuevo acerca de este fármaco?. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 49(8), 389-390.
- Espinoza Juela MI. (2013). *Remifentanilo como analgesia complementaria en bloqueo paracervical para aspiración manual endouterina. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca*. Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
- Estíbaliz Alsina M. (2013). *Efectos de la anestesia inhalatoria con sevoflurano o anestesia intravenosa con remifentanilo, en la respuesta neuroendocrina e inflamatoria y en la hiperalgesia postoperatoria*. Universidad autónoma de Madrid, Madrid, España.
- Freza Domínguez JA, González Ortiz SA, Guerra Morales F & Lagarda Cuevas J. (2012). Nalbufina SP más ropivacaína vs fentanilo más ropivacaína peridural mediante bomba de infusión elastomérica para manejo de dolor postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal. *El Residente*, 7(2), 48-58.
- Gomez de Segura IA, de la Vibora JB & Aguado D. (2009). Opioid tolerance blunts the reduction in the sevoflurane minimum alveolar concentration produced by remifentanil in the rat. *Anesthesiology*, 110(5), 1133-1138.
- González Cárdenas VH, Munar González FD, Gómez Barajas WJ, Cardona AM, Rosero BR & Manrique AJ. (2014). Remifentanilo vs. analgesia



epidural para el manejo del dolor agudo relacionado con el trabajo de parto. Revisión sistemática y meta-análisis. *Rev Colomb Anesthesiol*, 42(4), 281–294.

Graziola E, Elena G, Colucci D & Puig N. (2004). Impacto de la hemodilución en recuentos leucocitarios y niveles de cortisol, prolactina e IL-6. Comparación entre dos técnicas anestésicas en colecistectomías videolaparoscópicas. *Rev Arg Anest*, 62(5), 316-326.

Graziola E, Elena G, Gobbo M, Mendez F, Colucci D & Puig N. (2005). Estudio sobre la respuesta de estrés, hemodinámica e inmunológica de dos técnicas anestésicas (inhalatoria e intravenosa) en colecistectomías videolaparoscópicas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 52(4), 208-216.

Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D & Chauvin M. (2000). The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*, 90, 161-167.

Hernández C, Parramón F, García-Velasco P, Vilaplana J, García Ch & Villalonga A. (1999). Estudio comparativo de tres técnicas de anestesia total intravenosa: midazolam-ketamina, propofol-ketamina y propofol-fentanilo. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 46(4), 154-158.

Herrera A. (2003). *Nalbufina y alfentanil en la anestesia general balanceada*. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H & Ikeda K. (1999). The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology*, 90(2), 398-405.

Liu Z, Wang JF, Meng Y, Fan XH, Deng XM & Li JB. (2012). Effects of three target-controlled concentrations of sufentanil on MAC(BAR) of

sevoflurane. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 18(4), 361-364.

López-Millán JM, Alcañiz JB & De las Mulas M. (2007). Analgesia del trabajo de parto con remifentanilo por vía intravenosa mediante un sistema de Analgesia Controlada por la Paciente (PCIA). *Rev Soc Esp Dolor*, 6, 416-421.

Marana E, Annetta MG, Meo F, Parpaglioni R, Galeone M & Maussier ML. (2003). Sevoflurane improves the neuroendocrine stress response during laparoscopic pelvic surgery. *Can J Anaesth*, 50(4), 348-354.

Moreno-Guzmán A. (2012). Breve historia de la anestesia. *Rev Sanid Milit Mex*, 66(4), 189-194.

Muchada R. (2003). Desflurano y Remifentanilo asociados para la inducción inhalatoria, el mantenimiento de la narcoanalgesia y la recuperación rápida postanestésica. *Rev Col Anest*, 31, 183-188.

Muñoz LA, Reyes LE, Niño CG, Gomez WG, Diaz WR, Romero JC, Mendoza G & Arevalo JJ. (2015). Comparación de los perfiles farmacodinámicos de tres moléculas de remifentanilo en cuanto a su respuesta hemodinámica a las maniobras de laringoscopia e intubación traqueal. *Rev Colomb Anesthesiol*. Recuperado de:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2015.03.005>

Olvera Romo J. (2010). *Determinacion de la frecuencia de memoria transanestésica en pacientes sometidos a anestesia general balanceada en el Hospital Miguel Hidalgo*. Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo, Aguascalientes, México.

Ordóñez Ugalde E. (2010). *Anestesia Total Intravenosa con Propofol vs. Anestesia balanceada con sevoflurano, para la cirugía abdominal*. Hospital Vicente Corral Moscoso, Hospital José Carrasco Arteaga. 2009-2010. Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

Paladino MA, Gelsumino C & Lalin C. (1998). Efectos respiratorios y usos del

remifentanilo. *Farmacología Comparada. Rev Arg Anest*, 56(6), 383-394.

Pérez López DC, Rodríguez Sánchez G, Tovar Cuevas JR & Vanegas Saavedra A. (2013). Comparación del tiempo de despertar y tiempo de descarga entre dos técnicas de anestesia total intravenosa: remifentanilo vs fentanilo. *Rev Colomb Anesthesiol*, 41(4), 250–256.

Quirante A, Delgado JA, Santiago J, Santiago FM, García-Herrero R & Cánovas E. (2004). Remifentanyl versus epidural central blockade for the management of postoperative pain in emergency vascular surgery. *Rev Soc Esp Dolor*, 11, 524-527.

Rodríguez R, Martínez E, Santana M & Rodríguez Huertas E. (2007). Stress response under continuous infusion of remifentanil compared to bolus doses of fentanyl assessed by levels of cytokines, C-reactive protein, and cortisol during and after abdominal hysterectomy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 54(4), 221-226.

Santiago Hernández LA. (2013). *Cambios hemodinámicos transoperatorios en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada versus anestesia regional (bloqueo mixto)*. Instituto Mexicano del Seguro Social. Jalapa, México.

Sneyd JR, Camu F, Doenicke A, Mann C, Holgersen O & Helmers JH. (2001). Remifentanil and fentanyl during anaesthesia for major abdominal and gynaecological surgery. An open, comparative study of safety and efficacy. *Eur J Anaesthesiol*, 18(9), 605-614.

Steurer M, Schlapfer M, Z'Graggen BR, Booy C, Reyes L & Spahn DR. (2009). The volatile anaesthetic sevoflurane attenuates lipopolysaccharide-induced injury in alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol*, 155(2), 224-230.

Suter D, Spahn DR, Blumenthal S, Reyes L, Booy C & Z'Graggen BR. (2007).

- The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells. *Anesth Analg*, 104(3), 638-645.
- Sztark F, Chopin F, Bonnet A & Cros AM. (2005). Concentration of remifentanil needed for tracheal intubation with sevoflurane at 1 MAC in adult patients. *Eur J Anaesthesiol*, 22(12), 919-924.
- Tafur LA & Lema E. (2010). Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética. *Rev Col Anest*, 38(2), 215-231.
- Thompson JP, Hall AP, Russell J, Cagney B & Rowbotham DJ. (1998). Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth*, 80(4), 467-469.
- Twersky RS, Jamerson B, Warner DS, Fleisher LA & Hogue S. (2001). Hemodynamics and emergence profile of remifentanil versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients. *J Clin Anesth*, 13(6), 407-416.
- Urner M, Limbach LK, Herrmann IK, Muller-Edenborn B, Roth-Z'Graggen B & Schlicker A. (2011). Fluorinated groups mediate the immunomodulatory effects of volatile anesthetics in acute cell injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 45(3), 617-624.
- Vidal MA, Velázquez A, Morgado I, Pérez Bustamante F & Torres LM. (2004). Sedación con remifentanilo para una traqueostomía en un paciente Pediátrico. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 51, 600-603.
- Yeganeh N, Roshani B, Latifi H & Almasi A. (2013). Comparison of target-controlled infusion of sufentanil and remifentanil in blunting hemodynamic response to tracheal intubation. *J Inj Violence Res*, 5, 101-107.

## ANEXOS

### **Anexo 1. Protocolo para la valoración pre-anestésica.**

1. Examen físico al paciente, siguiendo el siguiente esquema:
  - 1.1. Cabeza: normo-céfalo; cara: malformaciones faciales; boca: apertura bucal; movilidad de cuello.
  - 1.2. Simetría del tórax, auscultación de campos pulmonares, ruidos cardiacos.
  - 1.3. Abdomen: ruidos hidro-aéreos.
  - 1.4. Extremidades: simetría, tono y sensibilidad muscular.
2. Valoración de los exámenes de laboratorio:
  - 2.1. Hemograma completo (hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas); coagulograma (tiempo de tromboplastina, tiempo de protrombina).
  - 2.2. HIV, hepatitis.
3. Exámenes complementarios:
  - 3.1. EKG, ecografía abdominal, radiografía estándar de tórax.
4. Antecedentes patológicos personales: alergias, enfermedades existentes; antecedentes patológicos familiares: madre, padre, abuelos; hábitos; medicaciones que toma por rutina el niño.

**Anexo 2. Clasificación de la ASA para determinar el estado físico de los pacientes que van a ser sometidos a anestesia. (Daabiss, 2011)**

<b>ASA I</b>	Paciente normal y sano.
<b>ASA II</b>	Paciente con enfermedad general leve o moderada.
<b>ASA III</b>	Paciente con enfermedad general grave, de cualquier causa.
<b>ASA IV</b>	Paciente con enfermedad sistémica grave, que amenaza continuamente su vida.
<b>ASA V</b>	Paciente moribundo, cuyo fallecimiento es previsible, con o sin intervención quirúrgica, en las primeras 24 horas.
	Si la cirugía tiene carácter urgente, se le adjuntará la letra "E"

### **Anexo 3. Cuestionario de recolección de datos.**

Formulario No.: \_\_\_\_\_

Historia clínica: \_\_\_\_\_

Edad (años): \_\_\_\_\_

Sexo:                    Masculino: \_\_\_\_\_                    Femenino: \_\_\_\_\_

Peso (Kg): \_\_\_\_\_

Diagnóstico operatorio: \_\_\_\_\_

Tipo de cirugía:      Programada: \_\_\_\_\_                    Emergencia: \_\_\_\_\_

Estado físico:        ASA: \_\_\_\_\_

Cirugía realizada: \_\_\_\_\_

Dosis empleada de remifentanilo: \_\_\_\_\_

Tiempo de recuperación: \_\_\_\_\_

Efectos adversos:                    Ninguna: \_\_\_\_\_

   Náuseas: \_\_\_\_\_

   Vómitos: \_\_\_\_\_

   Convulsiones: \_\_\_\_\_

   Depresión respiratoria: \_\_\_\_\_

   Hipotensión: \_\_\_\_\_

   Bradicardia: \_\_\_\_\_

   Otros (¿Cuál?): \_\_\_\_\_

Días de hospitalización: \_\_\_\_\_