

Farmacología aplicada en anestesiología Escenarios clínicos

Juan Heberto Muñoz Cuevas



**FARMACOLOGÍA APLICADA
EN ANESTESIOLOGÍA.
ESCENARIOS CLÍNICOS**

Farmacología aplicada en anestesiología. Escenarios clínicos

Juan Heberto Muñoz Cuevas

Médico Anestesiólogo, Hospital General de México.
Coordinador de Enseñanza del Curso de Posgrado de Anestesiología, UNAM, HGM.
Presidente Electo del Colegio Mexicano de Anestesiología, A. C.
Maestro en Administración de Hospitales y Salud Pública, SEP, HGM.
Vocal de TIVAmérica, Capítulo Anestesia Intravenosa, CLASA.



**Editorial
Alfil**

Farmacología aplicada en anestesiología. Escenarios clínicos

Todos los derechos reservados por:

© 2013 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael

06470 México, D. F.

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: alfil@editalfil.com

www.editalfil.com

ISBN 978–607–8283–22–4

Dirección editorial:

José Paiz Tejada

Revisión editorial:

Irene Paiz, Berenice Flores

Revisión técnica:

Dr. Jorge Aldrete Velasco

Diseño de portada:

Diego Muñoz Olivares, Arturo Delgado

Dibujos:

Alejandro Rentería

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.

Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos

03800 México, D. F.

Mayo de 2013

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Colaboradores

Dr. Daniel Benítez

Médico General. Asistente de Investigación, Departamento de Anestesiología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

Capítulo 16

Dra. Alexandra Caballero Mendoza

Médico Anestesiólogo, Hospital Clínica Kennedy, Guayaquil, Ecuador.

Capítulo 20

Dr. Juan José Capria

Jefe de Anestesiología del Hospital de Gastroenterología de Buenos Aires. Miembro fundador de TIVAmérica. Presidente de la Fundación Investigar. Buenos Aires, Argentina.

Capítulos 7, 9

Dra. Jeanneth Cervantes Bastidas

Jefe del Servicio de Anestesiología del Club de Leones Quito Central. Tratante Axis, Hospital Tratante de Clinivisión. Quito, Ecuador.

Capítulo 22

Dra. Lizette Corral Kassian

Médico Anestesiólogo del Hospital General de México, O. D. México, D. F.

Capítulo 4

Dra. Norma Cuéllar Garduño

Jefe de Servicio de Anestesiología, Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM, Toluca, México.

Capítulo 18

Dra. Rocío Delgado Cortés

Médico Anestesiólogo, Hospital General Regional N° 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”, IMSS. México, D. F.

Capítulo 19

Dra. Angélica Devis Morales

Médica Anestesióloga, Pontificia Universidad Javeriana, Clínica del Country–Cirugía para la Obesidad, TIVAmérica, Bogotá, Colombia.

Capítulo 15

Dr. Juan Carlos Díaz

Anestesiólogo–Intensivista, Epidemiólogo, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor de Cátedra, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

Capítulo 16

Dr. Ricardo Fonseca

Médico Farmacólogo. Profesor Jubilado, Cátedra de Farmacología, Escuela de Medicina “Luis Razzetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Capítulo 1 (revisión)

Dra. Carolina Frederico Avendaño

Médico Anestesiólogo, Hospital “José María Vargas”, Caracas, Venezuela.

Capítulo 11

Dr. Lorenzo García

Médico Geriatra. Certificado por el Consejo Mexicano de Geriátrica. Subdirector Médico del Hospital General de México, O. D. Exjefe del Servicio de Geriátrica del Hospital General de México, O. D. Expresidente de la Asociación Mexicana de Gerontología y Geriátrica, A.

C. Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Geriátrica, UNAM. Profesor Titular de la asignatura de Geriátrica en la Escuela Superior de Medicina, IPN. Profesor Titular de la Asignatura de Gericultura en el CETIs 10, SEP. México, D. F.

Capítulo 14

Dr. Omar García Nájera

Médico Anestesiólogo egresado del HGM. México, D. F.

Capítulo 21

Dr. Marcelo Gómez Roca

Médico Anestesiólogo, Staff del Servicio de Anestesia del Hospital de Gastroenterología de Buenos Aires “Carlos Bonorino Udaondo”. Buenos Aires, Argentina.

Capítulo 7

Dra. Paulina González Navarro

Médico Anestesiólogo y Algólogo del Hospital General de México, O. D. Profesor Adjunto del Curso Universitario de Posgrado en Anestesiología, UNAM. México, D. F.

Capítulos 4, 21

Dr. Roberto González Oviedo

Anestesiólogo, Cirugía Cardiovascular y Torácica, hospitales privados, Monterrey, Nuevo León. Jubilado del Hospital de Cardiología N° 34, IMSS, Monterrey, N. L., México.

Capítulo 17

Dra. Patricia Angélica Ibarra Malagón

Médico Anestesiólogo–Algólogo, adscrita al Servicio de Anestesiología del Hospital General de México, O. D. México, D. F.

Capítulo 4

Dr. Fabián Manrique

Anestesiólogo, Departamento de Anestesiología, Clínica Saludcoop (Bogotá), Bogotá, Colombia.

Capítulo 16

Dr. Javier Márquez Gutiérrez de Velasco

Anestesiólogo Cardiovascular, Hospital Ángeles Mocel, México, D. F.

Capítulo 12

Dra. Claudia M. Morineau Chávez

Médico Anestesiólogo, Hospital “Ángeles Mocel”, México, D. F.

Capítulo 12

Dr. Juan Heberto Muñoz Cuevas

Médico Anestesiólogo, Hospital General de México. Coordinador de Enseñanza del Curso de Posgrado de Anestesiología, UNAM, HGM. Coordinador de Capítulos, Colegio Mexicano de Anestesiología, A. C.

Maestro en Administración de Hospitales y Salud Pública, SEP, HGM. Vocal TIVAmérica, Capítulo Anestesia Intravenosa, CLASA. México, D. F.

Capítulos 11, 14

Dr. Víctor Navarrete Suazo

Profesor Auxiliar de Anestesiología UCM–H Fac. “Cmdte. M. Fajardo”. Jefe de Servicio de Anestesiología Clínica, Central “Cira García Reyes”. La Habana, Cuba.

Capítulo 5

Dr. Roberto José Orozco Sánchez

Médico Anestesiólogo. Terapia del Dolor. Clínica Sanatrix, Unidad Quirúrgica Cinco. Caracas, Venezuela.

Capítulo 1

Dr. José María Pastor

Médico Anestesiólogo recertificado por FAAAAR. Tandil, Argentina.

Capítulo 23

Dra. Maricruz Pérez Amador

Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología del Instituto Nacional de Cancerología. México, D. F.

Capítulo 10

Dr. Fernando Raffán Sanabria

Anestesiólogo–Intensivista. Especialista en Anestesia para Trasplantes, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor Clínico, Universidad de los Andes (Bogotá, Colombia). Profesor Asociado, Universidad El Bosque (Bogotá–Colombia). Coordinador Académico, Comité Anestesia para Trasplantes y Transfusiones. Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE). Bogotá, Colombia.

Capítulo 16

Dr. Sandra Raudales Ruiz

Anestesióloga Pediatra. Médico Adscrito al Hospital General de México. México, D. F.

Capítulo 13

Dra. Marinela Riccobono

Médico Anestesiólogo. Hospital Vargas de Caracas. Caracas, Venezuela.

Capítulo 1

Dra. Arizbe Rivera Ordóñez

Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología del Hospital General Xoco. México, D. F.

Capítulo 8

Dra. Nancy Elizabeth Rodríguez Delgado

Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. Médico Adscrito al Hospital General de México. México, D. F.

Capítulo 13

Dr. Eduardo Martín Rojas Pérez

Anestesiólogo Cardiovascular Adscrito del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, México, D. F. Profesor Titular del Curso Universitario en Anestesiología del Hospital Regional “Adolfo López Mateos”, ISSSTE, D. F. Anestesiólogo Cardiovascular Adscrito al Hospital General de México, SSa, México, D. F.

Capítulo 2

Dr. Joaquín Sánchez Vergara

Médico Anestesiólogo Adscrito al Servicio de Anestesiología, Unidad de Oncología, Hospital General de México. México, D. F.

Capítulo 6

Dr. Pablo O. Sepúlveda Voullième

Cínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile, Chile.

Capítulo 3

Dra. Laura Silva Blas

Anestesiólogo Pediatra–Algólogo del Hospital General

de México, O. D. Profesor Adjunto del Curso Universitario de Posgrado en Anestesiología, UNAM. Expresidente de SMAGO. México, D. F.

Capítulo 4

Dr. Alberto Vanegas Saavedra

Médico Anestesiólogo. Egresado de la Universidad Nacional de Colombia. Especialización en Anestesia y Reanimación, Universidad Nacional. Hospital “San Juan de Dios” y Hospital “San José” de Bogotá. Especialización en Anestesia Intravenosa en varios países europeos y en los Estados Unidos. Exdirectivo de la Sociedad Cundinamarquesa de Anestesiología y de la Sociedad Colombiana. Presidente del Comité Latinoamericano de Anestesia Intravenosa. Profesor de la cátedra de Anestesia Intravenosa en diversas universidades del país. Anestesiólogo de la Clínica del Country en Bogotá, Colombia. Autor del libro *Anestesia intravenosa*, publicado por Editorial Panamericana. Bogotá, Colombia.

Capítulo 24

Contenido

	Un prólogo desde el Río Grande hasta Tierra del Fuego	XI
	<i>Pablo O. Sepúlveda Voullième</i>	
	Introducción	XIII
	<i>Juan Heberto Muñoz Cuevas</i>	
Capítulo 1.	Papel de la farmacología para perfusiones intravenosas en la práctica de la anestesiología	1
	<i>Roberto José Orozco Sánchez, Marinela Riccobono, Revisión: Ricardo Fonseca</i>	
Capítulo 2.	Los anestésicos y el corazón	15
	<i>Eduardo Martín Rojas Pérez</i>	
Capítulo 3.	Qué aprendimos de los modelos de propofol	41
	<i>Pablo O. Sepúlveda Voullième</i>	
Capítulo 4.	Perfusión intravenosa de opioides agonistas	53
	<i>Laura Silva Blas, Paulina González Navarro, Lizette Corral Kassian, Patricia Angélica Ibarra Malagón</i>	
Capítulo 5.	Ketamina, agonistas alfa 2, gabapentina	67
	<i>Víctor Navarrete Suazo</i>	
Capítulo 6.	Lidocaína en perfusión intravenosa continua	87
	<i>Joaquín Sánchez Vergara</i>	
Capítulo 7.	Benzodiazepinas en anestesia total intravenosa	93
	<i>Juan José Capria, Marcelo Gómez Roca</i>	
Capítulo 8.	Analgesia multimodal	105
	<i>Arizbe Rivera Ordóñez</i>	
Capítulo 9.	Anestesia basada en analgesia	115
	<i>Juan José Capria</i>	
Capítulo 10.	Monitoreo en anestesia intravenosa y despertar transoperatorio	121
	<i>Maricruz Pérez Amador</i>	
Capítulo 11.	Dispositivos y sistemas de perfusión intravenosa continua	129
	<i>Juan Heberto Muñoz Cuevas, Carolina Frederico Avendaño</i>	
Capítulo 12.	Seguridad en perfusiones intravenosas	143
	<i>Claudia M. Morineau Chávez, Javier Márquez Gutiérrez de Velasco</i>	
Capítulo 13.	Anestesia total intravenosa en pediatría	149
	<i>Nancy Elizabeth Rodríguez Delgado, Sandra Raudales Ruiz</i>	

Capítulo 14.	Fármacos anestésicos intravenosos en el paciente senil, un “viejo” problema	169
	<i>Juan Heberto Muñoz Cuevas, Lorenzo García</i>	
Capítulo 15.	Anestesia total intravenosa en el paciente obeso	185
	<i>Angélica Devis Morales</i>	
Capítulo 16.	Anestesia total intravenosa en pacientes con disfunción hepática	193
	<i>Fernando Raffán Sanabria, Daniel Benítez, Juan Carlos Díaz, Fabián Manrique</i>	
Capítulo 17.	Anestesia total intravenosa en cirugía cardiovascular	207
	<i>Roberto González Oviedo</i>	
Capítulo 18.	Anestesia total intravenosa en cirugía oncológica	219
	<i>Norma Cuéllar Garduño</i>	
Capítulo 19.	Anestesia total intravenosa para cirugía mayor abdominal	235
	<i>Rocío Delgado Cortés</i>	
Capítulo 20.	Anestesia total intravenosa en cirugía laparoscópica	241
	<i>Alexandra Caballero Mendoza</i>	
Capítulo 21.	Anestesia total intravenosa en el paciente infectado	257
	<i>Paulina González Navarro, Omar García Nájera</i>	
Capítulo 22.	Anestesia total intravenosa en cirugía otorrinolaringológica	269
	<i>Jeanneth Cervantes Bastidas</i>	
Capítulo 23.	Anestesia intravenosa fuera del quirófano	277
	<i>José María Pastor</i>	
Capítulo 24.	El futuro de la anestesia total intravenosa en América Latina	285
	<i>Alberto Vanegas Saavedra</i>	
	Índice alfabético	315

Un prólogo desde el Río Grande hasta Tierra del Fuego

Pablo O. Sepúlveda Voullieme

*Antes de la peluca y la casaca
fueron los ríos, ríos arteriales;
fueron las cordilleras, en cuya onda raída
el cóndor o la nieve parecían inmóviles...
El hombre tierra fue, vasija, párpado
Del barro trémulo, forma de la arcilla,
Fue cántaro Caribe, piedra chibcha,
Copa imperial o sílice araucana...*

Neruda, premio Nobel de literatura 1972, profundo americanista, escribe desde esta América, que se construye desde antes de la llegada europea, hasta aun en los días actuales, republicana y libre pensadora, desde identidades ancestrales en la relación con la tierra y los cielos puros descritos por grandes las grandes culturas prehispánicas, hasta la síntesis a veces pura o a veces fatigada por la espada y la cruz.

Con un idioma común pero además muchos otros lenguajes enriquecedores confluyentes, en la América aparece el valor del cero, que no es la nada, sino un sentido profundo de abstracción que ni griegos ni romanos tenían. La matemática profunda ya instalada en la piedra de Chichén Itzá y Tiahuanaco.

En esta América golpeada que conocía las plantas...

El árbol jacarandá, el ceibo bermellón, el copihue, el árbol caucho, el cacao, el maíz, la papa, el tabaco silvestre, el tomate y del útero verde amazónico miles de germinaciones alimentaron las bocas de la Europa hambrienta... y también los bolsillos de la usura del uso de los conocimientos que eran simbiosis hombre-tierra americana.

La farmacología de la planta y su cura nacen todos los días de la fertilidad; a veces duales, el *abaremo-temo* del Brasil, astringente y con la corteza hecha polvo y cocida, es vulneraria o sanadora de heridas; o el *gua-*

yacán, cuya corteza —el *palo santo*— es conocida contra las enfermedades venéreas, pero cuya fruta es utilizada como laxante, o el *avellano de Guadalupe*, tiene unas hojas con la virtud de curar úlceras antiguas y en otras ocasiones, como la cocción de la raíz del *carameis*, que sirve tanto contra el asma como contra las fiebre, o la fruta del árbol llamado *carcápuli*, para diarrea, excita el apetito, facilita el parto, aumenta la leche de las puérperas; y hecha polvos aclara la vista, o la poderosa raíz de *acuitce-huariacua*, que apacigua la fiebre y fortifica el corazón, es contraveneno seguro, y resiste a las picaduras del escorpión. El *matico* mapuche, cicatrizante y antiulceroso... ¿nace de aquí esta pasión del conocer el poder sanador de la tierra?

Aún más específica, la farmacopea indiana anestésica universalizada con el *hourari* (curare), o la coca en la altura para trépanos y anestésias locales, se difunde tanto que se ha olvidado su origen, encubierto en sintéticos que vienen ahora en una nueva oleada de colonizadores.

Cuánto drama e impotencia, convencidos que no somos ni fuimos, que copiamos mejor que creamos, que nos hicieron creer que América era impura, vacía de ideas, llena de brutalidad...

Pero ya empezó otro tiempo. Si bien hace sólo pocos años que hemos revalorizado nuestro hacer y quehacer

como una fuerza creativa. Y en especial en anestesiología los últimos años han sido especialmente llamativos.

Dependientes por años del esfuerzo de pequeños gigantes como Heberto Muñoz Cuevas, editor de este texto, ahora se ha sembrado el interés de los europeos en esta América histórica y hemos superado a los nuevos americanos (los del norte) en el interés masivo por la farmacología con la masividad del hambre de aprender de farmacología de nuestros anestesiólogos.

El Dr. Muñoz Cuevas, con 20 años haciendo un curso de farmacología en el Hospital General de la ciudad de México y recorriendo los rincones del continente junto con un puñado de jóvenes (por su espíritu) latinoamericanos agrupados en un engendro de organización anárquica y alegre, “TIVAmérica”, han enseñando más que farmacología, compartiendo, entregando amistades, estimulando el pensamiento...

En América Latina la creatividad se comienza a desatar, aun después de los golpes cotidianos y siguen apareciendo los “Cándidos y Pendejos”^{*} que están dispuestos a inventar cómo sobrevivir la adversidad de siglos de pobreza en la anestesiología (los goteos de succinilcolina-procaína, las perfusiones con “chapitas” de mezclas), aunque ahora también aparecen el conocimiento de tecnologías informáticas, modelos cinéticos, ingenierías robóticas, nacidas de este lenguaje compartido de los últimos años por estos aventureros americanistas que se estimulan y aparecen contando sus historias y experiencias en este hermoso libro.

Somos continente hecho de mezclas de razas, pero aprendimos que en anestesia este concepto no se ajusta al conocimiento de la neurociencia y la farmacología

modernas: de la monodroga que conceptualizaba la anestesia como un proceso lineal y continuo, a la multi-droga para manejo de componentes múltiples separados y graduados dinámicamente en el transcurso de nuestra anestesia para “profundidades hipnóticas, analgésicas, musculares, amnésicas, etc.”, cada cual por separado.

Esta historia reciente ha hecho entre nosotros a grupos que ya son competitivos con Europa en varias áreas, son lejos más convocantes y sin duda más gozadores de la amistad y de las infusiones de productos bebestibles, saboreables, audibles o bailables de nuestra América. Estímulos no banales para motivar la educación y el conocer.

Este libro es un festejo, es un festín que este grupo de generosos profesores entrega a la comunidad para compartir, criticar y enriquecer en otros libros que vendrán.

¿Por qué lo hacen? No lo tengo claro, pero es probable que la búsqueda de la sincronía entremedio del caos, que nos dé respuestas bellas a la aventura del saber y del vivenciar.

Este libro no es ni más ni menos que esta historia. Amigos, colegas, multicolores latinoamericanos que han buscado cómo sintetizar lo propio con lo que trajo el europeo y luego usarlo con la libertad de la identidad local, para tratar de recuperar una historia propia.

Aún falta camino, pero ya se ha roto la inercia que nos mantuvo perplejos. En los últimos 10 años hemos visto los frutos, y este libro es uno más de las gotas tras gotas que han llenado el paisaje de motivaciones.

Adelante, pase usted a disfrutar.

Dr. Pablo Sepúlveda Voullieme
Santiago de Chile
Noviembre 2012

* La referencia es un homenaje a todos nuestros colegas que asoman como ingenuos y tontos ante una sociedad que valora las competencias por cuanto lucra, en vez de exaltar su aporte permanente y desinteresado a la educación y el conocimiento.

PD. Cuando escribimos un libro también cortamos un árbol. Tengamos fidelidad a nuestra riqueza ancestral y que cada lectura se convierta en una semilla.

Introducción

Juan Heberto Muñoz Cuevas

La anestesiología es una de las especialidades más completas dentro de la práctica de la medicina, ya que permite al especialista actuar con base en el conocimiento y el razonamiento de las bases anatómicas y fisiológicas, aunadas al pleno dominio de la farmacología y sus aplicaciones en la anestesiología, permitiendo tomar decisiones para una correcta selección de técnicas invasivas en el paciente con el propósito de ofrecer una serie de procedimientos perioperatorios de calidad y seguridad en cualquier escenario clínico y en cualquier instancia que se requiera.

Es evidente el aporte científico de finales del siglo pasado y el inicio del actual, enfocado a la biología molecular, específicamente al sistema nervioso, que pretende desenmarañar mediante el estudio y el descubrimiento de un gran número de neurotransmisores, así como una diversidad de mecanismos de acción con diferentes sistemas intracelulares y extracelulares involucrados en el estado anestésico, considerado tradicionalmente como hipnosis, analgesia e inmovilidad ante una noxa específica.

Estos conceptos, con base en la medicina basada en evidencias, se han ido modificado en la actualidad con tendencia a demostrar la importancia de alcanzar y mantener concentraciones de un fármaco en uno o varios sitios efectores y/o zonas *target*, vía plasma, para alcanzar objetivos específicos que modifican la neurotransmisión celular, responsables de la respuesta clínica durante un evento anestésico.

El dominio de la farmacología aplicada en anestesiología es fundamental para que cualquier médico anestesiólogo proceda a realizar la adecuada elección, asociación e interacción de fármacos para generar la respuesta clínica deseada, procurando minimizar la incidencia y

la intensidad de efectos adversos inherentes al manejo de este tipo de fármacos, al titular los agentes anestésicos dentro de una ventana terapéutica.

La sinergia y los efectos aditivos que resultan de la polifarmacia durante un evento anestésico, necesarios y suficientes para producir un estado anestésico adecuado en un tiempo determinado, se basan en el correcto razonamiento de una dosificación segura y confiable, así como en la titulación de la misma durante el evento quirúrgico, diagnóstico y/o terapéutico individualizado para el paciente, para cualquier escenario clínico y ante todo tipo de situación.

Interactuar con los receptores específicos y modificar la respuesta farmacodinámica son factores que deben ser tomados en cuenta para que la decisión al implementar una estrategia farmacológica teórica, basada en la cinética del fármaco, involucre una respuesta clínica que permita cuantificar la intensidad de esa estrategia, con el objetivo de alcanzar y manejar las ventanas terapéuticas de cada uno de los fármacos requeridos para minimizar los eventos de infradosificación o sobredosificación, todo esto con base en una relación entre concentración plasmática y concentración sitio efecto, permitiendo una respuesta clínica efectiva y a la vez prevenir o eliminar efectos adversos inherentes a la combinación de varios fármacos en cada paciente.

La farmacología aplicada en anestesiología es el parateguas elemental para elegir, dosificar, titular, administrar y mantener la concentración plasmática de los agentes anestésicos con el único fin de llegar a y mantener una concentración en sitio efecto para obtener una respuesta clínica y permitir su mantenimiento acorde a la intensidad y la duración del evento nocivo, así como la prevención de eventos adversos preoperatorios y

transoperatorios, con el único fin de lograr una respuesta farmacológica racional y objetiva.

Este libro cuenta con la participación de prestigiosos médicos anestesiólogos mexicanos y latinoamericanos, expertos en diversas áreas, así como en farmacología y en el tema de perfusiones intravenosas continuas, cuyo

objetivo pretende ser una guía práctica para orientar acerca de las ventajas y desventajas de utilizar esta alternativa en la práctica cotidiana del médico anestesiólogo y en cualquier escenario clínico, siendo responsabilidad directa del lector el empleo y el uso de esta información.

*A todas aquellas personas conocidas y desconocidas
que colaboraron en la elaboración de un proyecto cuyo objetivo es
difundir el conocimiento de la farmacología aplicada a la anestesiología...
incluida mi familia, mis maestros, mis colegas, mis residentes, los pacientes...
¡y especialmente a ti!*

Papel de la farmacología para perfusiones intravenosas en la práctica de la anestesiología

Roberto José Orozco Sánchez, Marinela Riccobono, Revisión: Ricardo Fonseca

La farmacología (del griego *pharmakon* [φαρμακον], fármaco, y *logos* [λογος] ciencia) es la ciencia que se ocupa del estudio de los fármacos, llamándose fármaco todo agente químico que modifique al protoplasma vivo.¹ La farmacología comprende el conocimiento de la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, la presentación, los efectos bioquímicos y fisiológicos, los mecanismos de acción, la absorción, la distribución, la biotransformación y la eliminación de los fármacos, así como su uso terapéutico o no terapéutico.¹

Para el médico es el estudio de los fármacos útiles en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades del ser humano. Para el anestesiólogo la farmacología implica el estudio de aquellos medicamentos que le permiten conseguir analgesia, amnesia, hipnosis y relajación muscular, así como modificar los sistemas orgánicos a fin de conservar la homeostasis durante la cirugía, manteniéndose siempre dentro de un rango terapéutico. Para el anestesiólogo que desea dar anestesia total intravenosa se hace necesario conocer y comprender, además de la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos, los modelos de perfusión, ya sea que utilice perfusión controlada por computadora con una meta plasmática prefijada o mediante sistemas manuales.^{1,2}

En 1981 Schwilden fue el primero en usar las perfusiones controladas por computadora. En la actualidad esta modalidad de administrar perfusiones posee programas que permiten predecir con bastante certeza una concentración plasmática deseada u objetivo; estos sistemas son conocidos como TCI (*target controlled infusion*), y así se describirán de ahora en adelante.³

La meta de la anestesia total intravenosa es lograr la menor respuesta simpática durante todo el acto anesté-

sico quirúrgico, mantener una adecuada estabilidad hemodinámica y una excelente emergencia de la anestesia, utilizando la menor cantidad de fármaco que permita lograr estos efectos en forma satisfactoria, tomando además en cuenta la variabilidad entre los tipos de pacientes (adulto normal, anciano, pediátrico, obeso, hipovolémico, etc.), así como las diversas patologías.^{1,2,4}

Sólo un conocimiento profundo de los fármacos, las interacciones entre ellos y los diferentes modelos de perfusión permite lograr esta meta, así como una predictibilidad aceptable para la inducción, el mantenimiento y la finalización del acto anestésico.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La farmacocinética (FC) es la relación que existe entre la dosis de fármaco que se administra y la concentración que alcanza en el plasma; comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo, eliminación y excreción del fármaco.⁴⁻⁷ Es, en pocas palabras, lo que el organismo le hace al fármaco.

La farmacocinética estudia los cambios que sufre el principio activo *in vivo*. El término farmacocinética fue utilizado por primera vez en 1953 y literalmente significa la aplicación de la cinética (estudio de los cambios de una o más variables en función del tiempo) al *pharmakon*, palabra griega que denota drogas y pócimas (J. Wagner, 1981). La farmacocinética implica el estudio de la evolución temporal de las cantidades de fármacos

y sus metabolitos en tejidos o fluidos biológicos empleando modelos matemáticos que permiten interpretar los resultados obtenidos. Una clara definición fue postulada por Gibaldi⁷ y Levy en 1976, en la cual mencionan: “La farmacocinética está relacionada con el estudio y la caracterización en el transcurso del tiempo de la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de un fármaco y la relación de esos procesos con la intensidad y la evolución temporal de los efectos terapéuticos y adversos del fármaco. Se aplican técnicas matemáticas y bioquímicas como herramientas del estudio”.³

Cuando se habla de farmacodinamia (FD) se está refiriendo al efecto que produce el fármaco en el organismo, es decir, es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción,⁴ es la traducción de la concentración plasmática en un efecto clínico. El objetivo perseguido cuando se busca una relación farmacocinética–farmacodinámica (FC–FD) es calcular, a partir de las concentraciones plasmáticas de fármacos, la dosis del fármaco necesaria que produzca el efecto terapéutico o bien sea potencialmente tóxica.³

Es el proceso de titulación lo que unifica la farmacocinética con la farmacodinamia. La farmacocinética y la farmacodinamia van de la mano. En teoría son conceptos independientes, pero en la práctica se van produciendo simultáneamente desde el momento en que administramos un fármaco en el organismo.⁴

La relación FC–FD y su manifestación clínica se puede entender dentro del siguiente contexto:

1. El fármaco en sangre va a seguir su proceso farmacocinético de distribución, metabolismo y excreción.
2. Cuando interactúe con los receptores correspondientes va a generar un cambio determinado de activación o inactivación (o ambos) de procesos específicos que se reflejarán en efectos también específicos, algunos de los cuales van a ser clínicamente evidenciables (p. ej., disminución de la presión arterial), mientras que otros pueden ocurrir de forma clínicamente silente (p. ej, incremento de triglicéridos sanguíneos).
3. La intensidad de dichos efectos dependerá de las interacciones fármaco–receptor que se produzcan con base en:
 - a. La afinidad del fármaco por cada tipo de receptor con el que interactúe.
 - b. La cantidad de receptores que sean activados.
 - c. El disparo de mecanismos homeostáticos para contrarrestar el efecto inducido por el fármaco.

- d. Las condiciones basales del tejido en el momento en que se produzca dicho efecto.

A manera de ejemplo: si un fármaco en una concentración plasmática determinada produce una cierta vasodilatación, la intensidad de esa vasodilatación dependerá de la intensidad de la activación (o bloqueo) del receptor específico (afinidad del fármaco) y de la concentración que el fármaco haya alcanzado en el tejido en el que se encuentre el receptor, lo que será proporcional a la concentración plasmática y determinará la cantidad de receptores que sean afectados.

A medida que ocurra la vasodilatación el organismo responderá disparando mecanismos homeostáticos locales (p. ej., liberando un mediador local con acción vasopresora) o sistémicos (p. ej., activando el sistema simpático).

Ahora bien, el efecto final también dependerá de las condiciones basales locales y sistémicas que se asocien al efecto del fármaco. Siguiendo con el ejemplo vasodilatador, el paciente que recibe el fármaco con efecto vasodilatador tendrá más posibilidad de presentar una hipotensión arterial si se encuentra hipovolémico que si se encuentra normovolémico; asimismo, un órgano determinado podrá desarrollar una mayor o menor vasodilatación dependiendo del grado de oxigenación previa: una hipoxia previa puede potenciar el efecto vasodilatador.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Concentración plasmática (C_p)

Es la cantidad o masa de fármaco disuelta en plasma: a igualdad de volumen, si se tiene una mayor cantidad de masa se tendrán mayores niveles plasmáticos, y a igualdad de masa en un menor volumen también se tendrán mayores niveles plasmáticos.

Hay que tener presente que la C_p es dependiente de la dosis y esta dosis puede ser administrada a través de:

- a. Un bolo único.
- b. Bolos múltiples.
- c. En forma de perfusión continua.

Se verá a continuación que para mantener una concentración plasmática estable es necesario administrar dosis ajustadas en el tiempo; por lo tanto, son dosis cambiantes, y esto es farmacocinética. Pero como la dosis también se refleja en un efecto y el efecto se puede eva-

luar clínicamente, esto es farmacodinamia. La C_p dependerá de la dosis administrada, de la forma como se administre, del volumen de distribución y de la depuración.

Volumen de distribución (V_d)

Es un volumen aparente en el cual se distribuirá el fármaco a fin de alcanzar una determinada concentración plasmática, según sus características fisicoquímicas y la forma en que lo maneje el organismo. Varía dependiendo de diferentes factores, entre ellos de su unión a proteínas plasmáticas, su liposolubilidad y la edad, sexo y composición corporal del paciente.^{4,6} Su cálculo se hace de la siguiente forma: $V_d = \text{dosis}/C_p$ bajo algunas condiciones limitantes específicas, como por ejemplo la biodisponibilidad (B_d) cuando se administra por una vía no intravenosa (se debe multiplicar la dosis por la fracción biodisponible).

Ahora se verá cómo se comportan los fármacos anestésicos desde el punto de vista farmacocinético; para ello hay que conocer los modelos que se presentan a continuación.⁴

MODELOS FARMACOCINÉTICOS

Los modelos farmacocinéticos son la piedra angular para la administración de medicamentos intravenosos. Existen tres tipos de modelos farmacocinéticos:

1. Modelos de compartimentos.
2. Modelos fisiológicos.
3. Modelos híbridos.

De ellos, el modelo de compartimento o modelo mamiar (como se le describe en la literatura) es el que mejor explica el comportamiento de los anestésicos intravenosos.^{7,8}

Modelo de compartimentos

En este modelo el organismo está representado matemáticamente en uno o varios compartimentos no ubicados como cavidades reales dentro del organismo, y en él el paso del medicamento de uno a otro está representado por la distribución del fármaco que se hace por me-

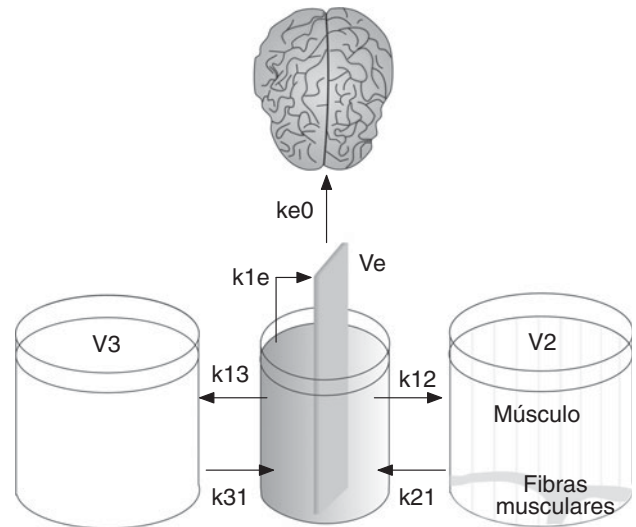


Figura 1–1. Representación del modelo de tres compartimentos.

dio del flujo sanguíneo. Estos modelos pueden ser de un compartimento o de múltiples compartimentos. El primero es el modelo farmacocinético más simple: el cuerpo está representado como un compartimento único con un volumen de distribución definido, y se supone que la concentración plasmática disminuye de manera exponencial después de la administración del fármaco como resultado de la eliminación del medicamento. En el modelo de múltiples compartimentos se supone que existen dos o más compartimentos, y está representado, por ejemplo, por tres recipientes, tres volúmenes de distribución, tres eliminaciones (desde cada compartimento) y cinco constantes de paso (figura 1–1).⁹

Una vez que el fármaco ingresa al organismo se distribuye hacia el V_1 , o volumen central, que representa al plasma y los tejidos de equilibrio rápido (tejidos de alto flujo y permeabilidad al fármaco), como corazón, cerebro (para fármacos lipofílicos), riñón, hígado y pulmones; este volumen recibe 75% del gasto cardíaco y constituye 10% de toda la masa corporal; inmediatamente ese fármaco viaja y se distribuye a otros compartimentos, que son el volumen dos, V_2 o compartimento periférico rápido, constituido por territorios comparativamente menos irrigados que V_1 , como la masa muscular. También existe transferencia hacia un volumen tres, V_3 o compartimento periférico lento, el cual simboliza los tejidos pobremente perfundidos (piel o grasa), y es el compartimento donde el fármaco se difunde con mayor lentitud desde el central.

El V_3 o compartimento periférico lento tiene una gran importancia clínica, ya que como puede captar fármacos muy liposolubles incluso después de suspender-

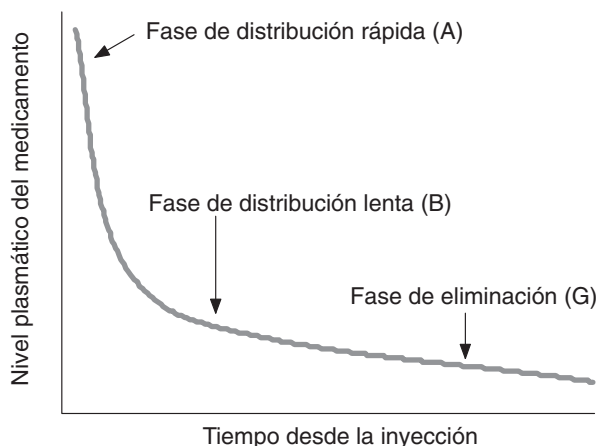


Figura 1-2.

se su infusión, actuará como reservorio y será el responsable de episodios de despertar prolongado y depresión respiratoria en la fase de recuperación.

La suma de los tres compartimentos o volúmenes es lo que se conoce como volumen en el estado estacionario o de equilibrio. No obstante, para el cálculo de estos volúmenes, excepto para el central, es necesaria la aplicación de modelos farmacocinéticos que permitan predecir la evolución de la concentración plasmática relacionada en el tiempo.

Mediante una figura se puede representar la evolución de la concentración plasmática (eje de las ordenadas) en relación al tiempo (eje de las abscisas) y se obtienen tres fases^{9,10} (figura 1-2).

Después de la administración en el compartimento central (V1) comienza la fase de distribución rápida (A) hacia tejidos menos irrigados (V2). La fase de distribución lenta (B) se caracteriza por el paso del fármaco desde V1 hacia el territorio englobado en V3 y, también, por el retorno de V2 hacia V1. La fase de eliminación o terminal (G) es aquella en la cual se produce el retorno desde V3 y V2 hacia V1. Es precisamente en esta fase cuando pueden aparecer fenómenos de efecto prolongado y se desarrolla la mayor parte de la verdadera depuración (en especial la metabólica) o eliminación. El curso de la concentración de un fármaco en un modelo de tres compartimentos se puede describir matemáticamente como:

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + G^{-\gamma t}$$

Donde A y α representan la concentración al tiempo 0 (C_0) y la constante del V1, B y β las del V2 y G y γ las del V3.

Esta ecuación es muy útil como modelo básico para la aplicación de la regresión no lineal que sirve para esti-

mar parámetros farmacocinéticos; también para controlar la infusión continua intravenosa de fármacos mediante una computadora, para realizar simulaciones o para estimar pautas de dosificación.⁹

CONSTANTES DE VELOCIDAD

Las constantes de velocidad determinan la cantidad de fármaco transferida entre dos compartimentos en cualquier momento y el gradiente de concentración entre compartimentos. A continuación se verá de forma esquemática cómo se denominan de forma universal³ (figura 1-3).

ke0

Corresponde a una constante de proporcionalidad de transferencia de fármaco desde la biofase al plasma. Cuando se habla de ke0 o ke se está hablando de salida, es decir, es una constante de equilibrio de salida de eliminación del sitio del efecto. Esta constante permite calcular el tiempo de vida media de equilibrio a sitio efector ($T_{1/2} ke0$) de un fármaco. Es un valor fijo para cada modelo farmacocinético y se relaciona con un solo compartimento; por lo tanto, es unidireccional, a diferencia de las otras constantes, que son bidireccionales. La ke0 es única para cada cinética, las concentraciones plasmáticas calculadas con cada cinética son distintas tras un mismo bolo de un mismo fármaco o velocidad de infusión. Su unidad es el min^{-1} ; no se puede introdu-

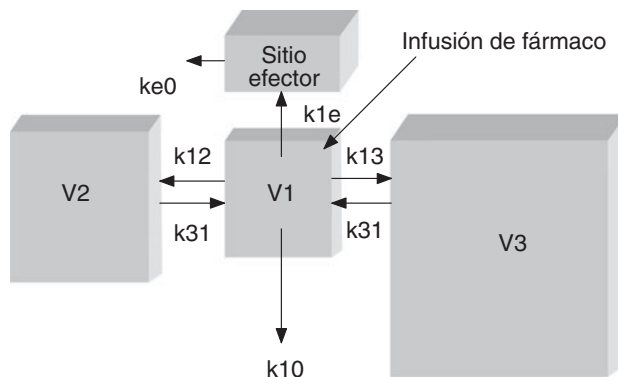


Figura 1-3. Esta figura representa el equilibrio del paso de fármaco en el modelo tricompartimental abierto.³ k12: constante de velocidad entre V1 y V2; k21: entre el V2 y el V1; k13: entre el V1 y el V3; k31: entre el V3 y el V1; k10: constante de eliminación (renal o extrarrenal).

cir valores de ke_0 obtenidos de estudios con distintas cinéticas.⁴

Determinar la ke_0 permite caracterizar los cambios en las concentraciones en la biofase o sitio efecto (C_e) en el tiempo.

El concepto de ke_0 nació con Galeazzi¹¹ en la década de 1980 con los estudios de la concentración de la procainamida en la saliva. Este concepto se basa en que al colocar un medicamento intravenoso hay un tiempo de retraso llamado histéresis, el cual comprende el lapso entre la concentración plasmática alcanzada y la respuesta clínica observada. La explicación de este retraso es que el sitio de acción del medicamento no se encuentra en el plasma (V_1); entonces, el medicamento debe pasar del plasma (V_1) al sitio de efecto (V_e), un volumen virtual muy pequeño que está representado como un compartimento que se encuentra dentro del compartimento central V_1 . El tiempo que tarda el medicamento en alcanzar un ritmo de equilibrio entre el V_1 y el sitio de efecto estaría representado por la constante de velocidad k_{1e} , y la constante de equilibrio entre V_e y V_1 sería la ke_1 ; al ser V_e un volumen virtual muy pequeño la k_{1e} y la ke_1 no representan valores significativos, por lo que se decide eliminarlas y en su lugar se tiene en cuenta sólo lo que sale de V_e hacia el exterior. Esta constante de equilibrio está representada como ke_0 , que significa que no va hacia otro compartimento.

El valor de ke_0 se obtiene de la siguiente fórmula:

$$\ln 2/ke_0 = T_{1/2} \qquad T_{1/2} = 0.693/ke_0$$

Tiempo de vida media con ke_0

Es un ajuste de la ke_0 original y refleja el tiempo medio de equilibrio al sitio efecto; este parámetro describe el tiempo de equilibrio entre el compartimento central y el cerebro a 50%, es decir, es el tiempo en que la concentración en el sitio del efecto alcanza 50% de la concentración plasmática cuando ésta se mantiene constante. El $T_{1/2} ke_0$ es el valor recíproco de la ke_0 y con él es posible modelar el comportamiento del efecto de un fármaco y su desfase con las concentraciones plasmáticas calculadas. Lamentablemente, los estudios han mostrado valores diversos. Se calcula así:⁴

$$T_{1/2} ke_0 = \ln 2/ke_0$$

donde $ke_0 = \ln 2/T_{1/2} ke_0 = 0.693/T_{1/2} ke_0$.

Nosotros no podemos medir la concentración plasmática en el sitio efecto, pero sí podemos hoy en día correlacionar la concentración plasmática del fármaco basándonos en su efecto farmacodinámico (efecto clíni-

co). Si conocemos la constante de velocidad ke_0 podemos describir el ritmo de equilibrio entre el compartimento plasmático y el sitio efecto.⁴

La ke_0 es el enlace entre la fase farmacocinética y la fase farmacodinámica, y su importancia clínica radica en que una ke_0 pequeña es igual a un gran $T_{1/2} ke_0$, y esto significa una gran histéresis (retardo entre el pico de C_p y el efecto clínico). El concepto de ke_0 se puede ver claramente con los diferentes opioides, alfentanilo y remifentanilo, que tienen una gran ke_0 y una histéresis pequeña y, por consiguiente, un inicio de efecto rápido, lo cual permite ajustar la concentración plasmática dentro de rangos terapéuticos relativamente estrechos dando flexibilidad a la estrategia del tratamiento.

El fentanilo y el sufentanilo tienen un valor de ke_0 intermedio, por lo que su inicio de efecto es lento (de 4 a 6 min). La morfina, que tiene un valor de ke_0 mucho menor, tiene un mayor retardo en el inicio de su acción.⁴

Como ya se mencionó, el V_e está dentro del V_1 ; por lo tanto, al hacerse pequeño el V_1 disminuye el V_e y, por consiguiente, se hace más pequeño el valor de ke_0 . Este punto es muy importante para entender por qué, a medida que envejecemos, el inicio de acción de los medicamentos se hace mayor, y se debe a que el V_1 se hace cada vez menor y, por consiguiente, el $T_{1/2} ke_0$ mayor^{11,12} (cuadro 1-1).⁹

El valor de la ke_0 es inversamente proporcional a la histéresis; el valor del $T_{1/2}$ con ke_0 es directamente proporcional a la histéresis.

Por ejemplo, para fármacos como alfentanilo y remifentanilo la ke_0 es elevada, por lo que su inicio de acción será rápido, permitiendo ajustes de la C_p dentro de rangos terapéuticos relativamente estrechos y dando flexibilidad a la estrategia del tratamiento. Fármacos como fentanilo y sufentanilo tienen una ke_0 intermedia, por lo que su inicio de efecto será lento en relación a los anteriores (unos 4 a 6 min). Fármacos como la morfina tie-

Cuadro 1-1. ke_0 y $T_{1/2} ke_0$ de algunos medicamentos usados en anestesia

Fármaco	ke_0 (min ⁻¹)	$T_{1/2} ke_0$
Morfina	0.03	17.7
Alfentanilo	0.77	0.90
Fentanilo	0.10	6.90
Remifentanilo	0.49	1.40
Sufentanilo	0.11	6.30
Ketamina	1.30	0.53
Tiopental	0.57	1.20
Propofol	0.25	2.77
Midazolam	0.17	4.00

nen una ke_0 baja, por lo que su inicio de efecto es ultralento, retardado en relación al resto de los opioides citados.

Para fármacos con decaimiento plasmático lento, cuanto mayor sea la ke_0 , más precoz será el *T peak*; en cambio, fármacos con decaimiento plasmático rápido tendrán *T peak* precoces independientemente de la ke_0 . Desde el punto de vista de la farmacología aplicada lo ideal es usar fármacos que tengan $T^{1/2} ke_0$ más breves. Fármacos con $T^{1/2} ke_0$ largos ponen impacientes a cirujanos y anestesiólogos; la impaciencia llevará a repetir dosis anticipadamente pensando que la anterior no fue suficiente, y de seguro a sobredosificación.⁴

DEPURACIÓN

Con la palabra depuración se definirá en este capítulo la salida o eliminación de un fármaco de un volumen; es la traducción del término inglés *clearance* (aclaramiento, purificación), que también se hubiese podido traducir como eliminación, pero depuración (del latín *depurare*, limpiar, purificar) les ha parecido a los autores una palabra más apropiada que eliminación (del latín *eliminare*, quitar, separar). Depuración es la capacidad que tiene el organismo de limpiar, depurar o eliminar la cantidad de fármaco presente en un cierto volumen de plasma por unidad de tiempo; es decir, son los mililitros de plasma que resultan libres de ese fármaco por unidad de tiempo. Es una capacidad intrínseca que se mantiene constante en el tiempo, en condiciones fisiológicas, para cada individuo,⁴ y se calcula de la siguiente manera:

$$Cl = Kel \times VC$$

donde $Cl = clearance$ o depuración, $Kel =$ constante de eliminación y $VC =$ volumen del compartimento central (V_1).

La depuración se define en unidades de flujo, es decir, volumen totalmente libre de fármacos por unidad de tiempo. Al hablar de depuración se tiene la imagen de un proceso que quita o elimina el fármaco de un volumen. La depuración sistémica elimina de forma permanente los medicamentos del organismo, ya sea mediante la eliminación de la molécula original o mediante su transformación en metabolitos.^{2,4}

La mayoría de los fármacos son depurados mediante biotransformación hepática, ya sea por oxidación, reducción, hidrólisis o conjugación.²

La depuración renal se realiza mediante filtración en el glomérulo y transporte directo a los túbulos; está directamente relacionada con el flujo sanguíneo renal.

Fórmula:

$$T^{1/2} = 0.693/Kel = 0.693 \times Vd/Cl$$

$$Kel = 0.693/T^{1/2} \text{ (vida media)}$$

Algunos anestésicos son depurados a nivel tisular, en sangre, músculo y pulmones. Por ejemplo, el remifentanilo es depurado por esterazas inespecíficas localizadas principalmente en músculo e intestinos, y también en menor proporción a nivel pulmonar, renal y plasmático.

Existe también una depuración de distribución, también llamada depuración intercompartimental, que es la transferencia del fármaco entre el compartimento central (V_1 , plasma y tejidos de equilibrio rápido) y los compartimentos periféricos ($V_2, 3, \dots$, tejidos periféricos, tejidos de equilibrio lento). Éste es un proceso que reduce la C_p de un fármaco, pero no la está eliminando del organismo sino que la está distribuyendo del compartimento central (V_1) a los tejidos periféricos. Es importante notar que esta depuración de distribución está relacionada con la ke_0 señalada anteriormente.

Finalmente, es importante recordar que:

- a. Muchos fármacos, en especial los fármacos lipofílicos, se unen en cantidades significativas a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina y a la glucoproteína ácida- α_1 .
- b. Las proteínas plasmáticas no atraviesan los tejidos.
- c. Es el fármaco libre (no unido a las proteínas) el que atravesará tejidos y generará los equilibrios entre el plasma y los tejidos.

En algunos pacientes esta unión a proteínas se puede alterar de manera importante y aumentar significativamente la fracción de fármaco libre en plasma. Esto se reflejará en un mayor paso de fármaco a tejidos aunque la C_p total se encuentre dentro del rango normal, tal como puede ocurrir por interacciones medicamentosas o en pacientes hipoproteinélicos (por desnutrición o por hemorragia). En estos casos se puede perder la correlación concentración en plasma-concentración en tejidos-efecto clínico.

CINÉTICAS DE ELIMINACIÓN

Existen dos curvas de cinética de eliminación o decaimiento plasmático del fármaco donde los parámetros

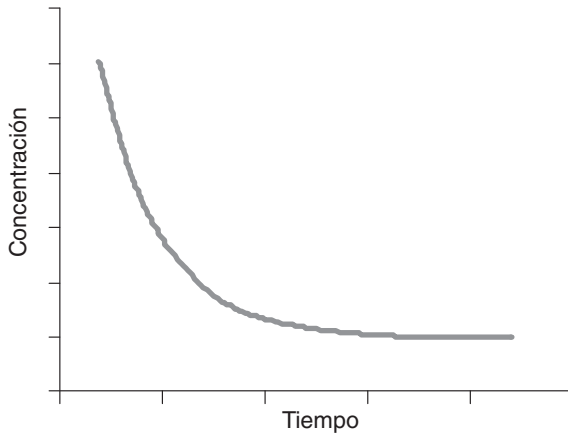


Figura 1-4. Cinética de primer orden.²

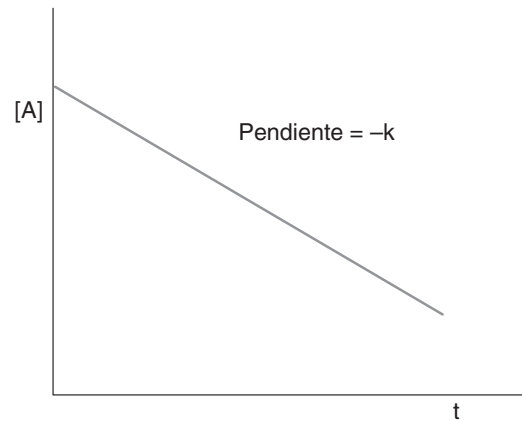


Figura 1-5. Cinética de orden cero.²

que se miden son la concentración plasmática en relación al tiempo; pueden ser de dos formas: cinéticas de primer orden y de orden cero.

La cinética de primer orden describe los fármacos que son eliminados como una fracción o proporción constante (no una cantidad constante) por unidad de tiempo, y es un proceso dependiente de la concentración plasmática.² Es importante señalar que las unidades de esta cinética de eliminación son en fracción o proporción por cada unidad de tiempo; por ejemplo: 0.2/h o 20%/h; 0.6 o 60%/h, etc. (figura 1-4).

La cinética de orden cero describe la eliminación como una cantidad constante por unidad de tiempo (no una proporción constante). Ésta ocurre en fármacos cuyo mecanismo de eliminación llega a saturar las bombas de eliminación, las enzimas biotransformantes o ambas. De esta forma se observa un proceso independiente de la concentración plasmática y que transcurre a velocidad constante.² Las unidades de esta cinética de eliminación son cantidad por unidad de tiempo; por ejemplo: 200 $\mu\text{g}/\text{h}$, 0.6 g/h, etc. (figura 1-5).

La cinética de eliminación de la mayor parte de los anestésicos es de primer orden, lo que significa que se elimina una fracción constante de ellos por unidad de tiempo; es dependiente de la concentración plasmática y la reducción de la concentración plasmática es exponencial.^{2,4}

A continuación se presenta un ejemplo de cada cinética. Dos fármacos, A y B, se administran vía IV en dosis total de 100 mg y generan una C_p al tiempo cero de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Sin embargo, la A sigue una cinética de orden cero y la B sigue una cinética de primer orden. Las constantes de eliminación son de 10 $\mu\text{g}/\text{h}$ para el fármaco A y de 50%/h para el fármaco B. En el cuadro 1-2 se puede observar la cuantificación del descenso de la C_p

para ambos casos. Un análisis simple del primer cuadro permite concluir que la cinética de orden cero tiene una eliminación de cantidad constante de fármaco y, por ello, hay un tiempo a partir del cual la cantidad eliminada iguala la dosis administrada y el fármaco se ha eliminado en su totalidad. En el caso del fármaco A esto ocurre a las 10 h.

El análisis del segundo cuadro muestra que, por tratarse de una proporción fija, la cantidad eliminada por hora tiene que ser calculada a partir de la multiplicación de la proporción horaria por la C_p o dosis restante en ese momento. Eso da resultados variables pero proporcionales a la cantidad que hay en sangre en cada momento analizado. Por razones de simplicidad, la proporción de eliminación escogida para este análisis fue de 50%/h, lo que significa dos cosas: que la vida media de este fármaco es de 1 h y que cada hora la C_p o dosis remanente bajará a la mitad, es decir, se dividirá la C_p entre 2.

Un razonamiento algo más detallado permite concluir que, si cada hora la C_p se divide entre 2, teóricamente la C_p llegará a cero en un tiempo infinito, porque siempre se podrá poner un decimal más y seguir dividiendo entre 2. Sin embargo, hay una respuesta alternativa basada en tres condiciones de la vida real:

1. Una condición es el rango terapéutico, porque cuando la C_p esté por debajo del mínimo terapéutico deberá administrarse una dosis adicional para extender el efecto en el tiempo,
2. Salvo muy contadas excepciones, los fármacos se mueven dentro de un rango de dosis que es menor que una unidad logarítmica, lo que, traducido a números aritméticos (la relación entre la dosis mínima efectiva y la dosis máxima tolerada de cualquier fármaco utilizado para obtener un efecto específico), prácticamente nunca excederá las 10

Cuadro 1–2. Cuantificación del descenso para concentración plasmática

Cinética de orden cero				Cinética de primer orden				
Tiempo (h)	Cp ($\mu\text{g/dL}$) o dosis restante (mg)	Cantidad por eliminar ($10 \mu\text{g/h}$)	Eliminación acumulada (μg)	Tiempo (h)	Cp ($\mu\text{g/dL}$) o dosis restante (mg)	Proporción eliminada (50%/h)	Cantidad eliminada (mg/h)	Eliminación acumulada (μg)
0	100	10	10	0	100	50%	50	50
1	90	10	20	1	50	50%	25	75
2	80	10	30	2	25	50%	12.5	87.500
3	70	10	40	3	12.5	50%	6.25	93.750
4	60	10	50	4	6.25	50%	3.125	96.875
5	50	10	60	5	3.125	50%	1.563	98.438
6	40	10	70	6	1.563	50%	0.781	99.219
7	30	10	80	7	0.781	50%	0.391	99.609
8	20	10	90	8	0.391	50%	0.195	99.805
9	10	10	100	9	0.195	50%	0.098	99.902
10	0	0	0	10	0.098	50%	0.049	99.951
11	0	0	0	11	0.049	50%	0.024	99.976
12	0	0	0	12	0.024	50%	0.012	99.988

veces. De hecho, no sólo en anestesia sino en medicina en general, para la gran mayoría de los medicamentos utilizados sólo puede incrementarse dos o tres veces la dosis mínima efectiva, porque generan manifestaciones de toxicidad que son mal toleradas por los pacientes.

- Hay una normativa regulatoria internacional que señala que la uniformidad de contenido de un medicamento puede variar hasta en $\pm 10\%$. Como ejemplo, un vial de bromuro de rocuronio con 50 mg puede variar hasta en $\pm 10\%$ ($\pm 5 \text{ mg}$) y estar dentro de los límites aceptados por las autoridades. Eso dice que un vial de rocuronio puede tener 45 mg como mínimo y 55 mg como máximo, y ambos viales son farmacéuticamente aceptables.

En los ejemplos de ambos cuadros las dosis administradas fueron en teoría de 100 mg, pero la dosis administrada con cada uno de los fármacos ha podido variar $\pm 10\%$: entre 90 y 110 mg. De esta manera, y llevando los esquemas señalados en los cuadros anteriores a ejemplos simplistas de condiciones de vida real, si 100 mg es una dosis efectiva, cuando la Cp haya bajado a un nivel equivalente a menos de 10 mg totales en el cuerpo muy probablemente se esté en un rango subterapéutico y el efecto clínico haya desaparecido. Esto ocurre a partir de la hora 9 para la cinética de orden cero y de la hora 3 para la cinética de primer orden. En cinéticas de primer orden se considera que una dosis se elimina completamente a partir de la cuarta a quinta vida media.

Como señalamiento final de los análisis de las cinéticas de orden cero y de primer orden, hay un ejemplo

simple que es muy esclarecedor de la ventaja de que la mayoría de los medicamentos se eliminan por cinéticas de primer orden. Si las dosis del ejemplo anterior se hubiesen duplicado a 200 mg, la cinética de orden cero hubiese bajado a $10 \mu\text{g/dL}$ en 19 h en vez de en las 9 h indicadas para la dosis de 100 mg, mientras que con la cinética de primer orden en la primera hora se baja de 200 mg a 100 mg totales (10 o menos $\mu\text{g/dL}$) a la hora 4, es decir, en tan sólo 1 h más que con la dosis de 100 mg.

Para terminar este punto, es muy importante recordar que los mecanismos de eliminación de los fármacos son todos los procesos existentes para sustancias endógenas y que los fármacos se unirán a ellos (bombas, enzimas o métodos físicos) simplemente porque tienen una estructura molecular tridimensional que les permite actuar como sustrato para dicho sistema de eliminación.

TIEMPO DE VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN ($T_{1/2}$)

Es el tiempo que necesita la concentración plasmática para disminuir a la mitad (50%). Es el periodo de semivida del fármaco, dependiente de la depuración (*clearance*) y del volumen de distribución (Vd). Como regla general, a mayor Vd mayor será el $T_{1/2}$, pero hay excepciones a esta generalización. El $T_{1/2}$ sirve para calcular el tiempo que debe transcurrir para conseguir la eliminación total del fármaco una vez suspendida la administración, para definir el intervalo adecuado entre las do-

Cuadro 1–3. Vidas medias contexto sensibles de hipnóticos y opioides

	Propofol	Tiopental	Midazolam	Alfentanilo	Fentanilo	Sufentanilo	Remifentanilo
Vida media de eliminación (min)	280	346	173	111	462	577	
Vida media contexto (min)							
1 minuto	2	5	20	< 5	< 5	< 5	
1 hora	10	75	30	30	25	20	
3 horas	15	100	50	55	105	25	3
8 horas	35	175	75	60	280	45	5
Estado estable	50	200	80	60	300	100	7

sis y el tiempo necesario para alcanzar la situación de estado estable, el cual es de cuatro a cinco vidas medias. Recordando de forma sencilla este concepto: a medida que aumenta la depuración disminuye el $T_{1/2}$, lo cual significa que incrementos en el V_d prolongarán el $T_{1/2}$.

Vida media dependiente del contexto

Fue descrita por Hughes⁸ como el tiempo necesario para que la C_p disminuya 50% después de suspender la perfusión. Este concepto considera la distribución entre los compartimentos, los procesos de biotransformación y la duración de la perfusión; permite predecir el cálculo del tiempo decremental (20%, 50%, 80%) para que desaparezcan los efectos. La C_p debe ser menor que la mínima efectiva. También se le ha llamado tiempo decremental^{8,13,14} (cuadro 1–3).

Pico de T (*T-peak*)

Es un parámetro independiente del modelo farmacocinético, útil para predecir un mejor enlace entre la farmacocinética y la farmacodinamia, es decir, le permite ser intercambiado en diferentes modelos para poder calcular la ke_0 del nuevo modelo. Fue definido por Minto como “el tiempo de la máxima concentración en el sitio efecto (C_e) después de un bolo intravenoso cuando no existe fármaco inicialmente en el sistema”.^{4,14}

FARMACODINAMIA

Recuérdese que la farmacodinamia es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción; es la relación entre la C_p y el

efecto obtenido.⁴ Es el efecto que produce el fármaco en el organismo. Todos los efectos de los medicamentos son consecuencia de su interacción con un receptor, o, dicho de otra forma, su mecanismo de acción; el receptor es una proteína excitable diferenciada a la cual se liga una molécula (fármaco) para iniciar una cascada de eventos que culminan en los efectos del compuesto. Son moléculas dinámicas que se adaptan a su ambiente. El sitio de localización más común de los receptores es la membrana citoplasmática.

La interacción fármaco–receptor se genera por el establecimiento de uniones químicas y eléctricas entre las partes activas de ambos. Cuanto más fuerte sea la unión, más tiempo persistirá el efecto farmacológico.

Las fuerzas de unión pueden ser no covalentes o covalentes. Las uniones no covalentes son fuerzas débiles y pueden producirse por uniones iónicas, puentes de hidrógeno, uniones de van der Waals y por efecto hidrofóbico. La unión covalente es mediada por electrones compartidos entre átomos. Es una unión fuerte, no reversible; sin embargo, es poco común en farmacología y terapéutica porque no es reversible y el efecto puede persistir aun cuando ya no exista fármaco en sangre.

La interacción fármaco–receptor es reversible por disociación de ambas partes; de acuerdo con la ley de acción de masas, modifica la función celular alterando los canales iónicos (ionóforos) o a través de su acción sobre las proteínas de unión (proteína G).

Cada fármaco tiene dos propiedades independientes relacionadas con su unión al receptor:

- a. La afinidad, definida como la tendencia de un fármaco a establecer un complejo o una unión estable con el receptor.
- b. La eficacia o actividad intrínseca del fármaco, que describe la eficacia biológica del complejo fármaco–receptor.

Un agonista y un antagonista pueden tener la misma afinidad por un receptor. Un agonista tiene gran eficacia y

un antagonista poca o ninguna, pero al ocupar el receptor impide o reduce el efecto de cualquier agonista.

Un agonista es un fármaco que se une a los receptores y produce un efecto. Las diferencias de potencia reflejan diversas afinidades con respecto al receptor. Un agonista parcial es un fármaco que no causa un efecto máximo ni siquiera en altas concentraciones, pero en presencia de un agonista potente, al estar ocupando al receptor, se comporta como antagonista. Los antagonistas son fármacos que se unen al receptor pero que no provocan efectos, pueden ser competitivos si se unen a receptores de forma reversible y su efecto bloqueador se interrumpe con altas concentraciones de agonista; también pueden ser no competitivos cuando se unen al receptor de manera irreversible.

El efecto farmacológico refleja la puesta en marcha de una cascada de reacciones intracelulares iniciadas desde la superficie celular. Los efectos intracelulares resultan de la activación del complejo fármaco-receptor, de segundos mensajeros y de las modificaciones de los niveles de calcio que desempeñan un papel crítico en estas reacciones.

Existen acciones farmacológicas no mediadas por receptores; un ejemplo de ello son fármacos como los diuréticos osmóticos (manitol o glicerol), que aumentan la eliminación urinaria por arrastre de moléculas de agua; los antiácidos, que actúan contrarrestando directamente el exceso de ácido en el estómago sin interactuar con receptores de membrana; los anestésicos volátiles, que provocan perturbaciones generales de la membrana celular; los agentes con afinidad por los metales actúan a través de interacciones del fármaco con iones o moléculas pequeñas y los antimetabolitos que actúan a través de la incorporación del fármaco a una macromolécula.

Parámetros farmacodinámicos

Para el estudio farmacodinámico se cuenta con modelos y curvas; el más utilizado es el modelo que describe la relación concentración plasmática y efecto, llamado modelo sigmoideo de efecto máximo (E_{\max})^{4,22} (figura 1-6).

E_{\max}

Es el efecto máximo que un fármaco produce en el organismo, y esto es un reflejo de eficacia.

Un agonista total produce el E_{\max} con sólo una fracción de los receptores ocupados, mientras que un agonista parcial produce solamente una porción del E_{\max}

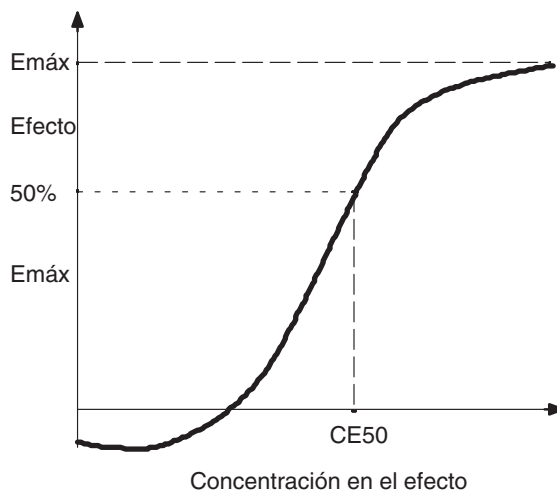


Figura 1-6. Relación concentración plasmática/concentración efecto.²²

aun estando ocupados todos los receptores. La eficacia refleja el grado en el cual un fármaco activa a un receptor o sistema biológico, no aumenta con la dosis y no depende de la potencia; es actividad intrínseca del fármaco.

Tiempo de E_{\max}

Es el tiempo en el que se alcanza el E_{\max} .

Concentración efectiva 50 (CE_{50})

Es la concentración efectiva para alcanzar 50% del efecto y refleja la afinidad del fármaco por el receptor; su inverso ($1/CE_{50}$) representa la potencia de un fármaco. Los fármacos con elevada potencia requieren bajas concentraciones para lograr el efecto.

Latencia

Es un concepto clínico que se define como el tiempo que transcurre desde el momento en que se administra el fármaco hasta que se ve el efecto mensurable.

Histéresis

Es el retraso entre la concentración plasmática máxima ($C_{p_{\max}}$) y la concentración máxima en el sitio efecto ($C_{e_{\max}}$); también puede entenderse como el retraso en la aparición del E_{\max} a una concentración plasmática máxima. Para entender mejor este concepto piénsese en un bolo intravenoso que una vez administrado alcanza una C_p a su máximo nivel casi de inmediato, pero la acción

farmacológica apenas está comenzando. El plasma no es el lugar de acción de la mayoría de los fármacos, sólo es su vehículo. El efecto farmacológico ocurre en la biofase o sitio efecto.⁴

Factores que afectan la farmacodinamia¹⁵

Son diversos los factores que pueden influir en la FD y originan respuestas diferentes.

Edad

Es bien conocido que los pacientes ancianos necesitan dosis menores de fármacos que los jóvenes, lo cual puede atribuirse a variaciones farmacocinéticas, como alteraciones en el contenido graso, en la masa muscular, en el gasto cardiaco, o bien a la fisiología de los órganos encargados de la biotransformación. No obstante, además de estas modificaciones, se han podido determinar alteraciones a nivel de los receptores (número y sensibilidad) que justifican las modificaciones exclusivamente por la FD, como ha sido demostrado para los halogenados.

Por ejemplo, en los pacientes ancianos hay alteraciones tanto de tipo FD como FC, habiendo disminución del metabolismo hepatorrenal y también disminución de la masa total de receptores. Cuando los neonatos se comparan con los niños necesitan dosis muy inferiores, lo cual es debido, además de a modificaciones en la FC, a la inmadurez de los sistemas biológicos en el SNC y de los sistemas enzimáticos encargados de la metabolización.

Sexo

Recientemente han aparecido comunicaciones que muestran una respuesta distinta a los opiáceos en las mujeres respecto a los hombres. Los receptores kappa producen una analgesia mayor en el sexo femenino; en este sentido, son muchos los trabajos que señalan la diferente sensibilidad al dolor entre los dos sexos. La depresión respiratoria con la morfina es de mayor intensidad en las mujeres. Igualmente conocido es que el porcentaje de recuerdos durante la anestesia es más elevado en ellas, lo cual puede ser atribuido a una diferente respuesta a los hipnóticos en las mujeres. Los mecanismos para estas diferencias están probablemente relacionados con diferencias en la sensibilidad de los receptores a los anestésicos y analgésicos, y no cabe duda de que también puede influir el componente hormonal.

Enfermedades

Se ha demostrado una respuesta mayor a los efectos depresores del remifentanilo en los cirróticos. A pesar de que la FC no está modificada, la CE_{50} es menor en este grupo de enfermos, lo que indica una mayor sensibilidad hacia el remifentanilo, aunque no se conoce la causa exacta de ello. Cabe pensar que pueda deberse a modificaciones en la FD. Contrariamente, en la enfermedad de Crohn se observa un aumento en los requerimientos de alfentanilo que también ha sido atribuido a modificaciones en la FD.

Variaciones interindividuales

Las variaciones en la respuesta a los fármacos están originadas en ocasiones en alteraciones en la genética de los individuos que dan lugar a distintos grados de metabolización (acetiladores rápidos o lentos) y pueden tener importantes consecuencias clínicas. Las alteraciones farmacogenéticas se relacionan con enfermedades que se detectan debido a respuestas diferentes a fármacos: por ejemplo, las porfirias, la hipertermia maligna, el déficit de colinesterasa. También han sido descritas modificaciones de FC originadas por alteraciones en la actividad enzimática, tales como los fenómenos de inducción enzimática

Interacciones farmacodinámicas^{9,16,17}

La administración simultánea de los medicamentos anestésicos produce diferentes interacciones que pueden sumarse, potenciarse o inhibirse.

Si un fármaco A a cierta concentración produce un efecto X y otro fármaco B a cierta concentración produce el mismo efecto X, entonces, si se da media dosis de A más media dosis de B, se tendrán varias posibilidades (figura 1-7):

$\frac{1}{2} A + \frac{1}{2} B = X$: esto es aditividad o sumación.

$\frac{1}{2} A + \frac{1}{2} B > X$: esto es sinergia o potenciación.

$\frac{1}{2} A + \frac{1}{2} B < X$: esto es infraaditividad o antagonismo.

Aditividad

Es el efecto de dos fármacos administrados juntos que es igual a la suma de respuestas de las mismas dosis administradas de manera separada; ocurre en fármacos con mecanismos de acción similares, como por ejemplo fentanilo más remifentanilo o dos gases anestésicos.

En el isoblograma de la dosis efectiva 50 (DE_{50}) (figura 1-7) se presenta el efecto que se genera con la DE_{50}

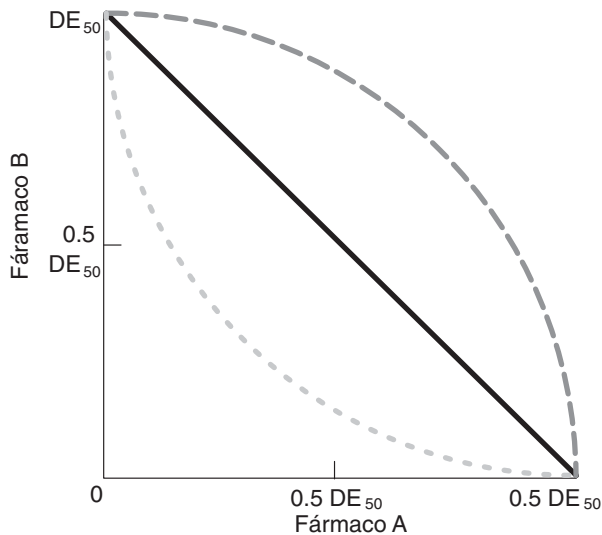


Figura 1-7. Isoblograma dosis-efectiva 50 (DE_{50}).

de cada uno de los fármacos (A y B) y el efecto resultante de combinar fracciones de dicha DE_{50} . En el caso de la aditividad se obtiene una línea recta porque el efecto resultante es igual a la suma de las fracciones complementarias, a saber: $0.4 DE_{50}$ de A + $0.6 DE_{50}$ de B = 1.0 de A o de B (ver la línea recta continua del isoblograma de la figura 1-7).¹⁸

Sinergia

Es el efecto que ocurre al administrar simultáneamente dos fármacos (de diferente mecanismo de acción) y observar un efecto mayor que la suma de los efectos individuales de cada una de ellas. Dicho de otra forma, en el caso de la sinergia, las dosis individuales de A y B necesarias para obtener el efecto de una DE_{50} son menores que la suma proporcional de cada fracción complementaria, a saber: $0.4 DE_{50}$ de A + $0.4 DE_{50}$ de B = 1.0 de A o de B (ver la línea curva discontinua del isoblograma de la figura 1-7).

A manera de ejemplo, durante una intubación se espera un efecto determinado con un bolo de propofol que genere una CP de $10 \mu\text{g/mL}$ o con un bolo de remifentanilo que genere una CP de 10 ng/mL . En el caso de la aditividad se esperaría obtener ese efecto con la CP simultánea de $5 \mu\text{g/mL}$ de propofol más 5 ng/mL de remifentanilo; sin embargo, dicho efecto se obtiene con CP de $2 \mu\text{g/mL}$ de propofol más 4 ng/mL de remifentanilo.

Esto es lo que se conoce como interacción sinérgica o supraaditiva. Esta combinación remifentanilo-propofol disminuye las dosis necesarias brindando mayor es-

tabilidad hemodinámica, mejor y más rápida recuperación, así como una reducción en el consumo total de fármacos.

Infraaditividad

Es el efecto que se obtiene cuando al mezclar dos fármacos se obtiene un efecto menor que si se dieran en forma individual; en otras palabras, para lograr el mismo efecto cuando se usa dicha mezcla hay que dar dosis mayores de ambos fármacos; a saber: $0.6 DE_{50}$ de A + $0.7 DE_{50}$ de B = 1.0 de A o de B (ver la línea curva punteada del isoblograma de la figura 1-7).¹⁸

APLICACIÓN CLÍNICA DE LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACODINAMIA

¿De qué depende la cantidad de fármaco que llega al sitio de efecto?

La cantidad de fármaco que llega al sitio de efecto depende de:

1. La cantidad de fármaco administrada.
2. La velocidad de inyección: velocidades bajas de perfusión ameritan mayor tiempo para el decaimiento por distribución y metabolismo, reduciendo la disponibilidad rápida de fármaco en el sitio de efecto.
3. El flujo regional.
4. Las propiedades farmacocinéticas específicas de los fármacos: grado de unión a proteínas, liposolubilidad, grado de ionización.

¿Qué ocurre cuando se da un bolo intravenoso?

Después de administrar un bolo inicial por vía intravenosa se produce un pico de Cp (Cp elevada) que desciende rápidamente en el tiempo por el fenómeno de la redistribución, y este descenso se refleja en las curvas de Cp/tiempo como el valle. Durante el pico de Cp hay una mayor probabilidad de incidencia de efectos adversos y durante el valle las Cp pueden ser insuficientes para ciertos estímulos, trayendo como consecuencia analgesia o hipnosis insuficiente (despertar, recuerdo intraoperatorio).

Farmacocinética y farmacodinamia de una perfusión manual

Para alcanzar el equilibrio se necesitarían de cuatro a cinco tiempos de vida media, por esto lo ideal es administrar dosis cambiantes buscando semejanzas con TCI para evitar los picos y los valles. De esta forma se tiene un mejor control y se utiliza menos masa de fármaco.

Farmacocinética y farmacodinamia de las perfusiones con sistema de TCI

Los sistemas de TCI permiten alcanzar y mantener una C_p objetivo de un fármaco determinado en un compartimento tisular. Sus cimientos se basan en regímenes de perfusión BET.⁴ A fines de la década de 1960 aparecieron los primeros modelos farmacocinéticos y las ecuaciones para la administración de fármacos intravenosos. En 1968 Krüger–Thiemer¹⁹ sugirió la posibilidad del TCI al desarrollar un modelo teórico para alcanzar y mantener una concentración plasmática estable de un fármaco cuya farmacocinética correspondía a un modelo de dos compartimentos. Este modelo se conoció mundialmente como esquema de infusión BET (bolo, eliminación, transferencia). Este autor mostró que para alcanzar una concentración plasmática estable se necesitaba:

1. Dosis en bolo para llenar el compartimento central.
2. Perfusión a velocidad constante igual a la tasa de eliminación.
3. Perfusión decreciente que compensa la transferencia a los tejidos periféricos.

La dosis de carga (bolo) para llenar el compartimento central (V_1).

$$\text{Bolo} = C^{\text{target}} \times V_1 \text{ bolo} = C^{\text{deseada}} \times V_1$$

Este diseño de perfusión demostró que la dosis calculada de bolo resultaba inadecuada para alcanzar la concentración necesaria a nivel del sitio efector.

Mantenimiento de una perfusión que equipare el *clearance* o eliminación sistémica del fármaco:

$$\text{Perfusión mantenimiento para eliminación} = C^{\text{target}} \times C_{\text{sistémico}}$$

Cuando la concentración plasmática de un fármaco alcanza su estado de equilibrio la cantidad de fármaco eliminada por unidad de tiempo (*clearance*) es constante, de tal manera que puede reemplazarse por una perfusión fija de un fármaco.

Perfusión sobreimpuesta, con una declinación exponencial para compensar la transferencia del fármaco del compartimento central (V_1) a los compartimentos periféricos (V_2 y V_3):

$$\begin{aligned} \text{Perfusión para compensar transferencia} = \\ = C^{\text{target}} \times V_1 \times (K_{10} + K_{12}e^{-k_{21}t} + K_{13}e^{-k_{31}t}) \end{aligned}$$

Esto significa que, a diferencia de la cantidad eliminada por el *clearance* (que es constante en el tiempo), la cantidad de fármaco que se redistribuye a los tejidos periféricos declina en forma exponencial a medida que disminuye el gradiente que entra en el compartimento central (V_1) y los periféricos (V_2 y V_3).

El esquema BET propone un bolo y una tasa de infusión inicialmente alta para mantener la concentración plasmática deseada (diana) y con el tiempo disminuir la tasa de perfusión, hasta que la tasa se reduzca a lo eliminado exclusivamente por el metabolismo o *clearance*:

$$\text{Tasa de infusión} = C^{\text{target}} \times V_1 \times K_{10} = C^{\text{target}} \times C_{\text{sistémico}}$$

Tiempo después se reconoció que en realidad la mayoría de los modelos FC de los fármacos anestésicos corresponde a modelos de tres compartimentos. Luego del trabajo de Krüger–Thiemer hubo que esperar más de 10 años para que el régimen de perfusión BET, incorporado a un modelo FC, fuera implementado en la práctica clínica; de esa manera, en 1981 Helmut Schwildev demostró en Bonn (Alemania) la posibilidad de mantener una concentración plasmática deseada de un agente anestésico por medio del uso de una bomba de infusión (volumétrica) controlada por una computadora que contenía los modelos FC de los fármacos.¹⁹

Es gracias a estos sistemas que se puede alcanzar rápidamente el efecto clínico deseado y un estado de seudoequilibrio, manteniéndolo y no sobrepasándolo.

El objetivo de una perfusión es mantener una concentración plasmática deseada mediante la administración de flujos continuos necesarios para tal fin.

REFERENCIAS

1. Brunton L, Lazo J, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12ª ed. Madrid, McGraw–Hill/Interamericana de España, 2011.
2. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener Kronish JP, Young WL: *Miller's anesthesia*. 7ª ed. Filadelfia, Churchill Livingstone, Elsevier, 2009.

3. **Schwilden H:** A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur Clin Pharmacol* 1981;20(5):379–386.
4. **Sepúlveda P:** *La anestesia intravenosa. II. Actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias*. 1ª ed. Santiago de Chile, 2006.
5. **Hull CJ:** *Pharmacokinetics for anaesthesia*. Oxford, Butterworth–Heinemann, 1991.
6. **White PF (ed.):** *Textbook of intravenous anesthesia*. Filadelfia, Williams and Wilkins, 1997:1–617.
7. **Gibaldi M, Perrier D:** *Pharmacokinetics*. 2ª ed. Nueva York, Marcel Dekker, 1982:45–111.
8. **Hughes MA, Glass PSA, Jacob JR:** Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic model for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76(3):334–341.
9. **Tafur LA, Lema E:** Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética. *Rev Colomb Anestesiol* 2010;38(2):215–231.
10. **Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr, Stanski DR:** Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988;68(6):851–861.
11. **Galeazzi RL, Benet LZ, Sheiner LB:** Relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of procainamide. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20(3):278–289.
12. **Pang KS, Weiss M, Macheras P:** Advanced pharmacokinetic models based on organ clearance, circulatory, and fractal concepts. *AAPS J* 2007;9(2):E268–E283.
13. **Shafer SL, Varvel JR:** Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74(1):53–63.
14. **Minto C, Schnider T, Shafer S:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997;86(1):24–33.
15. **Aguilera L:** *Conceptos básicos de farmacocinética y farmacodinamia en TIVA* [Internet]. Grupo de Anestesia Total Intravenosa 2008 [citado el 3 de noviembre de 2009]. Disponible en: <http://www.tivabcn.org/ponencias.html>.
16. **Muñoz Cuevas H:** Sinergia y adición en anestesiología. *Farmacología en Anestesia* 2011;34(Supl 1):S195–S199.
17. **Shafer SL:** Additivity versus synergy: a theoretic analysis of implications for anesthetic mechanisms. *Anesth Analg* 2008;107(2):507–524.
18. **Ting-Chao Chou:** Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev* 2006;58(3):621–681.
19. **Kruger Thieme E:** Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *Eur J Pharmacology* 1968;4:317–324.

Los anestésicos y el corazón

Eduardo Martín Rojas Pérez

El que no conoce la historia cree que todo es nuevo.
Eduardo Rojas

EFECTO DE LOS ANESTÉSICOS EN LA CIRCULACIÓN CORONARIA

El flujo sanguíneo coronario lo determinan la función, el metabolismo y la nutrición del miocardio. Una obstrucción coronaria lo disminuye o lo interrumpe y crea un mal funcionamiento del miocardio y del ciclo cardíaco por isquemia. Los anestésicos por sí mismos alteran el funcionamiento miocárdico, el ciclo cardíaco y el potencial de acción transmembrana. Por ejemplo, la ketamina produce aumento de la resistencia vascular coronaria y, sin embargo, es capaz de mantener el flujo coronario y la presión de perfusión; por otro lado, aumenta el consumo de oxígeno porque incrementa la frecuencia cardíaca, lo que puede alterar el balance entre el aporte y el consumo de oxígeno en pacientes con hipertensión arterial o isquemia miocárdica. Otros fármacos que modifican el flujo sanguíneo coronario son la nitroglicerina, el isosorbide y el isoflurano.

ANATOMÍA DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

La morfología de las arterias coronarias está determinada por los fascículos musculares del miocardio, anillos

fibrosos en la base del corazón, fibras superficiales que son descendentes hacia el vértice y forman espirales o en figura de “8”; no hay planos de despegamiento, por lo que los ventrículos son una masa única que se divide y se ramifica en fascículos interconectados. Las fibras tienen diferente disposición, algunas son circunferenciales a 60° en el interior y a menos de 60° en el exterior. Las fibras circunferenciales son 10 veces más abundantes que las longitudinales, y esta relación disminuye hacia el vértice del ventrículo izquierdo y aumenta hacia la base. La arteria coronaria izquierda mide de 1 a 1.5 cm de longitud y se divide en la circunfleja (Cx) y la descendente anterior (DA), que yace superficial entre el límite del ventrículo derecho (VD) y el izquierdo (VI). En 40% de los casos termina en el vértice y en 60% termina a 2 cm más en la región posterior. Existen vasos anastomóticos entre las arterias, entre la obtusa marginal (OM) de la Cx y la descendente posterior (DP), rama de la coronaria derecha (CD) que se convierte en la DP. La Cx se arquea y divide el VI de la aurícula izquierda (AI). El predominio de la irrigación coronaria cambia en las diferentes especies; en el hombre se pueden dar tres variantes:

1. Predominio izquierdo de la DA y Cx para irrigar la parte posterior del VI y el VD.
2. Predominio de la CD en 50%.
3. Irrigación equilibrada en 30%.

Las grandes arterias epicárdicas se ramifican a partir de sus arterias de origen cerca del anillo A–V, se dirigen de la base hacia el vértice sobre la superficie epicárdica,

pueden alcanzar de 1 a 3 mm de diámetro y comienzan a mandar tributarias profundas en ángulo recto hacia el miocardio. Las tributarias tienen de 400 a 1 500 μm de diámetro y se subdividen en dos clases:

1. La clase A, que se ramifica a la parte exterior del miocardio.
2. La clase B, que se ramifica con poca frecuencia y alcanza las capas interiores del miocardio.

Muchos vasos se anastomosan y forman los arcos sub-endocárdicos, provenientes de los vasos clase B y que miden de 50 a 500 μm con arcadas en el plexo que alcanzan los 1 000 μm .

El sistema de conducción se inicia con el nodo sinusal y los haces internodales que están irrigados por la CD, y hace vulnerable al nodo sinusal cuando hay obstrucción de la CD, o en el infarto en la región dependiente de esta arteria. Los anestésicos que tienden a deprimir el nodo sinusal deben ser seleccionados de forma adecuada en los pacientes con alteraciones de la CD. El nodo A-V está irrigado por ramas penetrantes que nacen en 90% de la CD y en 10% por ramas de la Cx, y al haz de His le corresponde la irrigación de la DA.

Anatomía microscópica arterial y capilar

Las células endoteliales de la arteriola son alargadas, hasta de 50 μm y una capa de 1 000 angströms (Å), están dispuestas en forma longitudinal al flujo sanguíneo y se recambian, aunque este recambio puede lesionar el endotelio y ser la causa de desarrollar arteriosclerosis temprana. La lesión de células endoteliales las hace potencialmente trombogénicas y las plaquetas se adhieren con más facilidad a un endotelio lesionado. Las arteriolas son vasos de conductancia y de menor resistencia, son muy reactivas a los estímulos y de esta manera pueden modificar su flujo sanguíneo ante la demanda de oxígeno. Las arteriolas terminan en los capilares, que ocupan 6% del volumen hístico, miden entre 3 y 400 micras; estos vasos son libremente permeables a los nutrientes y los metabolitos. Cada capilar acompaña a una fibra miocárdica en disposición paralela hasta terminar formando vénulas y venas en forma de ramilletes y finalmente en la vena de Thebesio, que drena dentro de las cavidades cardiacas. La densidad capilar es de 2 000 capilares/ mm^2 en el hombre. En los capilares se observan macrófagos, fibroblastos, fibrillas de tejido conjuntivo de 500 a 600 Å . La unión de las células endoteliales está dada por bandas de fusión que miden de 200 a 400 Å . Tienen también poros de 30 Å y hendiduras de 18.5

Å . Los capilares tienen funciones complejas en el intercambio de agua transcapilar y las diferentes presiones. Los linfáticos se originan cerca de los haces musculares y son importantes porque mantienen las fuerzas de equilibrio en la velocidad del flujo linfático, de 0.01 mL/min y mucho más bajo que en otros órganos, quizá por las contracciones cardiacas. En resumen, las arterias coronarias epicárdicas son vasos de conductancia y de poca resistencia; las que se encuentran intramiocárdicas son las que producen la mayor resistencia al flujo sanguíneo y son las fundamentales en la regulación del flujo coronario. En condiciones basales o de reposo la microcirculación intramiocárdica determina su propio flujo sanguíneo o autorregulación, y lo hace de cierta manera independiente a los cambios de presión y sustancias vasoactivas secretadas localmente, aunque esta regulación local sucede hasta ciertos límites. Los anestésicos pueden modificar la conductancia y resistencia de la vasculatura coronaria y alterar el equilibrio de oxígeno.

Circulación sanguínea coronaria

- a. La distribución del flujo sanguíneo coronario depende del ciclo cardíaco.
- b. El tejido miocárdico extrae una elevada cantidad de oxígeno y cuando el corazón aumenta su requerimiento logra aumentar el transporte: no extrae más oxígeno como los demás órganos, sino que disminuye la resistencia vascular coronaria, lo que hace que aumente el flujo sanguíneo coronario.
- c. El flujo sanguíneo coronario depende del metabolismo miocárdico, que es exclusivamente aeróbico, y a su vez depende del trabajo cardíaco y de la tensión de la pared del ventrículo izquierdo.
- d. La aterosclerosis coronaria reduce la capacidad de reserva para aumentar la circulación coronaria cuando el trabajo del ventrículo izquierdo se incrementa.

La circulación coronaria recibe entre 5 y 10% del gasto cardíaco, de 0.4 a 1.6 mL/g/min, en promedio de 0.7 a 1.0 mL/g/min. La presión arterial coronaria se iguala a la de la aorta y en el seno venoso coronario desemboca en la AD, donde la presión es de tan sólo 0 a 3 mmHg. El tiempo de circulación desde la arteria coronaria central es en promedio de 6.5 a 11 seg, y dos tercios del oxígeno arterial son extraídos por el miocárdico. La diferencia A-V de oxígeno es de 11 a 14 volúmenes por ciento y el contenido de oxígeno en el seno coronario es de 5 volúmenes por ciento. La captación de oxígeno por 100 g de ventrículo izquierdo es de 8 a 10 mL/min.

Circulación coronaria en el ciclo cardiaco

Cuando la presión del ventrículo izquierdo alcanza su máximo, se abre la válvula aórtica y se procede a la fase eyectiva, la presión coronaria es casi de cero; cuando se cierra la válvula aórtica el flujo de la sangre pasa de la aorta a los vasos coronarios y aumenta la presión coronaria en diástole. La resistencia coronaria está relacionada con la viscosidad de la sangre y la longitud del vaso, que son constantes, aunque el diámetro del vaso no es constante, porque son comprimidas durante la sístole. En la diástole la presión del tejido miocárdico es baja y el flujo coronario se eleva. La región más sensible a los cambios de flujo es el subendocardio; por esta razón, si aumenta la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y reduce el flujo coronario subendocárdico que se da exclusivamente en diástole puede ocurrir isquemia subendocárdica.

Autorregulación coronaria

Es la propiedad de mantener un flujo constante ante la presencia de alteraciones de la presión de perfusión coronaria. Oscila entre 40 y 220 mmHg, y siempre que la presión se eleva el flujo coronario se eleva. El metabolismo miocárdico es el determinante más importante de la autorregulación coronaria aun por encima de los factores neurohumorales, efecto del simpático por la norepinefrina y su efecto beta directo dilatador en los vasos epicárdicos, vasoconstrictor en los intramiocárdicos y alfa periférico. El papel endocrino del endotelio es importante en la circulación coronaria; en condiciones normales la norepinefrina, la acetilcolina, la angiotensina y la adenosina estimulan la producción de prostaciclina y óxido nítrico. La hipoxia, la trombina y la hipertensión arterial estimulan vasoconstrictores con la endotelina y de esta manera hay un equilibrio de las sustancias secretadas por el endotelio coronario en respuesta a los estímulos locales. Es posible que el determinante de esta respuesta a los estímulos locales sea el consumo de oxígeno miocárdico y se vea principalmente afectado por las arterias intramiocárdicas. El aumento potencial del flujo coronario es el resultado de la vasodilatación de las arterias intramiocárdicas; a esto se le ha denominado reserva coronaria, que permite al sistema coronario normal satisfacer el aumento del consumo de oxígeno. La reserva de flujo coronario se obtiene al dividir el flujo máximo coronario (en condiciones de máxima hiperemia) entre el flujo coronario en reposo (condiciones basales).

Cómo se puede disminuir la presión de autorregulación coronaria

Según la teoría miogénica las células del músculo liso son sensibles a la tensión que desarrolla la pared arterial; por lo tanto, a mayor presión mayor contracción del músculo liso con menor distensibilidad. Según la teoría química la célula hipóxica libera adenosina, la cual tiene efecto relajante y vasodilatador. Según la teoría de la hiperemia reactiva, al proporcionarle flujo a una región de una arteria ocluida, como sucede en la revascularización coronaria, el flujo es de tres a cinco veces mayor que el del control y asciende rápidamente en 30 seg y disminuye a los 4 min.

Flujo sanguíneo coronario y metabolismo miocárdico intermediario

El corazón es principalmente aeróbico y oxida normalmente ácidos grasos libres como fuente principal, pero también utiliza lactatos, acetatos, acetoacetatos, piruvato, aminoácidos y glucosa, los que convierte en agua y CO₂.

Vías de energía en el miocardio normal

Cuando hay suficiente oxígeno disponible las tasas de transporte electrónico y de fosforilación oxidativa son gobernadas por el adenosín trifosfato (ATP). El transporte de electrones, el ciclo del ácido cítrico, utiliza acetil CoA producto de la degradación de carbohidratos y lípidos, el lactato es convertido en piruvato, el glucógeno está estable y no se forma si no se utiliza. El hombre está en estado de constante flujo y este flujo se ve interrumpido por el envejecimiento, la arteriosclerosis y la formación de lesiones de lípidos de la siguiente manera:

- a. Lípidos prefibrosos que se sitúan a lo largo del colágeno y de las fibras elásticas.
- b. Lípidos contenidos en forma de minúsculas gotas en células llenas de grasa.

Teorías de la aterosclerosis

La primera, la teoría hidromecánica, menciona que la aterosclerosis se origina cerca de los puntos de las ramificaciones responsables de la destrucción endotelial. La segunda propone que la pared arterial es distendida por presión alta, lo cual expone las fibras colágenas subyacentes a la capa endotelial y a la circulación de las plaquetas que se adhieren al endotelio. Sin embargo,

ninguna de estas teorías menciona que la lesión arteriosclerótica se adhiere a la capa media y es recubierta con células endoteliales que incorporan posteriormente un trombo.

Una tercera teoría indica que la hipoxia de la capa media conduce a una producción disminuida de energía de las fibras musculares lisas, lo que fomenta la acumulación de colesterol.

Ninguna de las teorías anteriores ha mostrado ser convincente y, por lo tanto, se han buscado otros mecanismos para explicar el origen de la aterosclerosis, como los siguientes:

- a. Aumento sostenido en las concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad.
- b. Adhesión de las plaquetas, fenómeno procoagulante.
- c. La hipertensión, la anoxia y diversas toxinas cambian la permeabilidad del endotelio.
- d. Metabolismo disminuido de las células de la capa media.
- e. Las lipoproteínas metabolizadas de manera inadecuada se acumulan en las células medias.
- f. La necrosis de la capa media se debe a la acumulación de lípidos.
- g. Interrupción del flujo linfático.

ISQUEMIA CORONARIA, EVENTO SECUNDARIO A LA ARTERIOSCLEROSIS

La arteriosclerosis sigue una distribución en las coronarias que es independiente de raza, sexo y edad. La CD por lo general se ocluye con más frecuencia a nivel de su origen, después en el segundo y el tercer segmentos, y finalmente en el octavo y el décimo segmentos. La DA se ocluye en el primero y el segundo centímetros y después en los segmentos distales. La Cx también se ocluye de manera similar a la DA; se necesita 70% de oclusión de la luz del vaso para disminuir el flujo sanguíneo coronario y producir isquemia del miocardio. El infarto es la consecuencia mayor, transmural desde la pared subendocárdica hasta la capa epicárdica, y comprende la mitad del grosor de la pared. El subendocardio se limita a esta capa con menos afectación del grosor de la pared. Se puede localizar en cinco zonas básicas.

- a. **Anterior:** tabique interventricular, pared ventricular izquierda, músculo papilar anterior.

- b. **Laterales:** parte alta ventricular izquierda, músculo papilar anterior y parte del músculo papilar posterior.

- c. **Posterior:** parte posterior del ventrículo izquierdo y músculo papilar posterior.

- d. **Circunferencial:** toda la circunferencia del ventrículo izquierdo.

La isquemia miocárdica es ocasionada en 90% de los casos por la arteriosclerosis, en 5% por el vasoespasmo y en otro 5% es secundaria a causas poco conocidas. El metabolismo se hace anaeróbico y ahora la base de energía es el lactato, los requerimientos de oxígeno son mayores y el aporte disminuye.¹

Circulación colateral

Se pueden observar vasos de 100 a 200 μm en los lechos distales y la circulación colateral en corazones isquémicos cobra relevancia.

MEDICAMENTOS QUE MODIFICAN LA CIRCULACIÓN CORONARIA

Nitratos y nitritos

Un primer mecanismo propuesto fue la acción directa del trinitrato de glicerilo (nitroglicerina) y el dinitrato de isosorbide en el músculo liso para disminuir la resistencia vascular coronaria y aumentar el flujo sanguíneo coronario en coronarias sanas. En las coronarias enfermas con miocardio isquémico es diferente: aquí se encontró que el aumento del flujo sanguíneo coronario es muy reducido y la acción vasodilatadora muy corta. La reserva del flujo sanguíneo coronario está limitada por la obstrucción de la coronaria y posiblemente no pueda ser aumentada por los medicamentos. Este tipo de medicamentos parecen tener acción mixta, mayor dilatación venosa con aumento de la capacitancia venosa y menor vasodilatadora arterial. La acción venosa disminuye la precarga y la acción arterial reduce la impedancia aórtica, lo que disminuye la tensión de la pared del ventrículo izquierdo y los requerimientos de oxígeno y caída de la presión telediastólica de un corazón dañado; por lo tanto, mejora las zonas hipocinéticas. La nitroglicerina aumenta de preferencia el flujo sanguíneo subendocárdico, tanto en el miocardio sano como en el enfermo, sin aumentar el flujo sanguíneo coronario total. La va-

sodilatación tiene dos mecanismos probados con nitroglicerina:

1. Aumentar de preferencia la dilatación de grandes vasos conductores y no de los vasos de resistencia.
2. También abrir los vasos colaterales.

El mecanismo más reconocido por el cual produce vasodilatación coronaria es por la acción del óxido nítrico en el endotelio coronario. Este mecanismo se genera por la estimulación de la guanilato ciclasa para formar monofosfato de guanosina, mediado por los grupos sulfhidro y de la guanilciclasa. Sus efectos se reflejan en vasodilatación de los vasos de capacitancia en dosis bajas, y en los de conductancia solamente logra la vasodilatación en dosis altas. Es de resaltar que esta vasodilatación se puede dar en el endotelio enfermo o intacto. Sus efectos adversos se manifiestan cuando hay reducción excesiva de la impedancia aórtica, lo que disminuye la presión de perfusión coronaria con taquicardia refleja.²

Verapamilo

Es bloqueador de los canales L del calcio, produce relajación del músculo liso coronario y aumenta el flujo sanguíneo coronario; aunque su efecto es de corta duración, disminuye la contractilidad y la frecuencia cardíaca, lo que reduce el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno. Sus principales efectos indeseables son hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

Diltiazem

Es efectivo en bloquear la vasoconstricción inducida por varios agentes vasoconstrictores alfa, como serotonina, prostaglandinas y acetilcolina. Los bloqueadores del calcio pueden dilatar la arteria coronaria porque reducen el gradiente de presión en el sitio estenótico. El diltiazem tiene preferencia por los vasos coronarios y no por los vasos periféricos. En animales se ha comparado con nifedipino y verapamilo; aumenta el flujo sanguíneo colateral posterior a una coronaria ligada, por lo que mejora más el flujo subendocárdico que el subepicárdico.

Nicardipina

Es el bloqueador del calcio con mayor actividad relajante y un potente efecto vasodilatador coronario.

Nifedipino

Es uno de los más potentes bloqueadores de los canales de calcio y vasodilatador coronario; el aumento del flujo sanguíneo coronario es más prolongado y su efecto inconveniente es la taquicardia refleja, aunque en animales de experimentación no se ha asociado con hipotensión severa ni infarto. Probablemente el efecto negativo del nifedipino sea que aumenta el retorno venoso y, por lo tanto, aumenta la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Otro mecanismo antianginoso es que reduce la poscarga. Aumenta el flujo sanguíneo coronario en especial en los vasos epicárdicos, por lo que previene el espasmo coronario. En el infarto del miocardio agudo el nifedipino está contraindicado. Los bloqueadores de los canales del calcio han mostrado disminuir el tamaño del infarto, aunque no la sobrevida.

Bloqueadores de los receptores beta

Durante años se han descrito sus efectos cardioprotectores al reducir el impulso del receptor beta y disminuir el consumo de oxígeno. Este efecto es exclusivamente por bloqueo beta sin acción en las coronarias; posiblemente al tener un mejor llenado diastólico en frecuencias más lentas mejoraría el flujo sanguíneo coronario. El mecanismo involucra reducir el consumo de oxígeno miocárdico, lo que produce una actividad reguladora del flujo sanguíneo coronario. Es posible que ciertos bloqueadores beta como el propranolol, que tiene actividad alfa coronaria en los vasos epicárdicos, mantengan el tono vasoconstrictor y, por lo tanto, un gradiente de presión hacia áreas isquémicas subendocárdicas. En el paciente con isquemia incrementar el tiempo de llenado diastólico aumenta el flujo diastólico con la participación del flujo sanguíneo colateral y la redistribución del flujo sanguíneo coronario a áreas isquémicas. Parece que la disociación de la oxihemoglobina es más fácil, lo que mejora la oxigenación a través de la microcirculación coronaria. Se ha propuesto que la toma prolongada de algún betabloqueador se acompaña de cierta actividad antiplaquetaria; sin embargo, a pesar de todos estos beneficios, la evidencia actual parece estar del lado del atenolol, el cual se ha relacionado con disminuir la morbilidad y mortalidad en pacientes isquémicos en cirugía no cardíaca.³ Los beneficios del bloqueador beta se han cuestionado y ya no se le utiliza inmediatamente antes de la cirugía debido a su potencial de producir choque, mayor morbilidad y mortalidad a 30 días y un año,³⁰ y su polimorfismo puede dar respuestas diferentes en los pacientes. La variación genética en el citocromo P-450

D6, o CYP2D6 (enzima responsable del metabolismo de los betabloqueadores) puede originar pobre metabolismo o degradación muy rápida con toxicidad potencial. En el año 2002 eran recomendados como clase I y IIa y después fueron cuestionados porque los pacientes mostraron mayor incidencia de bradicardia e hipotensión que ameritaban tratamiento.³

Solución de glucosa insulina potasio (GIK)

Esta solución va dirigida a células miocárdicas con lesiones reversibles, sustrato adicional necesario para la glucólisis anaeróbica. Experimentos en los corazones que no tienen un buen metabolismo de los carbohidratos muestran que están más predispuestos a isquemia. En hipoglucemia producida por insulina aumenta el tamaño de los infartos; asimismo, en diabéticos con cardiopatía provoca más episodios de angina. La célula miocárdica lesionada tiende a perder potasio, por lo que debe recibir un suplemento del mismo; la pérdida de potasio puede ser aumentada por el bloqueador beta, digitálicos y aumento del sodio extracelular. Parece ser que la administración sola de potasio no es valiosa y que su utilidad terapéutica está en duda. Experimentos en animales han demostrado que la GIK aumenta las reservas energéticas como el glucógeno, el creatinfosfato y ATP; lo anterior es aplicable en isquemia miocárdica o como apoyo metabólico en cirugía cardíaca.⁴

Corticosteroides

En los últimos años se han publicado resultados favorables para limitar el tamaño del infarto en animales. El perfil terapéutico sería aumentar el flujo coronario, disminuir la frecuencia cardíaca, la precarga (tamaño ventricular), la poscarga (impedancia aórtica) y finalmente un efecto antiinflamatorio estabilizador de membrana, que implica reducir la fuga de lisosomas miocárdicos y otras enzimas celulares relacionadas con la isquemia cardíaca. La metilprednisolona y la hidrocortisona son capaces de reducir el tamaño del infarto en perros y gatos; sin embargo, no se apoyan completamente estas acciones terapéuticas en los humanos.

Propofol

Puede reducir el flujo sanguíneo coronario por hipoten-

sión arterial y también disminuye la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Si se utiliza en el paciente con cardiopatía isquémica no se puede permitir la hipotensión arterial. Las acciones del propofol pueden ser toleradas por el corazón si no hay hipotensión arterial; al disminuir las resistencias vasculares sistémicas disminuye la impedancia de la aorta y el ventrículo izquierdo puede realizar su eyección con menor dificultad. Reduce la contractilidad y disminuye la frecuencia cardíaca, por lo que las demandas metabólicas cardíacas disminuyen. Sin embargo, en pacientes isquémicos se ha encontrado lactato en el seno coronario, lo que sugiere una alteración en el consumo y aporte de oxígeno por alteraciones en el flujo sanguíneo regional del miocardio. Se ha propuesto también que el propofol produce vasodilatación coronaria distal, aunque este efecto no se produce cuando la reserva coronaria se termina en el miocardio isquémico agudo y puede agravar el daño por isquemia. En 1995 se encontró en ratas un efecto vasodilatador coronario directo sobre las arterias coronarias distales; este efecto primario del endotelio es mediado por óxido nítrico endógeno.¹⁵ En pacientes con isquemia cardíaca reduce de 25 a 50% la fracción de eyección y 30% del gasto cardíaco; por lo tanto, habría que extremar las precauciones en pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo baja o con reserva coronaria baja.⁵

Morfina

Recientemente se ha descrito una tendencia hacia la protección miocárdica con morfina por acciones en la óxido nítrico sintetasa inducida y efectos sobre el canal de potasio dependiente de ATP en el receptor delta.⁶

Ketamina

Puede causar un estado hiperdinámico, aunque mantiene el flujo sanguíneo coronario.

Diazepam

Preserva el flujo sanguíneo coronario y lo aumenta hasta en 73% porque disminuye la resistencia vascular coronaria como efecto principal.

Midazolam

Modifica el flujo sanguíneo coronario si el metabolismo miocárdico así lo demanda.

Halotano

Tiene un efecto mínimo en la vasorreactividad coronaria.

Isoflurano

Es capaz de dilatar los vasos de 100 μm o menores y, al igual que otros anestésicos, produce una mala distribución del flujo sanguíneo coronario del subepicardio al subendocardio. Sin embargo, esta mala distribución no se ha podido relacionar con la isquemia miocárdica. La mayoría de los estudios mencionan que una lesión crítica de la arteria coronaria, la hipotensión y taquicardia pueden hacer que haya una mala redistribución del flujo miocárdico que no debe ser atribuida por completo al isoflurano tan sólo por el hecho de administrarlo, porque sería hacer una interpretación muy simple. Por lo tanto, deben valorarse otros factores, como la inestabilidad hemodinámica y otros agentes. A pesar de lo anterior, el isoflurano afecta de forma mínima la reserva coronaria y mantiene el flujo sanguíneo coronario porque es un vasodilatador coronario demostrado por ultrasonido; este efecto es dependiente de la concentración: a mayor concentración administrada mayor vasodilatación coronaria.⁷

Desflurano

En la inducción de la anestesia asociado con vecuronio y fentanilo se le ha relacionado con isquemia miocárdica; este efecto se asocia a hiperactividad del sistema nervioso autónomo. En la actualidad sus efectos cardioprotectores contra la isquemia no sustentan el primer concepto. El desflurano se parece al isoflurano por el aumento de la actividad simpática y el sevoflurano se parece al halotano porque ambos deprimen la contractilidad y el automatismo del ritmo cardiaco, aunque debe resaltarse que la respuesta simpática en el miocardio a las catecolaminas se da en un corazón sano y no en un corazón enfermo o envejecido.⁸ El halotano disminuye la presión arterial media porque tiene efecto directo sobre la contractilidad; el desflurano y el isoflurano disminuyen la presión arterial porque son más vasodilatadores sistémicos y compensados con taquicardia refleja. El desflurano aumenta el tono simpático y el isoflurano inhibe al parasimpático y deja libre la actividad del parasimpático. Una cosa es la actividad vasodilatadora sistémica de los inhalados y otra la que se manifiesta a

nivel cerebral, hepático o renal. A nivel cerebral el halotano presenta una gran vasodilatación y a nivel hepático el isoflurano es el que mejor mantiene el flujo sanguíneo portal.

Sevoflurano

En dosis similares todos los anestésicos inhalados aumentan el flujo sanguíneo coronario, el isoflurano con efecto mayor; sin embargo, se ha observado la mala redistribución de flujo regional coronario también con sevoflurano, desflurano y propofol. El efecto de mala redistribución de flujo coronario se lleva a cabo de manera predominante en los vasos de resistencia. Experimentos en animales también han encontrado mala redistribución de flujo transmural, aunque en humanos no hay datos convincentes.⁹ Estudios que comparan sevoflurano con isoflurano muestran una incidencia similar de isquemia miocárdica perioperatoria e infarto perioperatorio. Cuando se ha comparado el sevoflurano con el propofol en pacientes de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea, la troponina I ha sido más elevada en los pacientes que han recibido propofol y la recuperación del miocardio es más rápida con sevoflurano.¹⁰ La troponina I es un biomarcador temprano de daño miocárdico y su liberación es menor cuando se ha utilizado sevoflurano bajo el concepto de cardioprotección. Uno de los mecanismos principales es mantener la integridad de los poros de transición y la matriz de la mitocondria. Otro efecto es que reduce la adhesividad plaquetaria y de polimorfonucleares al endotelio vascular¹¹ y aumenta la producción del anión superóxido. Los efectos del sevoflurano son modestos y es posible que predominen los mecanismos de control local del endotelio.

CARDIOPROTECCIÓN CON ANESTÉSICOS INHALADOS

En el pasado los anestésicos inhalados se relacionaban con depresión de la contractilidad miocárdica, alteraciones del automatismo y del flujo sanguíneo coronario. A pesar de ello, millones de pacientes se han beneficiado con los anestésicos inhalados. En la actualidad se relaciona a los anestésicos inhalados con menor morbilidad y mortalidad posoperatoria, protección miocárdica, preconditionamiento y poscondicionamiento cardiaco en la perfusión, menor respuesta inflamatoria sistémi-

ca tanto en cirugía cardíaca como no cardíaca, así como en otras áreas, como la protección pulmonar.

El preconditionamiento lo describió Murry desde 1986 y se caracteriza por disminuir el tamaño del infarto después de la isquemia sostenida; bajo esta premisa periodos cortos de isquemia pueden disminuir el tamaño del infarto a la reperfusión. Con el preconditionamiento con isoflurano se ha encontrado un efecto protector inmediato y prolongado al daño inducido por citocinas en el endotelio vascular y células musculares lisas.¹² La protección del endotelio y el músculo liso vascular tiene implicaciones clínicas importantes; el endotelio es responsable de la vasodilatación, es antitrombogénico, regula la adhesión y migración de polimorfonucleares, lo que implica una protección no sólo en la isquemia reperfusión sino en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado con el *bypass* cardiopulmonar u otras enfermedades que involucren inflamación.¹²

MECANISMO DE LA CONTRACCIÓN CARDIACA

Las invaginaciones del sarcolema se denominan túbulos transversos o túbulos T, y el sistema membranoso puede aislarse mediante centrifugación diferencial. El retículo sarcoplásmico consta de cisternas terminales que son la unión entre los túbulos T y la red sarcotubular. Las proteínas contráctiles son miosina en el filamento grueso, actina en los filamentos gruesos y delgados, y las proteínas reguladoras troponina y tropomiosina. La troponina está compuesta de tres subunidades, denominadas troponina C, troponina T y troponina I. Cuando se despolariza la membrana muscular hasta el nivel umbral se genera un potencial de acción, discurre por el sarcolema y el túbulo T y desencadena la liberación de Ca^{++} de las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico y el flujo de Ca^{++} hacia el sarcolema a través de los canales de Ca^{++} , lo que produce en ambos casos una concentración mayor de calcio libre en el citoplasma. El Ca^{++} libre en exceso se une con la troponina y provoca cambios conformacionales y en la interacción de la miosina con la actina.

La interacción cruzada de las proteínas contráctiles se puede demostrar al registrar el desarrollo de la fuerza de contracción isométrica o el acortamiento del músculo o contracción isotónica. Con la determinación de dicha fuerza es como se ha demostrado el efecto depresor de los anestésicos inhalatorios. Los mecanismos de de-

presión cardíaca provocados por los anestésicos inhalatorios son:

1. Mediante la reducción de la concentración del calcio, ya sea que interfiera en su movimiento por el sarcolema o reduzca su disponibilidad o liberación del retículo sarcoplásmico.
2. Mediante alteración de la sensibilidad de las proteínas reguladoras y contráctiles al Ca^{++} disponible.

Concentración de calcio libre

La concentración de calcio intracelular libre puede determinarse mediante indicadores de Ca^{++} , como las proteínas bioluminiscentes (p. ej., la aequorina), o con colorantes fluorescentes sensibles a Ca^{++} nuevamente sensibilizados (p. ej., el fura-2). En condiciones fisiológicas, la aequorina emite luz en presencia de Ca^{++} . La intensidad de la luz asciende rápidamente en función de la concentración de Ca^{++} , entre 0.1 y 0.1 mM. El indicador sintético del Ca^{++} puede introducirse en las células musculares; la unión del indicador con el Ca^{++} libre en exceso viene determinada por una respuesta excitadora a la luz con emisión de luz fluorescente de longitud de onda mayor. La evolución temporal de la emisión de luz de la aequorina o de los colorantes puede expresarse como una concentración de Ca^{++} (Ca^{++} de tránsito).

Con la aequorina los investigadores han evaluado simultáneamente los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre la concentración de Ca^{++} libre y la contracción muscular en el músculo papilar aislado. Se ha observado que el orden de potencia a niveles iguales de CAM es halotano = enflurano > isoflurano en cuanto a la reducción de la fuerza isométrica y del Ca^{++} de tránsito asociado. En una concentración elevada de isoflurano no aparece una reducción mayor del Ca^{++} de tránsito. Así pues, está claro que una de las causas de la depresión miocárdica es la concentración de Ca^{++} libre disminuida provocada por los anestésicos inhalatorios. El mecanismo que subyace a esta disminución de la concentración intracelular de Ca^{++} podría implicar reducciones del flujo de Ca^{++} por el sarcolema o de la liberación de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico durante la contracción. El flujo de calcio por el sarcolema tiene un papel importante en la contracción miocárdica debido a la necesidad de Ca^{++} externo para este proceso. Una de las vías más importantes de flujo de Ca^{++} es la que implica a los canales de Ca^{++} del sarcolema, la determinación directa de la corriente de Ca^{++} a través de estos canales (corriente lenta de Ca^{++} hacia el interior) mediante el método del pinzamiento oclusivo que es posible en los miocitos cardia-

cos aislados. En 1988 se encontró que en los miocitos del corazón del perro el halotano, el enflurano y el isoflurano disminuyen la corriente lenta de Ca^{++} hacia el interior en un grado similar. Empleando un método indirecto de determinación se ha observado también reducción de la tasa máxima de elevación del potencial de acción lenta en el músculo parcialmente despolarizado provocada por los anestésicos inhalados. Sin embargo, este efecto sobre los canales de Ca^{++} difiere en cuanto a potencia de los tres anestésicos. Existen algunas discrepancias que todavía es preciso resolver; sin embargo, está claro que una corriente de Ca^{++} reducida hacia el interior de la célula provocada por los anestésicos inhalatorios disminuye directamente la fuerza de la contracción muscular. El orden de la potencia de los anestésicos inhalatorios en cuanto a la reducción de la contracción miocárdica es paralelo al de los cambios de la concentración de Ca^{++} libre, pero no corresponde a la disminución de la corriente lenta de Ca^{++} hacia el interior, lo que indica que existen otros mecanismos, además del flujo del calcio por la membrana muscular, que desempeñan un papel en la depresión miocárdica inducida por los anestésicos.

Las alteraciones del calcio citoplásmico por interferencia en la captación del Ca^{++} liberado a partir del retículo sarcoplásmico y los registros de los fenómenos intracelulares han hecho posible el desarrollo de preparaciones de fibras desnudas, que son haces de fibras musculares con sarcolema no funcionante creadas mediante la destrucción del sarcolema con detergentes u homogeneización. Esta preparación, cuyas miofibras están intactas, se hace permeable a iones y moléculas de gran tamaño y de esta forma es posible estudiar los puntos intracelulares de la contracción muscular sin que sea necesario despolarizar el sarcolema para conseguir la contracción muscular. Las ventajas de la preparación de fibras desnudas están en la posibilidad de estudiar la función de organelos específicos en lugares intracelulares y al mismo tiempo monitorear la medida fisiológica de la fuerza. Los mecanismos intracelulares de acción del proceso contráctil son la captación y la liberación de Ca^{++} a partir del retículo sarcoplásmico y la activación por el Ca^{++} de las proteínas contráctiles. En las fibras desnudas pueden utilizarse diferentes soluciones para introducir Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico o liberarlo del mismo, con la utilización de un agente liberador de Ca^{++} (como la cafeína) para activar las miofibras y provocar una variación transitoria de la tensión. En dicha variación de la tensión inducida por la cafeína en fibras desnudas de músculo papilar de conejo los anestésicos inhalatorios potentes reducen la acumulación de Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico en el siguiente orden: halotano >

enflurano > isoflurano para valores iguales de CAM. El óxido nitroso aumenta la acumulación de Ca^{++} .

Cuando se utilizan vesículas aisladas de retículo sarcoplásmico y miocitos aislados se ha demostrado menor acumulación de Ca^{++} secundaria a la acción de los anestésicos inhalatorios. En concentraciones de Ca^{++} comparables a las utilizadas en los estudios de las fibras desnudas, la actividad de la ATPasa en el retículo sarcoplásmico aislado es inhibida también por el halotano. Esta acumulación menor de Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico podría ser el mecanismo subyacente en la depresión miocárdica, es decir, se debería a una menor cantidad de Ca^{++} disponible para una contracción subsiguiente. El grado de menor acumulación de Ca^{++} producido por el halotano y el enflurano es comparable al observado en estudios de reducción de la tensión isométrica en las preparaciones de músculo papilar intacto aislado. Por lo tanto, la liberación de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico inducida por el anestésico puede ser el mecanismo que subyazga en el incremento inicial transitorio de la tensión de la contracción. La acumulación en menor cantidad de Ca^{++} en el retículo sarcoplásmico puede estar relacionada con la reducción de la tensión de la contracción observada en el músculo cardíaco intacto aislado. Los métodos indirectos aplicados al músculo cardíaco aislado apoyan las pruebas acumuladas en el estudio de la preparación de fibras desnudas. Con la determinación de la contracción en la fase potenciada como un índice de la función del retículo sarcoplásmico, el isoflurano es mucho menos potente que el halotano y el enflurano para reducir la fuerza de la fase potenciada.

INFLUENCIA DE LOS ANESTÉSICOS INHALADOS EN LA ACTIVACIÓN DE LAS PROTEÍNAS CONTRÁCTILES POR EL CALCIO

También en fibras desnudas en un medio similar al líquido intracelular en el que la concentración de Ca^{++} estaba controlada y se mantuvo constante con el empleo de EGTA, un tampón de Ca^{++} , se determinó el desarrollo de fuerzas activadas por Ca^{++} de las miofibrillas; dichas fuerzas representan una función directa de la concentración de Ca^{++} libre. La relación de tensión de Ca^{++} puede expresarse como desarrollo de fuerza máxima y submáxima. La fuerza submáxima es sensible a la concentración de Ca^{++} libre y puede ser interpretada como la unión de Ca^{++} a proteínas reguladoras, mientras que el

desarrollo de fuerzas máximas está en relación con la fuerza o el número de las interacciones cruzadas. En músculo papilar de conejo los anestésicos inhalatorios provocan inhibición ligera del desarrollo de tensión máxima de las proteínas contráctiles activada por Ca^{++} de forma dependiente de la dosis en el siguiente orden: halotano > isoflurano > óxido nitroso > enflurano, con valores de CAM aproximadamente iguales. No existen diferencias en la amplitud de la reducción de la tensión máxima activada por Ca^{++} , halotano = enflurano = isoflurano = óxido nitroso. El desarrollo de tensión submáxima activada por Ca^{++} disminuye con el halotano en mayor medida en el miocardio del adulto que en el del recién nacido. No existen diferencias entre el miocardio de conejo recién nacido y el del adulto en el grado de reducción de la tensión máxima activada por Ca^{++} provocada por el halotano. Pueden utilizarse métodos bioquímicos, como la determinación de la actividad de la ATPasa de miosina como indicador de la contracción muscular, porque el ATP proporciona la energía para dicha contracción. Estas preparaciones bioquímicas incluyen actomiosina y miofibrillas aisladas. Los informes sobre inhibición de forma leve de la actividad de la ATPasa de actomiosina en el corazón del perro por halotano se corresponden con los efectos observados sobre desarrollo de fuerza máxima activada por Ca^{++} en las fibras del miocardio desnudas del conejo. En el músculo papilar intacto del conejo la rigidez dinámica (un índice de la interacción cruzada) del músculo contraído por Ca^{++} está disminuida por todos los anestésicos inhalatorios potentes que sugieren un número menor de interacciones cruzadas. Este hecho se corresponde también con el hallazgo de un desarrollo menor de fuerzas máximas activadas por Ca^{++} en las fibras desnudas expuestas a los mismos anestésicos. La actividad de la ATPasa miofibrilar del miocardio del gato es inhibida por halotano, también en concordancia con los efectos del halotano sobre el desarrollo de fuerza submáxima activada por Ca^{++} en el miocardio desnudo del conejo.

En resumen, respecto a los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre los mecanismos celulares de la contracción, está clara la existencia de múltiples rutas que se encuentran afectadas:

- a. Reducción de la corriente del Ca^{++} hacia el interior.
- b. Aumento de la liberación de Ca^{++} de tránsito por el retículo sarcoplásmico.
- c. Reducción de la acumulación de Ca^{++} que afecta a la disponibilidad del calcio liberado del retículo sarcoplásmico para una contracción subsiguiente.
- d. Reducción de la sensibilidad del Ca^{++} de las proteínas contráctiles y varias interacciones cruzadas.

Efectos de los anestésicos inhalatorios sobre el músculo liso vascular

La hipotensión inducida por los anestésicos inhalatorios se debe al descenso de la fuerza de contracción cardiaca y la resistencia vascular sistémica. El efecto directo de los anestésicos sobre el sistema vascular puede estudiarse en los tejidos vasculares aislados análogos a los descritos para tejidos cardiacos. En los músculos liso, esquelético y cardiaco la concentración citosólica de Ca^{++} es el regulador principal de la contracción. Sin embargo, existen por lo menos dos aspectos importantes en el proceso contráctil que son propios del músculo liso: el primero es el proceso dependiente de Ca^{++} para el desarrollo de la fuerza inicial mediante la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, que provoca una interacción cruzada y una generación de la fuerza, y el segundo es el proceso independiente de Ca^{++} para el desarrollo sostenido de la fuerza (contracción fija). Después de la despolarización del sarcolema o la activación agonista de sus receptores específicos el Ca^{++} libre intracelular aumenta por el flujo de Ca^{++} a través de canales de Ca^{++} , ya sea por voltaje o por receptor. El receptor activado por el agonista puede provocar también la producción de segundos mensajeros, como el inositol trifosfato, que provoca la liberación de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico. Este aumento del Ca^{++} libre activa la proteincinasa de cadenas ligeras de miosina que fosforila las cadenas ligeras de miosina, produce la interacción actina-miosina y genera la fuerza, aunque estos mecanismos no están claros. El influjo anestésico sobre la microvasculatura depende de la concentración anestésica y del lecho vascular implicado, en especial en concentración baja del anestésico. La anestesia producida mediante el halotano genera una dilatación arteriolar y venular generalizada. Por otra parte, el isoflurano produce una vasodilatación en muchos lechos vasculares, y los efectos de los anestésicos sobre la contracción del músculo liso vascular podrían ser mediados por vía neural o deberse a un efecto directo sobre el músculo liso vascular.

Efectos de los anestésicos inhalados sobre el endotelio vascular

Los anestésicos inhalados modulan la respuesta del miocito a la isquemia. En ratas la NG-monometil-L-arginina (L-NMMA), un inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico (NO), aumenta la resistencia vascular regional asociada a un menor flujo sanguíneo regional, efecto que puede ser revertido por la L-arginina, un sustrato de la sintetasa del óxido nítrico. Estas modificacio-

nes son más pronunciadas con el isoflurano que con el halotano, aunque hay mayor control endotelial y de la resistencia vascular periférica con el isoflurano. Los estudios *in vitro* han mostrado también que el endotelio desempeña un papel en la acción de los anestésicos inhalatorios.

Se ha observado que el isoflurano inhibe la contracción inducida por la fenilefrina o la prostaglandina F₂ en la arteria coronaria canina aislada con endotelio, pero no sin endotelio, lo que indica que la acción del óxido nítrico es realizada por el isoflurano. Por el contrario, se ha observado que el halotano y el enflurano atenúan la relajación dependiente del endotelio arterial en la carótida y la femoral del perro, y de la aorta de conejo aislada. La potencia de esta atenuación de la relajación dependiente del endotelio es mayor con el isoflurano, el enflurano y el halotano. Sin embargo, los mecanismos de acción sobre el endotelio no se han identificado todavía.

En resumen, los anestésicos inhalatorios producen modificaciones de los factores procedentes del endotelio y realizan o atenúan la relajación de anillos arteriales aislados activados por agonistas, y dependen del lecho vascular estudiado. El isoflurano es más potente que el enflurano y el halotano en la consecución de estas dos acciones opuestas.

Efectos del óxido nítrico sobre el sistema cardiovascular

Los efectos circulatorios del óxido nítrico se explican por su tendencia a estimular el sistema nervioso simpático, aunque deprime de manera directa la contractilidad miocárdica *in vitro*, la presión arterial, el gasto cardíaco y la frecuencia respiratoria.

La depresión miocárdica puede desenmascarse en pacientes con enfermedad coronaria o hipovolemia intensa.

El descenso en la presión arterial que se produce como resultado puede conducir en ocasiones a isquemia miocárdica. La contracción del músculo liso de los vasos de los pulmones aumenta y, por lo tanto, también la resistencia vascular pulmonar, lo que produce elevación de la presión de la aurícula derecha.

A pesar de la vasoconstricción de los vasos cutáneos, la resistencia vascular periférica no se altera en grado significativo. Como el óxido nítrico incrementa las concentraciones de catecolaminas endógenas, es posible asociarlo con una mayor frecuencia de arritmias inducidas por adrenalina.

Efectos del halotano sobre el sistema cardiovascular

La reducción de la presión arterial depende de la dosis y se debe a depresión miocárdica directa; 2.0 CAM de halotano disminuyen 50% la presión arterial y el gasto cardíaco. La depresión cardíaca es causada por la interferencia en la utilización intracelular de Ca⁺⁺. Aunque el halotano es un vasodilatador coronario, disminuye el flujo sanguíneo coronario por la caída de la presión arterial y tiene poco efecto en el flujo sanguíneo coronario. Suele mantener el riego miocárdico adecuado porque la demanda de oxígeno también se reduce. Por lo general la hipotensión inhibe barorreceptores en el cayado aórtico y en la bifurcación carotídea, lo que disminuye la compensación de la frecuencia cardíaca; el halotano amortigua este reflejo, disminuye la velocidad de la conducción del nodo sinoauricular y puede generar un ritmo en la unión o bradicardia. Como todos los anestésicos volátiles, el halotano prolonga el intervalo Q-T, sensibiliza el corazón a los efectos arritmogénicos de la adrenalina, por lo cual debe evitarse las dosis de adrenalina o no mayores de 1.5 µg/kg. Este fenómeno puede ser un resultado de la interferencia del halotano con conductancia lenta de calcio y alteraciones en el automatismo del nodo sinusal.

Efectos del enflurano sobre el sistema cardiovascular

El enflurano, al igual que el halotano, deprime la contractilidad miocárdica. Esta acción inotrópica negativa parece involucrar depresión del flujo de ingreso de calcio y su liberación del retículo sarcoplásmico durante la despolarización de la membrana miocárdica. La tensión arterial, el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno miocárdico disminuyen. A diferencia del halotano, la resistencia vascular general está disminuida, mientras que la frecuencia cardíaca suele aumentar. El enflurano sensibiliza el corazón a los efectos arritmicos de la adrenalina, pero de ordinario se toleran bien las dosis de hasta 4.5 µg/kg.

Efectos del isoflurano sobre el sistema cardiovascular

El isoflurano causa depresión cardíaca mínima *in vivo*. El gasto cardíaco se mantiene porque aumenta la frecuencia cardíaca, ya que preserva de manera parcial el barorreflejo carotídeo. La estimulación adrenérgica

beta leve aumenta el flujo sanguíneo del músculo esquelético, disminuye la resistencia vascular general y reduce la presión arterial. Los aumentos rápidos en la concentración de isoflurano conducen a incrementos transitorios de la frecuencia cardíaca, presión arterial y niveles plasmáticos de noradrenalina. El isoflurano dilata las arterias coronarias normales, puede derivar sangre, alejándola de lesiones estenóticas fijas. Es controversial la posibilidad de que este síndrome de robo coronario provoque isquemia miocárdica regional durante episodios de taquicardia o hipotensión; a pesar de todo lo que implicó este concepto, el isoflurano es de los anestésicos inhalados que mejor conservan la reserva coronaria. El isoflurano no está contraindicado en los pacientes con coronariopatías, pues no hay conclusiones que así lo indiquen.¹³

Efectos del desflurano sobre el sistema cardiovascular

Los efectos cardiovasculares del desflurano son similares a los del isoflurano. El incremento en la dosis coexiste con descenso en la resistencia vascular general que produce baja en la presión arterial. El gasto cardíaco permanece relativamente inalterado, con depresión menor de 1 a 2 CAM. Hay elevación moderada en frecuencia cardíaca, presión venosa central y presión de la arteria pulmonar que a menudo no es evidente con dosis bajas. Los incrementos rápidos en las concentraciones de desflurano conducen a elevaciones transitorias en frecuencia cardíaca, presión arterial y concentraciones de catecolaminas. El desflurano no incrementa el flujo sanguíneo de la arteria coronaria. La respuesta a las catecolaminas se da en el corazón sano, pero no en un corazón enfermo o envejecido.

Efectos del sevoflurano sobre el sistema cardiovascular

El sevoflurano deprime levemente la contractilidad miocárdica. La resistencia vascular sistémica y la presión arterial declinan ligeramente menos que con isoflurano o desflurano. El sevoflurano causa poco aumento en la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco se mantiene estable como con isoflurano o desflurano. No hay evidencia que relacione al sevoflurano con el síndrome de robo coronario, aunque todos aumentan el flujo sanguíneo coronario, que en realidad parece estar gobernado por el endotelio vascular. El efecto de la circulación ex-

tracorpórea sobre el CAM de los anestésicos no se conoce del todo; la hipotermia disminuye el CAM.

LOS ANESTÉSICOS Y LA FUNCIÓN CARDIACA

Los anestésicos pueden disminuir la función cardíaca y a esto se le ha llamado depresión cardíaca por anestésicos; puede ser tan profunda que lleve al colapso cardiovascular en pacientes cardiopatas, pacientes debilitados o de alto riesgo. También puede ser muy superficial y que por las condiciones durante la inducción, la intubación o la cirugía el paciente presente inestabilidad hemodinámica. Lo anterior depende de la dosis, la velocidad de administración, la concentración plasmática del fármaco, la edad del paciente (como en los extremos de la vida: ancianos y neonatos), pacientes de riesgo alto o críticos, o grupos especiales como embarazadas, obesos mórbidos, cardiopatas o nefrópatas. En la actualidad los anestésicos intravenosos, inhalatorios y locales son menos potentes, pero también menos cardiopáticos comparados con el halotano y la bupivacaína; la depresión cardiovascular es menos marcada con ropivacaína y desflurano. Por el contrario, actualmente a los anestésicos inhalatorios se les atribuyen propiedades protectoras de las células del miocardio contra la isquemia por reperfusión, como el preconditionamiento y el poscondicionamiento cardíaco isquémico. No obstante, aún hay controversias debido a que se ha planteado que el isoflurano puede acelerar la apoptosis en ciertos pacientes susceptibles, como los geriátricos y los neonatos. Por lo tanto, esta es una época en la cual la anestesia ha tomado un papel de protección cardiovascular contra la isquemia por reperfusión y en el paciente con riesgo de infarto del miocardio perioperatorio, en pacientes de riesgo, e incluye a los pacientes isquémicos en cirugía no cardíaca, aunque falta por demostrar una evidencia clínica que lo confirme. Mientras tanto, es función del anestesiólogo lograr la estabilidad cardiovascular del paciente durante todos los momentos de la anestesia. La función cardíaca está determinada por volumen sanguíneo (precarga), contractilidad y resistencias vasculares periféricas (poscarga). La precarga no es más que la capacidad que tiene la fibra del corazón para contraer, relajar y manejar un volumen; la poscarga es todo aquello que se oponga al vaciamiento del ventrículo izquierdo, y está determinada por las arteriolas y las metaarteriolas. Si estas funciones se deprimen es porque hay un efecto primario en la fibra del corazón, como cambios

en el potencial de acción y cambios en la elasticidad de la fibra cardíaca. El halotano provoca entumecimiento de la fibra cardíaca; esto se traduce en menor contracción y menor frecuencia cardíaca, aunque este mecanismo da tiempo para irrigar la fibra cardíaca y de esta manera protege al corazón, así que la cardioprotección se ha observado desde el halotano. El entumecimiento de la fibra miocárdica se debe a los cambios en la fuerza de contracción que se manifiesta por depresión de las curvas de presión tiempo dP/dt , alteraciones de la movilidad segmentaria del miocardio y cambios en el flujo sanguíneo coronario y regional del miocardio. Todos estos cambios en las diferentes estructuras, cámaras cardíacas, volúmenes y resistencias se manifiestan o se traducen finalmente en cambios en la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco, la perfusión tisular, y clínicamente en la presión arterial sistémica, como parte de una respuesta refleja o compensación cardiovascular a un efecto intrínseco del anestésico. Al anestesiólogo no sólo le debe preocupar el despertar rápido de los pacientes, sino también ofrecer estabilidad cardiovascular durante el procedimiento anestésico, porque la estabilidad en la hemodinámica del paciente es parte de la protección neurovegetativa y conduce a un despertar seguro. En la premedicación anestésica se deben seleccionar los fármacos para cumplir los objetivos, reducir la ansiedad y el miedo y dar protección neurovegetativa. Hay pacientes con muy mala función ventricular izquierda o derecha que no toleran medicamentos para reducir la ansiedad y el miedo, y es preferible valorar de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente si se necesita administrarle ansiolíticos porque producen cambios en la función del miocardio y en la hemodinámica.¹⁴ Otros pacientes, a pesar de sus condiciones clínicas graves, se beneficiarían de la reducción de la ansiedad y el miedo. La inducción de la anestesia en el paciente cardíopata no es simplemente utilizar una técnica anestésica que cambie el estado de vigilia a un estado anestésico; se necesita el conocimiento de la cardiopatía para seleccionar un medicamento que no modifique de forma importante la hemodinámica y para que se logre la estabilidad cardiovascular.

En algunas ocasiones se debe aprovechar el tono simpático, en otras el parasimpático, pero siempre hay que mantener un equilibrio, porque inhibir el simpático por completo y dejar que el parasimpático prevalezca puede conducir al paciente a la inestabilidad hemodinámica; por el contrario, que prevalezca el simpático es de la misma condición.

Un ejemplo del desequilibrio del sistema nervioso central que pueden provocar las técnicas anestésicas en un corazón sano es lo que ocurre con el bloqueo neuroa-

xial con altura que involucra a las fibras cardioaceleradoras o cardioinhibidoras de T1 y T4; esto conduce a hipotensión con bradicardia y sin tratamiento evoluciona a paro cardíaco. Esto no es más que una insuficiencia cardiocirculatoria en un corazón sano provocada por un desbalance entre el simpático y el parasimpático. La hipotensión con bradicardia en un paciente cardíopata después de un bloqueo neuroaxial es poco tolerada.

El segundo ejemplo es el caso del paciente con cardiopatía isquémica en el que la taquicardia y la hipertensión conducen a mayor consumo de oxígeno miocárdico, desbalance en la placa de ateroma y ruptura de la misma, que pueden conducir al paciente a infarto del miocardio perioperatorio. Los objetivos de la inducción de la anestesia son muy claros: lenta, suave y lo suficientemente profunda.

- Atenuar la respuesta hipertensiva a la laringoscopia.
- Evitar la hipotensión.
- Ajustar las dosis de anestésicos a las condiciones clínicas, la patología del paciente y el tipo de cirugía.

Con el paso del tiempo los fármacos se han manejado de acuerdo con resultados en los tiempos de extubación y permanencia en las salas de operaciones. Respecto al sufentanilo, en la década de 1980 la dosis de inducción era hasta de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para la inducción de la anestesia; en la de 1990 las recomendaciones cambiaron a entre 5 y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, actualmente con el *fast track* en cirugía cardíaca. En cirugía general se recomiendan de 0.2 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ combinado con etomidato u otro inductor de la anestesia. El propofol es otro ejemplo; ante su aparición en el siglo XX se tuvo mucha precaución con los pacientes cardíopatas, y con el paso del tiempo se sabe que en pacientes con buena función ventricular izquierda se puede utilizar para la inducción de la anestesia e incluso como parte de la anestesia total intravenosa. Ahora se sabe que ofrece cardioprotección cuando se utiliza en concentraciones plasmáticas de 5 a 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$, porque reduce los marcadores bioquímicos de daño miocárdico, como el ácido malondialdehído, que incluso aparece más temprano que la troponina I¹⁵ y cuya actividad antioxidante previene la peroxidación lipídica. El mismo remifentanilo, que en su inicio fue catalogado para cirugía ambulatoria, en la actualidad se utiliza en cirugía extensa (neurocirugía y cirugía cardíaca); también se le encontraron efectos antiarrítmicos y protectores del miocardio,¹⁶ además de que se fue estudiando las dosis de administración y sus efectos, sobre todo cuando se administra en bolos. Hoy en día no se utiliza con tanta frecuencia el bolo en la inducción debido a sus efectos

tan importantes en el sistema cardiovascular, y se recomienda iniciar la infusión de manera gradual.¹⁶

En todo paciente se considera que el factor que determina principalmente el gasto cardiaco es el volumen sanguíneo; entonces, valorar el estado de hidratación es fundamental. La hipovolemia es un factor que determina el comportamiento de la presión arterial sistémica. El volumen expulsado disminuido en cada latido no cumplirá con un gasto cardiaco adecuado, más aún cuando el efecto vasodilatador venoso y arterial del anestésico influye en ese volumen sanguíneo. El efecto vascular que predomina con el tiopental es la venodilatación y el retorno venoso disminuido, lo que lo contraindica en los pacientes hipovolémicos, deshidratados o con hemorragia. El propofol tiene un efecto mixto, venoso y arterial: venoso porque incrementa la capacitancia venosa, y arterial porque disminuye las resistencias vasculares sistémicas. Otro factor que explica que el propofol sea un vasodilatador arterial es la vasodilatación coronaria mediada por óxido nítrico. Por otro lado, se ha reportado vasodilatación capilar, aunque también trastorna el flujo microvascular y lo disminuye, de manera que la mancha capilar disminuye 19% y se necesitan 3 h después de suspender la infusión de propofol para que se recupere la función capilar.¹⁷ Por lo tanto, es indispensable mantener el volumen sanguíneo circulante en el paciente a quien se le administre propofol, tiopental y bloqueo neuroaxial.

A excepción de la ketamina, todos los anestésicos disminuyen la presión arterial, disminuyen el tono simpático y las resistencias vasculares sistémicas, y deprimen la contractilidad miocárdica; el retorno venoso disminuye y hay cambios en la frecuencia cardiaca, como bradicardia o taquicardia sinusal. Por último, hay que pensar en el tipo de cirugía; ahora las cirugías extensas o sangrantes pueden ir acompañadas de una extubación pronta, aunque habrá casos en que no se pueda realizar la extubación de manera rápida. Lo importante es mantener estable el sistema cardiovascular, y si se continúa con sedación intravenosa para mantener la ventilación mecánica posoperatoria se debe estar pendiente de los efectos cardiovasculares de los anestésicos.

En la búsqueda para proporcionar al paciente lo mejor el anestesiólogo se ha vuelto más selecto, busca utilizar fármacos de aclaramiento alto, duración corta y eliminación rápida, combinar dos o más anestésicos intravenosos, con o sin halogenados, que posiblemente logren, en dosis concretas, componentes específicos de la anestesia, como hipnosis, analgesia, relajación muscular y disminuir los efectos cardiacos y vasculares adversos, para proteger de esta manera al sistema nervioso central, el complejo equilibrio cerebro-corazón.

Los efectos de los anestésicos no son los mismos en el corazón enfermo que en el corazón sano, en la fibra miocárdica *in vitro* o *in vivo*, en el paciente cardiópata isquémico, valvular o congénito. Por esta razón, la inducción de la anestesia puede tener un comportamiento diferente en cada uno de estos grupos. En un paciente con estenosis mitral pura es de vital importancia el control de la frecuencia cardiaca, porque la barrera de la estenosis no permite el vaciamiento completo de la aurícula izquierda; con frecuencia cardiaca rápida aumenta la velocidad de flujo a través de la válvula estenótica, aunque realmente el flujo sea más retrógrado, con la posibilidad de precipitar falla cardiaca o edema pulmonar agudo, lo que implica que el anestesiólogo debe seleccionar fármacos que no aumenten la frecuencia cardiaca. El paciente con insuficiencia aórtica necesita un buen control de la frecuencia cardiaca ligeramente alta, entre 80 y 90 latidos por minuto, y debe ponerse la atención en el control de las resistencias vasculares sistémicas; la aplicación de medicamentos o técnicas que produzcan vasodilatación es lo más indicado. La vasodilatación en estos pacientes disminuye el gradiente de regurgitación y hay mayor facilidad para el vaciamiento del ventrículo izquierdo con la poscarga disminuida. El paciente con insuficiencia mitral es parecido al de la insuficiencia aórtica. Lo esencial en el paciente con estenosis aórtica es mantener sus resistencias vasculares sistémicas y la presión arterial, por lo que debe evitarse fármacos que produzcan taquicardia y vasodilatación excesivas. Cuando el componente valvular es de doble lesión (p. ej., doble lesión mitral con predominio de la estenosis) el manejo de la inducción de la anestesia debe ir encaminado a la lesión que predomine. El paciente con cardiopatía isquémica exige evitar taquicardia, hipertensión e hipotensión, para no comprometer el consumo de oxígeno o la posible ruptura de la placa de ateroma inestable y promover la isquemia o el infarto del miocardio.

La ansiedad preoperatoria y los medicamentos para el tratamiento de las diversas patologías cardiacas también modifican el comportamiento del corazón y el sistema vascular cuando se emplea anestesia, ya sea por efectos aditivos, sinérgicos o interacciones medicamentosas. La ingesta de bloqueadores beta,¹⁸ bloqueadores de los canales del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede provocar cambios en el ritmo cardiaco o hipotensión, por lo que el anestesiólogo tendrá que seleccionar el anestésico de forma adecuada para evitar una interacción farmacológica grave.

Los efectos de los anestésicos en el corazón humano se han estudiado con diferentes variables de contractilidad, porcentaje de la dP/dt , índice de fase de eyección,

velocidad de acortamiento circunferencial de la fibra cardiaca, índice de fase isovolumétrica e isométrica, curva de presión volumen al final de la sístole, elastancia y *compliance* ventricular; también con mediciones en el flujo sanguíneo coronario, cambios histológicos en el miocito y la clínica con los diferentes indicadores del perfil hemodinámico.

El gasto cardiaco cambia en las diferentes edades; durante la infancia es más elevado debido a los requerimientos metabólicos más altos y la mayor área de superficie corporal. En los pacientes geriátricos sucede lo contrario, el metabolismo es más bajo, hay menor área de superficie corporal y menor gasto cardiaco. En estos casos las resistencias vasculares también son diferentes; en el paciente geriátrico aumentan las resistencias vasculares sistémicas para mantener la presión arterial y en los neonatos y los niños no se modifican las resistencias. Si a los cambios de la edad se les agrega una patología que dependa de resistencias o de volumen, o si se trata de una valvulopatía de presión o de volumen, entonces los anestésicos afectarán de manera diferente a los grupos de pacientes con sus diversas enfermedades. Por lo tanto, los anestésicos deben ser individualizados y sus dosis ajustadas para no provocar depresión miocárdica. Si se disminuye mucho la precarga se afectará la capacidad que tiene la fibra del corazón para manejar un volumen; si no se tiene volumen entonces el corazón no expulsa, lo que se expresa en el volumen latido, y se obtiene menor gasto cardiaco, que es el producto del volumen latido por la frecuencia cardiaca. Si se produce vasodilatación excesiva disminuirán las resistencias vasculares sistémicas, lo que clínicamente se traduce en hipotensión arterial sistémica.

Los efectos de los anestésicos en la hemodinámica suelen ser diferentes debido al gran número de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades cardiacas, los cuales modifican las variables, entre ellos digi-tálicos, diuréticos, vasodilatadores, bloqueadores del calcio, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidores del receptor de angiotensina. Se han realizado estudios en animales o modelos de experimentación o *in vitro*, otros estudios en corazones enfermos y los menos en corazones sanos. Por lo tanto, faltan grandes metaanálisis que determinen los efectos en cada uno de los grupos de pacientes. Otras variables de difícil control son la edad del paciente, el tiempo de evolución de la enfermedad cardiaca y la función cardiaca conservada o disminuida.

El gasto cardiaco varía de acuerdo con la edad, el metabolismo, la actividad física de la persona y el área de superficie corporal. En jóvenes sanos el promedio es de 3 a 5 L/min, y esta cifra es de 10 a 20% menor en la

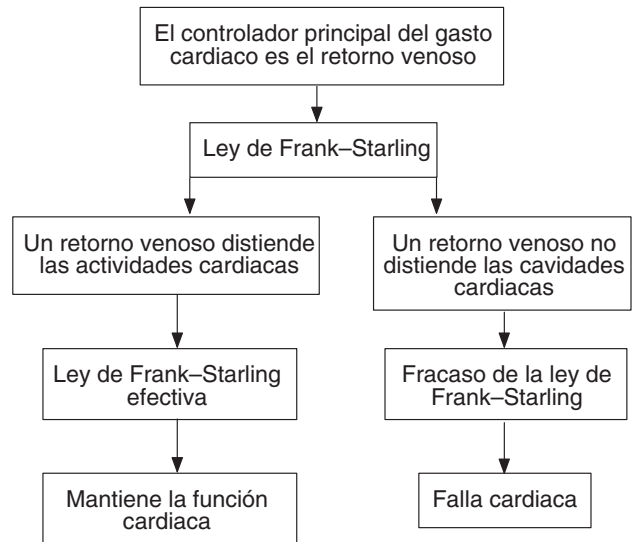


Figura 2-1. Control del gasto cardiaco.

mujer. El índice cardiaco puede ser de 4 L/min/m² a los 10 años de edad y disminuir a los 80 años hasta 2.4 L/min/m². En promedio el gasto cardiaco es de 3 L/min/m² en un área de superficie corporal de 1.7 m² (figura 2-1).

VOLUMEN SANGUÍNEO

Habitualmente se valora con la presión venosa del atrio izquierdo, con la presión en cuña del catéter de Swan-Ganz o con la presión venosa central del lado derecho. El descenso del retorno venoso o volumen sanguíneo se traduce en el mecanismo de defensa natural cuando un fármaco venodilatador ingresa en el organismo; la compensación es con taquicardia refleja o con aumento en la resistencia vascular sistémica para efectuar vasoconstricción y mantener la presión normal.

Un corazón hipoeffectivo se puede presentar por déficit de volumen sanguíneo que expulsar o por contractilidad disminuida. La presión venosa central baja se traduce a menudo en hipovolemia y gasto cardiaco bajo. La preeclampsia es un escenario en el que la presión venosa central puede ser baja y la presión arterial elevada con el gasto cardiaco bajo. En el caso de hipovolemia la vasoconstricción es un mecanismo compensatorio y en la preeclampsia la vasoconstricción es el fenómeno que produce hipertensión arterial sistémica. Un corazón normal puede pasar a ser hipoeffectivo, como en el caso de bloqueo peridural o subaracnoideo alto que involucre las fibras cardioaceleradoras, lo que produce bloqueo simpático, disminuye el retorno venoso y hay va-

sodilatación con hipotensión. En la embarazada se suma la compresión aortocava, todo en su dinámica ocasiona hipotensión secundaria al descenso del gasto cardíaco, que no se recuperará hasta reponer de manera adecuada el déficit de volumen y las resistencias vasculares sistémicas. Otras causas de un corazón hipoefectivo es el hipotiroidismo con metabolismo bajo y trabajo cardíaco disminuido. Las arritmias cardíacas clásicas, como la fibrilación auricular y las taquiarritmias, alteran el tiempo de llenado diastólico y la fase eyectiva. El déficit de volumen se puede medir con la diuresis $> 1 \text{ mL/kg/h}$, que es la expresión clínica importante del buen volumen sanguíneo circulante y gasto cardíaco. Un escenario poco común puede ser el *tamponade* cardíaco, en el que hay gasto cardíaco bajo y presión venosa central elevada debido a imposibilidad de las cavidades cardíacas para vaciar su contenido en la circulación sistémica. Por lo tanto, el controlador primario más importante del gasto cardíaco es el volumen sanguíneo circulante, y puede verse muy afectado por los diversos anestésicos. La otra parte determinante del gasto cardíaco son la contractilidad del miocardio y las resistencias vasculares sistémicas; el equilibrio en esta tríada ofrecerá estabilidad hemodinámica. En la hipertensión arterial sistémica la poscarga aumentada desencadena que el trabajo del ventrículo izquierdo aumente y ocasiona estimulación nerviosa con taquicardia compensadora; si esto persiste lleva a la hipertrofia del ventrículo izquierdo y hace que estos dos mecanismos interactúen. Un corazón hiperefectivo es cuando el gasto cardíaco supera lo normal; por ejemplo, el choque séptico en fase inicial, hipertiroidismo, embarazo, ansiedad y anemia. Éstos son estados de gasto cardíaco elevado y el comportamiento de los anestésicos es diferente de cuando el anestesiólogo se enfrenta a un gasto cardíaco normal, alto o bajo. Por lo tanto, la cinética de los fármacos puede modificarse en un estado hiperdinámico o hipodinámico, y es posible que el comportamiento gráfico de los anestésicos sea diferente. Por lo tanto, es prioritario el conocimiento de las diversas fisiopatologías para comprender los estados de alto y bajo gasto cardíaco. El índice cardíaco es el factor más importante para la perfusión de órganos.

FACTORES QUE DISMINUYEN EL GASTO CARDIACO

Entre ellos están el volumen sanguíneo por hemorragia aguda, inhibición del sistema nervioso simpático, obs-

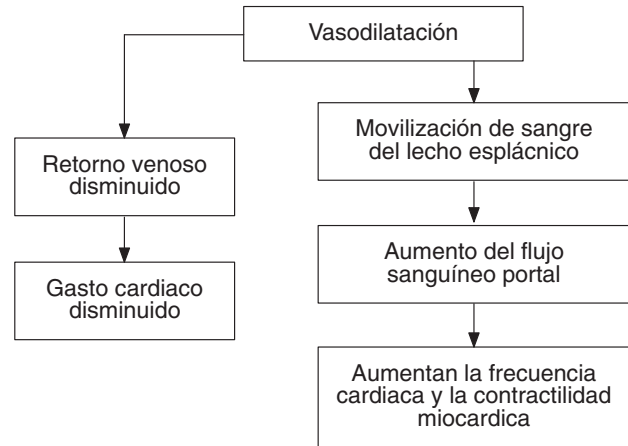


Figura 2-2. Midazolam.

trucción de los grandes vasos que reduce el retorno venoso, anestésicos intravenosos, inhalatorios o neuroaxiales.

Los anestésicos intravenosos producen efectos ya conocidos cuando se utilizan solos y se acentúan cuando hay sinergia o efecto aditivo con otros fármacos (figura 2-2).

Midazolam

El efecto del midazolam es fundamentalmente en el retorno venoso a nivel esplácnico, y por ello es recomendable utilizarlo con precaución en los pacientes hipovolémicos, con falla cardíaca y función ventricular izquierda disminuida. Tiene tendencia a producir taquicardia e hipotensión porque disminuye el retorno venoso, baja la presión arterial media y la presión arterial diastólica. La contractilidad miocárdica disminuye porque inhibe los canales L del calcio y el diámetro interno del ventrículo izquierdo disminuye. Como inductor de la anestesia se ha utilizado en pacientes ASA (*American Society of Anesthesiologist*) III y IV; a 0.25 mg/kg IV disminuye 16% la presión arterial media. En pacientes con enfermedad valvular y con presión capilar pulmonar, llamada también presión en cuña $> 18 \text{ mmHg}$, gasto cardíaco $< 2.5 \text{ L/m}^2$ y fracción de eyección $< 50\%$, disminuye de manera importante la presión arterial media; estos efectos son parecidos a los que produce el tiopental a 3 mg/kg IV . Una dosis de midazolam de 0.15 mg/kg IV puede disminuir 15% la presión arterial sistólica, 10% la presión arterial diastólica, 18% la frecuencia cardíaca y de 15 a 35% las resistencias vasculares sistémicas. Los efectos de las benzodiazepinas en la hemodinámica son modestos siempre y cuando los pacientes tengan un buen estado de hidratación. En general los

efectos de los anestésicos dependerán de cómo se encuentre el tono simpático del paciente, la función ventricular en ese momento y la asociación con otros medicamentos, como los opiáceos. La dosis y la edad son factores que sí afectan la hemodinámica. En pacientes ancianos una dosis de 0.02 µg/kg IV tiene efectos mínimos de cardiodepresión y altera la presión arterial media; con una dosis de 0.06 µg/kg 72% de estos pacientes tuvieron descenso de la presión arterial media.¹⁹ Cuando se da en dosis de inducción 0.3 mg/kg puede bajar las resistencias vasculares sistémicas y provocar hipotensión, sobre todo diastólica, porque disminuye los diámetros sistólico y diastólico durante la inducción; 0.1 mg/kg IV de midazolam asociado con 6 a 10 µg/kg de fentanilo también disminuye los diámetros ventriculares mencionados, aunque la hemodinámica se conserva. El midazolam mantiene la autorregulación coronaria y la perfusión coronaria de acuerdo con el consumo de oxígeno, y es un fármaco que mantiene favorable el balance metabólico del miocardio.

Las benzodiazepinas son uno de los grupos de fármacos que más se utilizan en la coinducción anestésica. La coinducción es la aplicación de dosis pequeñas de uno o más fármacos para conseguir una finalidad, y quizá sea en la anestesia del paciente con cardiopatía donde se requiera la dosificación y aplicación del sistema de coinducción, para evitar los efectos indeseables de las dosis altas de un solo fármaco; ayuda también a evitar recuerdos intraoperatorios, sueños desagradables posoperatorios y a lograr un mejor estado hemodinámico. En ocasiones se piensa que midazolam y propofol no son una buena combinación para la inducción de la anestesia porque actúan sobre el mismo receptor, pero, como no lo hacen en la misma subunidad, no es una combinación injustificada. Con la combinación de midazolam y propofol para la inducción de la anestesia hay una mejor compensación cardiaca y ambos fármacos modulan los efectos sobre el sistema cardiovascular, además de preservar la actividad barorrefleja.²⁰

En cirugía cardíaca, al inicio del *bypass* cardiopulmonar la concentración de midazolam desciende por la hemodilución y el efecto se ve influido por la hipotermia y la concentración de proteínas, por lo que su vida media se prolonga 6%.

Diazepam

Sus efectos hemodinámicos son los siguientes:

- Disminuye la presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

Cuadro 2-1. Efectos cardiovasculares del midazolam

Disminuye	%
La presión arterial sistémica	6 a 25
La presión atrial izquierda	25
Las resistencias vasculares sistémicas	16 a 26
Gasto cardiaco e índice cardiaco	18 a 25
Volumen sistólico	28 a 42
Índice de trabajo del ventrículo izquierdo	Lo disminuye
VO ₂ miocárdico	Lo disminuye
Tono simpático	Lo disminuye
Presión arterial pulmonar	No la modifica
Diferencia arteriovenosa de oxígeno coronaria	La preserva
Autorregulación de la circulación coronaria	La preserva
Sinergia con los opioides	Presente

- Preserva el flujo sanguíneo coronario y el índice cardiaco.
- Efecto arterial y venoso periférico pobre.
- Reduce los niveles de catecolaminas circulantes.
- En pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, hipertrofia del ventrículo derecho, mantiene su estabilidad, y disminuye la presión de la arteria pulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.
- El efecto inotrópico negativo se potencia cuando se utiliza junto con el fentanilo, pero ambos reducen las concentraciones plasmáticas de las catecolaminas.
- Las presiones de llenado no cambian.

El diazepam disminuye la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, lo que hace que el estrés de la pared del ventrículo izquierdo sea menor y que el consumo de oxígeno miocárdico disminuya; preserva el flujo sanguíneo coronario porque disminuye la resistencia vascular coronaria.

En los pacientes con hipertrofia del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar disminuye la presión de la arteria pulmonar. Por lo tanto, está indicado en pacientes con insuficiencia coronaria, hipertensión arterial sistémica e hipertensión pulmonar. Cuando se asocia con fentanilo hace sinergia y su acción en el sistema cardiovascular se incrementa. Cuando se comparan el diazepam y el propofol en pacientes con buena función ventricular no hay diferencia significativa en los efectos hemodinámicos, y en pacientes con mala función ventricular izquierda el diazepam puede ser de mayor beneficio.

Cuadro 2–2. Cambios hemodinámicos después de la inducción con diazepam

Variable	%
Frecuencia cardíaca	–9 a + 23
Presión arterial media	0 a –19
Resistencias vasculares sistémicas	–22 a + 13
Presión de la arteria pulmonar	0 a –10
Resistencia vascular pulmonar	0 a –19
Presión de atrio izquierdo y cuña	Sin cambios
Presión de atrio derecho	Sin cambios
Índice cardíaco	Sin cambios
Volumen sistólico	0 a 8
Índice del trabajo ventricular izquierdo	0 a –36
Índice de trabajo ventricular derecho	0 a –21
dp/dt	Sin cambios

Propofol

Cuando se introdujo el propofol en la clínica se tuvo mucha precaución en su administración en los pacientes con cardiopatía; con el paso del tiempo se observó que puede incluso administrarse en anestesia total intravenosa en el paciente con cardiopatía isquémica para revascularización coronaria con buena función ventricular izquierda. Por un lado, puede disminuir el gasto cardíaco hasta en 28%, y ello se atribuye a que deprime la contractilidad miocárdica por inhibir los canales L del calcio. *In vitro* es inotrópico negativo sobre todo en corazones insuficientes, y en corazones sanos parece que las concentraciones no son clínicamente significativas. El efecto inotrópico negativo puede revertirse con apoyo de estimulantes betaadrenérgicos, por lo que se piensa que no afecta la reserva contráctil. Sin embargo, la contractilidad y la frecuencia cardíaca disminuida se acompañan de un menor consumo de oxígeno por el miocardio; por lo tanto, se utiliza en el paciente con cardiopatía isquémica y buena función cardíaca. Datos histológicos en animales sugieren que el propofol disminuye la disfunción mecánica posinfarto y el tamaño del infarto.

El propofol disminuye la frecuencia cardíaca fundamentalmente porque induce predominio de la actividad parasimpática en los receptores muscarínicos M2. Produce vasodilatación mixta arterial y venosa, lo que explica que disminuya la resistencia vascular sistémica y la precarga; el resultado es el descenso en la presión arterial. En el despertar de la anestesia la frecuencia cardíaca es menor con propofol que con midazolam. El efecto en el automatismo cardíaco que produce el propofol es importante y puede producir bradicardia sinusal e in-

terferir en el tratamiento electrofisiológico de las arritmias. El propofol es utilizado con éxito en el tratamiento de cardioversión de la fibrilación auricular y *flutter* auricular de frecuencia alta con repercusión hemodinámica. El efecto en la frecuencia cardíaca también se observa en los corazones sanos; la bradicardia sinusal fue uno de los principales efectos vagales adversos que se observaron con propofol 2 mg/kg IV, aunque suele revertirse con la administración de atropina intravenosa en las dosis habituales. En ciertos pacientes se necesitará protección con atropina 10 µg/kg IV o glicopirrolato 5 µg/kg IV para disminuir los efectos vagales. La asociación de propofol y succinilcolina tiene un efecto muscarínico que afecta el balance simpático vagal, y por el contrario, el tiopental disminuye el efecto muscarínico de la succinilcolina. Propofol, opioides y vecuronio potencian su efecto. El propofol en combinación con un opiáceo (como sufentanilo, fentanilo y remifentanilo) produce por lo general un descenso de la frecuencia cardíaca que puede llegar a bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular e incluso eventos de asistolia en adultos y niños, en especial cuando se utiliza propofol, fentanilo y vecuronio. Este efecto sobre el automatismo cardíaco se observa también con la asociación de etomidato 0.4 µg/kg IV y fentanilo 3.5 µg/kg IV, aunque el etomidato tiene un efecto vagal mínimo al asociarse con fentanilo y vecuronio.

El efecto vagal del propofol puede ser disminuido con isoflurano; *in vitro* las neuronas cardioinhibitorias preganglionares son sensibles a isoflurano y a propofol, y el propofol incrementa el tiempo de inhibición fásica GABAérgica y la corriente tónica. El isoflurano también disminuye la corriente fásica de las neuronas cardíacas parasimpáticas preganglionares, incrementa la inhibición tónica, disminuye la cinética de las neuronas cardíacas preganglionares y minimiza la actividad parasimpática cardíaca del propofol, lo que resulta en menos taquicardia. Los efectos en la modulación del GABA_A son los responsables de la modulación de la frecuencia cardíaca y el barorreflejo con isoflurano y propofol. La inhibición en las neuronas cardioinhibitorias vagales del sistema parasimpático en el núcleo ambiguo prolonga el tiempo GABAérgico porque el receptor GABA es de desensibilización y de activación. Produce un aumento del GABA en regiones extrasinápticas y modula la afinidad al GABA_A.²²

El propofol tiene efecto dromotrópico negativo y no es de primera elección en pacientes con bloqueo A–V, bloqueo de rama y pacientes geriátricos con enfermedad del seno. El bloqueo A–V puede observarse en 6% de los pacientes jóvenes sanos y también se revierte con la administración de atropina. Este efecto se observó

inicialmente en pacientes sometidos a oclusión tubaria bilateral en quienes se realizó la inducción con propofol en dosis de 2 mg/kg IV y una infusión de 6 a 10 mg/kg/h.

La función ventricular izquierda y el paciente coronario

En forma especial se ha estudiado el efecto depresor del miocardio que produce el propofol en pacientes con enfermedad coronaria. En estudios de ventriculografía con radionucleótido, monitoreo invasivo, en pacientes de 55 a 71 años de edad, ASA III, a los cuales se les realizó inducción de la anestesia con propofol 2 mg/kg/h y posteriormente una infusión de 100/μg/kg/min, para cirugía urológica mayor, disminuyó 15% la presión arterial media, el gasto cardiaco, la presión de la aurícula izquierda, la presión en cuña o presión capilar pulmonar, y la frecuencia cardiaca disminuyó 16%. El propofol asociado con fentanilo en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias y tratados con nitratos y bloqueadores del calcio no altera la función ventricular izquierda. La disminución de los indicadores hemodinámicos puede deberse a una baja en el volumen diastólico final que indica precarga disminuida.

En pacientes para *bypass* coronario que tienen buena función ventricular izquierda con la presión diastólica final del ventrículo izquierdo menor de 14 mmHg se ha observado que la presión arterial sistólica puede disminuir hasta 28%, la presión arterial diastólica 23%, las resistencias vasculares sistémicas 25% y el índice de trabajo ventricular izquierdo hasta 32%. En estudios experimentales se han comparado los efectos del propofol con etomidato, y se ha encontrado que el propofol disminuyó la presión arterial sistólica 19.9%, la presión arterial diastólica 25.3%, la presión arterial media 22.8%, el gasto cardiaco 17%, la dP/dt max 23.5%, el índice de fuerza-velocidad y la presión de llenado ventricular; el etomidato sólo disminuyó 11% el gasto cardiaco.

Una combinación muy frecuente en el tratamiento anestésico del paciente con insuficiencia coronaria que se somete a *bypass* aortocoronario es la inducción a base de diazepam 0.1 mg/kg IV. Se ha observado que fentanilo en altas dosis de 8 a 25 μg/kg IV, comparado con propofol 1.5 mg/kg IV y una infusión de propofol de 4 a 9 mg/kg/h, disminuye la presión arterial sistólica, las resistencias vasculares sistémicas, el índice de trabajo del ventrículo izquierdo y, aunque el estado hemodinámico se conserva durante la cirugía, en algunos casos hubo evidencia de isquemia miocárdica. Recientemente se apoyó el concepto de que el propofol produce vasodilatación coronaria mediada por óxido nítrico, situación que favorece al paciente con buena reserva coronaria.

Sin embargo, en pacientes con función cardiaca deteriorada y baja reserva coronaria no es de primera elección.

La contracción cardiaca es uno de los parámetros más afectados; la acción inotrópica negativa del propofol disminuye la dP/dt y la V_{max} . En el paciente con insuficiencia cardiaca no sería de primera elección. En el paciente pediátrico se ha utilizado propofol junto con opiáceos recientes como el remifentanilo, y se le ha comparado con desflurano y óxido nítrico; se ha encontrado un despertar menos agitado y con menos taquicardia. En el niño con cardiopatía congénita cianógena se debe tener cuidado, porque puede modificar o agravar aún más los cortocircuitos de derecha a izquierda con hipoxemia y cianosis.

El propofol produce vasodilatación periférica con hipotensión; se trató de evitar este efecto adverso administrando una cantidad de líquido previo a la inducción a la anestesia, pero no era suficiente para atenuar la hipotensión. Lo mismo sucede si se administra cloruro de calcio intravenoso previo a la inducción: no evita la hipotensión arterial.

Reduce la precarga ventricular izquierda porque disminuye el retorno venoso, ya que incrementa la capacitancia venosa, disminuye el volumen telediastólico final del ventrículo izquierdo, la presión del atrio izquierdo y la presión capilar pulmonar o en cuña. Esto hizo que en un tiempo los anestesiólogos acostumbraran administrar una carga de líquidos antes de la inducción de la anestesia; sin embargo, esto no resolvía la hipotensión durante la inducción. Tal vez los resultados inadecuados se deban a que el efecto del propofol es mixto, tiene un efecto importante sobre las resistencias vasculares sistémicas y un efecto depresor de la contractilidad por depresión de los canales L del calcio. No se recomienda administrar calcio durante la inducción con propofol debido a los diferentes efectos de este ion en las coronarias en el paciente isquémico o en el ventrículo izquierdo hipertrófico.

Papel del pulmón en el aclaramiento extrahepático

Los pulmones han sido considerados como un sitio que posiblemente contribuye al aclaramiento extrahepático del propofol; su paso por el pulmón es significativo, aunque no está claro si contribuye al aclaramiento extrahepático.

El metabolismo del propofol es muy rápido y gran parte se excreta por el riñón en forma de glucuronidos conjugados; 0.3% se elimina del organismo sin cambios, aunque sigue en estudio la participación del pulmón en la eliminación del fármaco por esta vía.

Acortamiento circunferencial de la fibra ventricular

El acortamiento circunferencial de la fibra miocárdica y la fase de eyección se afectan menos con tiopental que con propofol, y este efecto no se presenta con el etomidato. El propofol altera la contractilidad regional del miocardio y posiblemente se deba a mala redistribución del flujo regional en el miocardio, por lo que puede agravar la falla cardíaca o predisponer a la isquemia miocárdica en pacientes con mala función ventricular. Con las acciones en el flujo sanguíneo miocárdico regional descritos se podría pensar que disminuye el flujo coronario; esto es controversial, y los reportes actuales mencionan que tiene un efecto vasodilatador coronario mediado por óxido nítrico. Esta vasodilatación coronaria es distal, y cuando la reserva coronaria se disminuye en un miocardio isquémico agudo puede precipitar isquemia miocárdica. Es importante hacer notar que en el paciente con isquemia miocárdica la fracción de eyección puede bajar hasta 25%.

El gasto cardíaco y las resistencias vasculares sistémicas

El propofol disminuye las resistencias vasculares sistémicas, lo que hace que el ventrículo izquierdo tenga una poscarga o impedancia menor y su vaciamiento sea con un trabajo ventricular izquierdo menor. Esto, aunado a la depresión de la contractilidad miocárdica, podría beneficiar al miocardio al disminuir su requerimiento de oxígeno; son efectos benéficos y mantienen la función cardíaca en pacientes con buena función ventricular. Sin embargo, y a pesar de lo anterior, la disminución del gasto cardíaco puede ser tan significativa como 28% y acompañarse de hipotensión. Entonces, es recomendable que en el paciente con buena función cardíaca se utilice con precaución, en la dosis y velocidad adecuadas para mantener la estabilidad hemodinámica. Se debe valorar también si se trata de un paciente con buena o mala función ventricular; no se recomienda en el caso de un paciente con mala función ventricular y en su lugar se usará otro fármaco, como el etomidato. Cuando se asocia fentanilo con propofol o propofol con isoflurano la vasodilatación puede ser mayor, y cuando se combina con el óxido nítrico, a pesar de que este agente aumenta las resistencias vasculares sistémicas, el propofol disminuye significativamente el gasto cardíaco. En resumen, en un paciente con llenado intravascular crítico, tono simpático deteriorado e isquemia miocárdica debe valorarse su utilidad, para evitar el riesgo de colapso cardiovascular.

Cuadro 2–3. Cambios hemodinámicos después de la inducción con propofol

Disminuye	
Presión de atrio derecho	Presión de atrio izquierdo
Presión en cuña	Frecuencia cardíaca
La contractilidad miocárdica regional	La fuerza ventricular
La Vmax dp/dt	La elastancia ventricular
Volumen sistólico	Inotrópico negativo del ventrículo derecho
Resistencia vascular pulmonar	Presión de la arteria pulmonar
Relación longitud presión sistólica final del VI	Depresor de barorreceptores
Índice del trabajo ventricular derecho	Índice del trabajo ventricular izquierdo

Efectos vagales del propofol

- Enlentece la frecuencia atrial.
- Prolonga el periodo refractario efectivo.
- Prolonga el intervalo S–R del marcapasos atrial.
- Efecto dromotrópico negativo mediado por receptores M2 (cuadro 2–3).

Tiopental

Disminuye el gasto cardíaco porque produce fundamentalmente venodilatación y disminuye el retorno venoso, por lo que está contraindicado en el paciente hipovolémico. Por otro lado, produce depresión de la contractilidad por acción directa sobre el miocardio porque inhibe los canales L del calcio. Aumenta la frecuencia cardíaca, secundario a cambios en el potencial de acción, es decir, lo hace menos negativo y se comporta como un estímulo subumbral. Esto aumenta el automatismo con taquicardia refleja. En el corazón isquémico es más proarrítmico que en el corazón sano. Se han buscado nuevas formas de tiopental para no producir cardiodepresión y menor taquicardia refleja, y los resultados no difieren de la que se utiliza actualmente.

Reduce el gasto cardíaco por tres factores:

- El efecto inotrópico negativo disminuye el Ca⁺⁺ en célula miocárdica durante la fase de meseta del potencial de acción.
- Disminuye la precarga por aumento de la capacidad venosa.
- Disminuye de forma transitoria el tono simpático y hay aumento secundario de activación barorreleja por la hipotensión arterial.

Aumenta la actividad simpática con taquicardia refleja mediada por barorreceptores, y la inducción de la anestesia, la laringoscopia y la intubación traqueal se acompañan de hipertensión arterial sistémica y taquicardia refleja porque no se evita la liberación de catecolaminas. Es necesario emplear medicamentos para bloquear esta respuesta, como lidocaína o un opiáceo en dosis altas. La taquicardia puede ser un problema potencial porque se incrementa el consumo de oxígeno miocárdico. Los pacientes con arterias coronarias normales no tienen dificultades por el aumento del consumo de oxígeno; sin embargo, los pacientes con enfermedad isquémica pueden desarrollar isquemia miocárdica, aunque también hay reportes de que se puede mantener un metabolismo miocárdico dentro de lo normal con lactato coronario normal en la inducción anestésica con tiopental. En caso de que se administre en pacientes con isquemia miocárdica debe hacerse lentamente. Está claro que en pacientes ASA 3 y 4 la caída de la presión sanguínea es más importante que con diazepam o etomidato, y si se administra tiopental se debe valorar el riesgo y el beneficio.

Mecanismo

Disminuye la disponibilidad del calcio en las miofibrillas, sensibiliza el miocardio a la epinefrina y potencia el efecto arritmogénico de los halogenados. *In vitro*, con 10 a 30 $\mu\text{g/mL}$ de tiopental y 0.77 $\mu\text{g/kg/min}$ de epinefrina puede haber arritmias. En presencia de hipoxia e hipercapnia tiende a provocar arritmia; si se evitan estos estados indeseables la arritmia no se presenta. Disminuye la resistencia vascular coronaria y el flujo coronario sólo se mantiene si la presión arterial media es normal; si ésta es baja la perfusión coronaria se compromete. Se recomienda precaución en su aplicación en pacientes con alteraciones hipovolémicas, falla cardiaca congestiva y arritmia cardiaca previa.²³ El tiopental es depresor de la contractilidad cardiaca en todas sus formas (S, R o ractiopental), que disminuyen la dP/dt max y el volumen sistólico (cuadro 2–4).

Etomidato

Disminuye el gasto cardiaco entre 8 y 11%, tiene un efecto mínimo en el retorno venoso y sobre la resistencia vascular sistémica. Cuando se utiliza en pacientes con un corazón enfermo, como una valvulopatía, también causa depresión cardiaca, aunque menor comparado con otros inductores. Se ha estudiado en cortes de co-

Cuadro 2–4. Cambios hemodinámicos después de la inducción de la anestesia con tiopental en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica compensada

Frecuencia cardiaca	0 a + 36%
Presión arterial media	–18 a + 18%
Resistencias vasculares sistémicas	0 a + 18%
Presión de la arteria pulmonar	No cambia
Presión del atrio izquierdo o cuña	No cambia
Presión del atrio derecho	0 a + 33%
Índice cardiaco	–12 a –35%
Volumen sistólico	–12 a –35%
Índice de trabajo ventricular izquierdo	0 a –26%
Índice de trabajo sistólico ventricular derecho	No cambia
Índice de resistencias vasculares sistémicas	No cambia
dp/dt	–14%

razón enfermo de trasplante y su efecto en este músculo enfermo es inotrópico negativo dependiente de dosis; la depresión miocárdica que produce se revierte con estimulación β -adrenérgica, y esto compensa el efecto inotrópico negativo.²⁴ Preserva la función autonómica, lo que hace que el gasto cardiaco y la presión sanguínea también se conserven, y esto lo coloca aún en un lugar adecuado para los pacientes de alto riesgo, porque la contractilidad y el volumen sistólico se mantienen. La presión arterial media disminuye 10%, la frecuencia cardiaca disminuye 10%, aumenta 10% la presión diastólica final del ventrículo izquierdo. Ejerce un inotrópico negativo muy modesto y lo hace también por inhibir el flujo de Ca^{++} , por lo que disminuye el Ca^{++} intracelular y el intercambio miofibrilar de Ca^{++} . Mantiene el flujo sanguíneo coronario porque disminuye la resistencia vascular coronaria y conserva la presión de perfusión coronaria, por lo que se le considera un vasodilatador coronario leve. No modifica el volumen de eyección ni el consumo miocárdico de oxígeno y preserva la función autonómica.

Opioides

La morfina tiene la capacidad de proveer preconditionamiento y poscondicionamiento miocárdico contra la isquemia. La liberación de histamina que produce se acompaña de taquicardia refleja, vasodilatación venosa que disminuye la precarga, y en pacientes hipovolémicos se debe tener precaución porque se acompaña de hipotensión cuando se utilizan dosis elevadas. Los opiáceos han tenido mucho que ver en la evolución de la anestesia, gozan de popularidad, no son un simple régi-

men popular, sino fármacos que tienen efectos protectores del miocardio para proteger al miocito de la isquemia mediante su acción sobre el receptor δ A1 dependiente de adenosina y acciones en los canales de potasio. En la estimulación de los receptores δ los opiáceos son protectores contra la isquemia y arritmias no letales a través de los canales de K^+ ATP. El fentanilo reduce el tamaño del infarto y el aturdimiento cardiaco mediado por la estimulación de los receptores δ y de la proteincinasa C. En el encéfalo actúan sobre el núcleo dorsal del vago y el núcleo ambiguo, los cuales controlan la homeostasis cardiovascular y, por lo tanto, proporcionan estabilidad cardiovascular. No alteran el flujo sanguíneo regional del ventrículo izquierdo, por lo que se mantiene la fracción de eyección. Cuando se realiza inducción de la anestesia con dosis elevadas de fentanilo la fracción de eyección disminuye transitoriamente y se recupera después de 7 min. Es común su efecto sobre el vago y en el retardo en el sistema de conducción que provoca el fentanilo; esto hace que tenga un efecto antifibrilatorio.

Fentanilo, sufentanilo y remifentanilo son moléculas flexibles fenilpiperidina, bien conocidas por el efecto analgésico y el control neuroendocrino durante la anestesia. No deprimen la contractilidad del miocardio, controlan la frecuencia cardiaca de manera que el consumo de oxígeno del miocardio disminuye. La frecuencia cardiaca disminuye de acuerdo con la dosis. El efecto del sufentanilo en la frecuencia cardiaca se conoce como efecto β -bloqueador del sufentanilo que se revierte con atropina. En la actualidad la inducción de la anestesia se realiza por lo general acompañada de una dosis de opiáceo y hay que recalcar que se puede presentar el efecto sinérgico. Fentanilo, sufentanilo y remifentanilo son estables, pero si se combinan con hipnóticos los efectos hemodinámicos son diferentes, con mayor depresión miocárdica e hipotensión. Los efectos sinérgicos entre un opiáceo sintético y propofol, midazolam o etomidato dependen de las dosis de cada fármaco y de la función cardiaca del paciente. Cuando se utilizan óxido nítrico y fentanilo en dosis elevadas no se evitan los efectos del óxido nítrico en la secreción de catecolaminas, aumento de las resistencias vasculares sistémicas, taquicardia y depresión miocárdica.

Todos los opiáceos disminuyen la frecuencia cardiaca, excepto la meperidina; la vía es mediada por el receptor μ . El fentanilo produce bradicardia por su acción en núcleos centrales; en el dorsal del vago disminuye el automatismo. La bradicardia es más pronunciada cuando se utilizan en dosis altas y menos pronunciada cuando se utilizan dosis bajas o combinados con óxido nítrico; este último aumenta la actividad del sistema nervioso simpático. Algo peculiar ocurre con la primera dosis de

fentanilo: tiene un efecto mayor sobre la frecuencia cardiaca que las dosis secundarias. Las infusiones de fentanilo también disminuyen la frecuencia cardiaca, sobre todo en dosis elevadas. La acción vagolítica del pancuronio puede también reducir la bradicardia. La infusión de remifentanilo provoca bradicardia en 10 a 30% de los pacientes con buena función ventricular, sobre todo cuando se combina con propofol. La morfina tiene una acción directa sobre el nodo sinusal y un efecto depresor del tejido auriculoventricular.

Factores que predisponen a los pacientes a bradicardia y asistolia durante la inducción de la anestesia con dosis elevadas de opiáceos

1. Presencia de bloqueadores adrenérgicos beta o de los canales del calcio, o de ambos.
2. Premedicación o uso concomitante de benzodiazepinas.
3. Relajantes musculares con propiedades vagolíticas escasas o nulas (p. ej., vecuronio).
4. Relajantes musculares con propiedades vagotónicas, como la succinilcolina.
5. Estímulos vagales añadidos, como la laringoscopia.
6. Administración de opiáceos en dosis elevadas.

La acción del sufentanilo para producir bradicardia es por reducción del tono simpático y la estimulación central predispone a pacientes con bloqueo de la conducción A-V; el paciente con seno enfermo cae en asistolia. El fentanilo prolonga el intervalo P-R y el periodo refractario del nodo A-V, el sufentanilo prolonga la duración del potencial de acción en fibras cardiacas de Purkinje aisladas, lo que se ha relacionado con aumento en la entrada de calcio en la fase de meseta del potencial de acción. La meperidina puede provocar taquicardia, por la similitud estructural que tiene con la atropina. Por lo tanto, las dos arritmias más frecuentes provocadas por los opiáceos son la bradicardia y la taquicardia supraventricular (esta última se observa con meperidina en la laringoscopia y la incisión quirúrgica). Siempre debe descartarse que el plano anestésico sea suficiente, para no ser la causa desencadenante de esta arritmia. El fentanilo 3 a 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y el sufentanilo 0.2 a 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ se han administrado antes de la inducción de la anestesia general y reducido requerimientos de inductores como tiopental y etomidato, atenuando la taquicardia durante la laringoscopia y la intubación. Asimismo, disminuyen la frecuencia cardiaca aumentada que pueden provocar algunos anestésicos inhalatorios como el isoflurano.

Opiáceos, miocardio y flujo sanguíneo coronario

Uno de los puntos actuales de discusión es la protección miocárdica que ofrecen algunos anestésicos inhalatorios; antes se mencionaba que los opiáceos no ofrecían este beneficio, pero recientemente se ha publicado que los opiáceos sí pueden ofrecer protección miocárdica vía el receptor delta y acciones en los canales dependientes del potasio y del adenosín trifosfato. Se ha conceptualizado que una dosis alta de opiáceos mantiene mejores aporte y demanda de oxígeno porque mantiene una perfusión coronaria mejor que los anestésicos inhalatorios. Cuando se ha comparado fentanilo o sufentanilo y alfentanilo se ha comprobado que hay más isquemia del miocardio cuando se utiliza alfentanilo y probablemente se deba a que provoca inversión del cociente extracción-producción de lactato y de la reducción de la distensibilidad ventricular diastólica. El sufentanilo es menos depresor de la función sistólica que el fentanilo en pacientes con mala función ventricular. El fentanilo con los halogenados halotano, enflurano e isoflurano no ha demostrado tener incidencias diferentes de isquemia intraoperatoria o de infarto posoperatorio. La variable más importante para isquemia es la taquicardia; otros factores que tienen influencia en los resultados anestésicos son la utilización de bloqueadores betaadrenérgicos, bloqueadores del calcio, infarto reciente, pinzamiento de aorta prolongado y arritmias preoperatorias graves. El fentanilo no ejerce un efecto adverso sobre la vasoreactividad coronaria y no reduce la capacidad de las grandes arterias o de las arteriolas coronarias para responder a los fármacos vasoactivos.

Suplementos más opiáceos

Al agregar benzodiazepinas a dosis altas de opiáceos puede aparecer la sinergia y disminuir el gasto y el índice cardíaco. Uno de los efectos implicados en la depresión cardiovascular de las benzodiazepinas es la depresión del barorreflejo. El óxido nítrico más opioides produce depresión cardiovascular significativa, reduce el volumen sistólico, el gasto cardíaco y la presión arterial dependientes de la dosis. También puede provocar isquemia coronaria porque disminuye el flujo coronario y aumenta la resistencia vascular coronaria.

Ketamina

Es un fármaco controversial que aumenta la poscarga y

el consumo de oxígeno miocárdico; sin embargo, y a pesar de lo anterior, preserva el flujo sanguíneo coronario. Se reconoce que mantiene la hemodinámica en pacientes de alto riesgo; la estimulación de la secreción de catecolaminas dura 2 min y cesa a los 15 min después de la inducción con ketamina. La inducción con ketamina puede disminuir el gasto cardíaco en pacientes críticos y los efectos de la ketamina en el miocardio en falla no se conocen. *In vitro*, en el músculo trabecular del ventrículo izquierdo y el atrio derecho procedentes de miocardio de pacientes con insuficiencia cardíaca trasplantados dependientes de dosis crecientes disminuye el desarrollo de la tensión en músculo atrial y ventricular del miocardio en falla y sin falla. El isoproterenol *in vitro* restaura la tensión de la fibra miocárdica ventricular disminuida por la ketamina. En el músculo atrial no tiene efecto el isoproterenol. Por lo tanto, la ketamina ejerce un efecto directo inotrópico negativo dependiente de dosis en el músculo cardíaco humano ventricular y tiene la capacidad de aumentar su contracción en presencia de estimulación betaadrenérgica.²⁵ Otro efecto que puede bloquear la ketamina es el acondicionamiento cardíaco isquémico, porque bloquea los canales de K_{ATP} *in vitro*. *In vivo* en animales se observó este efecto; sin embargo, la ketamina-S no tiene este efecto y con ella el tamaño del infarto fue menor. Entonces, la participación de los enantiómeros es importante en el control de la hemodinámica cardiovascular.

No hay un régimen de sedación para el cateterismo en niños con cardiopatía congénita, y las combinaciones son múltiples: ketamina 2 mg/kg, dexmedetomidina 1 µg/kg en 3 min, infusión de dexmedetomidina 2 µg/kg/h en los siguientes 30 min y posteriormente disminuirla a 1 µg/kg/h. El rescate se hizo con ketamina en bolo 1 mg/kg. El comportamiento de la presión en el tiempo inicial es aumento de la presión arterial media, presión de la arteria pulmonar, resistencia vascular sistémica y pulmonar; esto ocurre en los primeros 3 a 5 min. Otra opción para la inducción de la anestesia en los niños con cardiopatía congénita para cirugía correctiva es la ketamina 5 mg/kg IM precedida de midazolam 0.5 mg/kg oral y comparada con sevoflurano a 3%. La saturación de O₂ no cambió en ambos grupos, y en el grupo de sevoflurano la presión fue más baja. La ketamina es una buena opción en pacientes con cardiopatía congénita.²⁶

El óxido nítrico aumenta las resistencias vasculares sistémicas con taquicardia refleja, efecto parecido al desflurano, y también aumenta las resistencias vasculares sistémicas. Los anestésicos inhalados sensibilizan al miocardio a las catecolaminas, tienen cierta tolerancia a la epinefrina cuando se inyecta. El halotano sólo tolera 1 a 2 µg/kg, el isoflurano y el sevoflurano 2 a 4 µg/kg,

y el enflurano de 5 a 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Las posibilidades de presentar arritmia cardíaca son elevadas en presencia de epinefrina; cuando hay necesidad de utilizarla se debe pensar en reducir el consumo de anestésico inhalado y pasar a la anestesia intravenosa. Otros factores que desencadenan actividad simpática son descarga adrenérgica, como la hipoxia, la acidosis metabólica o respiratoria, anestesia superficial y enfermedad cardíaca relacionada con arritmias cardíacas, arritmia cardíaca previa o las mismas características de los anestésicos. Por ejemplo, el tiopental también sensibiliza al miocardio a las catecolaminas porque ejerce el mismo efecto que todos los anestésicos inhalados, modifica el potencial de acción y lo acerca a cero; por lo tanto, lo hace menos negativo, y esto ofrece la posibilidad de que un potencial subumbral desencadene un potencial de acción prematuro. Por consiguiente, el tiopental es proarrítmico y es más arritmogénico en un corazón hipóxico. En las coronarias el halotano no tiene efecto vasodilatador; por el contrario, si se reduce la presión arterial media se reduce el flujo sanguíneo coronario. Para el enflurano ya se observa vasodilatación coronaria.

El isoflurano tiene mayor efecto vasodilatador coronario, sólo menor al de la adenosina. La reserva coronaria se mantiene de manera adecuada con el isoflurano y sólo el sevoflurano puede mantenerla de igual manera que el isoflurano, por lo que tal vez estos anestésicos estén indicados en el paciente con angina inestable o baja reserva coronaria. En cuanto al robo coronario, es un evento encontrado en modelos animales y no se ha demostrado en clínica, por lo que no es motivo para considerarlo contraindicado en pacientes cardiopatas isquémicos. Con el sevoflurano se ha encontrado protección contra la isquemia miocárdica por reperfusión, mejora

el estado del canal de potasio dependiente de ATP; si se logra el bienestar de este canal puede mantenerse íntegra la matriz supermolecular de la mitocondria. Isoflurano, desflurano y propofol también tienen efecto cardioprotector al mantener cerrados los poros de transición mitocondrial y evitar así la entrada brusca de calcio al interior de la célula. El efecto en común es mantener la célula miocárdica con menor estrés oxidativo y conservar su energía.

Respuesta neuroendocrina al estrés

El fentanilo en dosis de 50 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en bolos o acompañado de infusión de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, con o sin midazolam, se utiliza en niños menores de seis meses de vida o en neonatos con el objetivo de disminuir la respuesta neuroendocrina al estrés.

Estas estrategias no disminuyen la respuesta al estrés en los niños después de la cirugía cardíaca. El sufentanilo atenúa la respuesta al estrés y reduce la incidencia de acidosis metabólica, coagulación intravascular diseminada y muerte.

La anestesia total intravenosa con propofol y remifentanilo disminuye la respuesta al estrés con una producción de catecolaminas, hormona adrenocorticotrópica y cortisol menor que con la anestesia general balanceada con sevoflurano y remifentanilo. La taquicardia es un reflejo de la hiperactividad simpática y es mayor con la anestesia general balanceada. La respuesta neuroendocrina al estrés parece ser una cuestión individual; la tendencia es que la anestesia total intravenosa puede controlar mejor la respuesta neuroendocrina que la anestesia general balanceada.²⁷

Cuadro 2-5. Cambios hemodinámicos evaluados en forma porcentual de los anestésicos intravenosos durante la inducción anestésica

	Diazepam	Droperidol	Etomidato	Ketamina	Midazolam	Propofol
FC	-9 a +13	No cambia	0 a +22	0 a +59	-14 a +12	-10 a +10
PAM	0 a -19	0 a -10	0 a -20	0 a +40	-16 a -26	-10 a +40
RVS	-22 a +13	-5 a -15	0 a -17	0 a +33	0 a -20	-15 a -25
PAP	0 a -10	No cambia	0 a -17	+44 a +47	No cambia	0 a -10
RVP	No cambia	No cambia	0 a +27	0 a +33	No cambia	0 a -10
PCP	No cambia	+25 a +50	0 a -11	No cambia	0 a -25	No cambia
PAD	No cambia	No cambia	No cambia	+15 a +33	No cambia	0 a -10
IC	0 a -8	No cambia	0 a +14	0 a +42	0 a -25	-10 a -30
VS	0 a -36	0 a -10	0 a -15	0 a +21	0 a -18	-10 a -25
ITVI	No cambia	No cambia	0 a -27	0 a +27	-28 a -42	-10 a -20
dp/dt	No cambia	No cambia	0 a -18	No cambia	0 a -12	

FC = frecuencia cardíaca; PAM = presión arterial media; RVS = resistencias vasculares sistémicas; RVP = resistencias vasculares pulmonares; PCP = presión capilar pulmonar; PAD = presión del atrio derecho; IC = índice cardíaco; VS = volumen sistólico; ITVI = índice del trabajo del ventrículo izquierdo; dp/dt = derivada presión tiempo.

CONCLUSIÓN

Para seleccionar un anestésico se deben tomar en cuenta las características de los pacientes, la gravedad de la enfermedad coexistente, la clase funcional cardíaca y la funcionalidad del individuo, porque los efectos hemo-

dinámicos deben ser controlados en cada grupo poblacional. El monitoreo de la profundidad hipnótica debe ser considerado y relacionado con el estado hemodinámico. Todo anestésico que ingrese en el organismo empieza a ser compensado porque desencadena efectos intrínsecos; un buen estado hipnótico y hemodinámico es parte de la protección neurovegetativa y de los resultados relacionados con la anestesia.

REFERENCIAS

1. **Antonaccio MJ:** **Farmacología cardiovascular.** En: William D: *Circulación coronaria, angina de pecho y agentes antianginosos.* México, El Manual Moderno, 1978: 280–316.
2. **Abram J:** Hemodynamic effects of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am Heart J* 1985;110:216–224.
3. **Nagale P, Liggett BS:** Genetic variation, blockers, and perioperative myocardial infarction. *Anesthesiology* 2011;115(6):1316–1327.
4. **Luna OP, Serrano VX, Rojas PE, De Micheli A:** Apoyo metabólico del corazón isquémico en cirugía cardíaca. *Arch Cardiol Mex* 2006;76(Supl 4):121–136.
5. **Park KW, Dai HB, Lowenstein E, Sellke FW:** Propofol-associated dilation of rat distal coronary arteries is mediated by multiple substances, including endothelium-derived nitric oxide. *Anesth Analg* 1995;81:1191–1196.
6. **Jian X, Shi E, Nakajima Y, Sato S:** Inducible nitric oxide synthase mediates delayed cardioprotection induced by morphine *in vivo*: evidence from pharmacologic inhibition and gene-knockout mice. *Anesthesiology* 2004;101:82–88.
7. **Hartley CJ, Reddy AK, Madala S, Michel LH, Entman ML et al.:** Effects of isoflurane on coronary blood flow velocity in young, old and ApoE (–/–) mice measured by Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2007;33(4):512–521.
8. **Rozenberg S, Besse S, Amour J, Tavernier B, Riou B:** Effects of desflurane in senescent rat myocardium. *Anesthesiology* 2006;105:961–967.
9. **Mather LE, Duke CC, Ladd LA, Copeland SE, Gallagher G et al.:** Direct cardiac effects of coronary site-directed thio-pentalan and its enantiomers: a comparison to propofol. *Anesthesiology* 2004;101:354–364.
10. **Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K:** Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003;99:826–833.
11. **Bein B, Renner J, Caliebe D, Hanss R, Bauer M et al.:** The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardio-pulmonary bypass: comparison with continuous propofol. *Anesthesia* 2008;63:1046–1055.
12. **De Klaver MJ, Buckingham MG, Rich GF:** Isoflurane pretreatment has immediate and delayed protective effects against cytokine-induced injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesthesiology* 2003;99:896–903.
13. **Plachinta RV, Hayes JK, Cerilli LA, Rich GF:** Isoflurane pretreatment inhibits lipopolysaccharides-induced inflammation in rats. *Anesthesiology* 2003;98:89–95.
14. **Sun GC, Hsu MC, Chia YY, Chen PY, Shaw FZ:** Effects of age and gender on intravenous midazolam premedication: a randomized double blind study. *Br J Anaesth* 2008;101:632–639.
15. **Geisler FE, de Lange S, Royston D, Demerey R, Duychie D et al.:** Efficacy and safety on remifentanyl in coronary artery bypass graft surgery: a randomized double blind dose comparison study. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2003;17:60–68.
16. **Koch M, De Baker D, Vicent JL, Barvais L, Hennart D et al.:** Effects of propofol on human microcirculation. *Br J Anaesth* 2008;101:473–478.
17. **Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G et al.:** Adverse outcomes of underuse beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;277:115–121.
18. **Win NN, Fukayama H, Kohase H, Umino M:** The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg* 2005;101:97–102.
19. **Win NN, Kohase H, Yoshikawa F, Wakita R, Takahashi M et al.:** Hemodynamic changes and heart rate variability during midazolam-propofol co-induction. *Anesthesia* 2007;62:561–568.
20. **Win NN, Fukuyama H, Kohan H, Umino M:** The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg* 2005;101:97–102.
21. **Wang X:** Propofol and isoflurane enhancement of tonic gamma-aminobutyric acid type, a current in cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Anesth Analg* 2009;108:142–148.
22. **De Hert SG:** Cardioprotection by volatile anesthetics: what about noncardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2011;25(6):899–901.
23. **Sprung J, Oglefree Hughes ML, Moravec CS:** The effects of etomidate on the contractility of failing and nonfailing human heart muscle. *Anesth Analg* 2000;91:68–75.
24. **Mester R, Easley RB, Brady KM, Chilson K, Tobias JD:** Monitored anesthesia care with a combination of ketamine and dexmedetomidine during cardiac catheterization. *Am J Ther* 2008;15:24–30.
25. **Sangur Ulke Z, Kartal U, Orhan Sungur OM, Camci E, Tugrul M:** Comparison of sevoflurane and ketamine for anesthetic induction with congenital heart disease. *Pediatric Anesth* 2008;18:715–721.
26. **Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W et al.:** Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a

- comparison of total intravenous *versus* balanced anesthesia. *Anesth Analg* 2005;101:1700–1705.
27. **Gruber EM, Laussen PC, Casta A, Zimmerman AA, Zurakowski D et al.:** Stress response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion, and fentanyl–midazolam infusion. *Anesth Analg* 2001;92:882–890.
28. **Luna P:** Anestesia en el cardíopata. En: *Anestésicos intravenosos y efectos cardiovasculares*. McGraw–Hill Interamericana, 2002:21–28.
29. **Wallace AW, Au S, Cason BA:** Association of the pattern of use in perioperative β -blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology* 2010;113:794–805.
30. **Bovill JG:** Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10(1):43–48.

Qué aprendimos de los modelos de propofol

Pablo O. Sepúlveda Voullième

RESUMEN

Los modelos farmacocinéticos–farmacodinámicos son instrumentos útiles para representar la realidad; si bien son perfectibles, todos son incompletos. Los orígenes metodológicos diversos de los modelos de propofol explican gran parte de las diferencias. La tecnología de la infusión controlada por ordenador (TCI) ha permitido incorporar variables complejas, mejorando la predicción y la validez de su uso en gran parte de la población, simplificando al anestesiólogo el complejo trabajo de calcular los ajustes temporales durante la anestesia. La evolución del estudio del comportamiento del propofol es un gran ejemplo de análisis.

¿QUÉ ES UN MODELO FARMACOCINÉTICO/ FARMACODINÁMICO?

El cerebro humano obtiene, desde las distintas aferencias sensoriales y sensitivas, la información del medio externo para, luego de integrada y procesada ésta, reaccionar de la mejor forma. Esta reacción es reajustada de manera permanente según lo adecuado de la respuesta y afinada constantemente. En este proceso, producto del aprendizaje, se va creando una imagen (modelo) del medio sobre la cual se interactúa. En anestesiología las decisiones se basan en interpretar señales biológicas,

muchas veces indirectas, traducidas a los monitores. Esas señales permiten crear modelos o algoritmos de interpretación de las señales multiparamétricas que orientan al especialista a dar una respuesta a la situación clínica.

Un modelo pretende explicar cómo son las cosas o por qué no son lo que se quiere, pero a la vez la descripción de la realidad es limitada a los sentidos o a los instrumentos tecnológicos (¿mide el BIS el correlato neural de la conciencia o es sólo una correlación indirecta con estados de sedación?). (Para conocer la perfusión tisular la acción más común es medir la tensión arterial, que es una medida indirecta y sólo es válida en el contexto de interpretación junto con otras señales.)

La descripción de la farmacocinética (FC) de los fármacos es también un proceso de simplificación de la realidad e intenta describir la sincronía de los procesos distributivos y de eliminación. Es decir, basándose en la matemática, trata de explicar un modelo de comportamiento específico para cada fármaco. Lo complejo es que además el modelo es dinámico, y diferente en distintos escenarios metodológicos y para diferentes poblaciones.

Es común que la construcción de estos modelos se realice en ambientes controlados, diferentes de la condición clínica (por lo general cambiante); además, se realiza en poblaciones sanas y que representan parcialmente a un paciente que viene a recibir anestesia. Eso ha obligado a un trabajo de optimización progresivo que luego de haber construido los modelos más básicos avanza agregando a cada modelo más covariables de ajuste (p. ej., edades extremas, relación peso–talla, sangrado, cambios en débito cardiaco, etc.) y genera condiciones lo más cercanas posible a las variadas condicio-

nes de trabajo clínico y que amplíen la descripción de la FC.

Propofol, el hipnótico más usado en este momento en anestesia, ha sido el prototipo más usado para el desarrollo de modelos farmacológicos y ha permitido desarrollar un inmenso cúmulo de información conceptual en la manera en que se comportan los fármacos en su proceso distributivo y de eliminación.

Propofol tiene algunas complejidades particulares, como su gran liposolubilidad (mayor que la de los gases halogenados),¹ pero un gran aclaramiento y una instalación del efecto relativamente rápida y predecible. Tiene a la vez dificultades en la descripción de la cinética por su impacto hemodinámico moderado que produce *per se* cambios en las concentraciones plasmáticas. Otras complejidades, como el atrapamiento pulmonar en pacientes jóvenes o si se usan velocidades altas de perfusión durante la inducción, hacen que la descripción del proceso sea de alta complejidad.^{2,3}

A la farmacodinamia de propofol le ha sucedido algo similar en lo que respecta a la descripción del curso temporal de la instalación y la desaparición del efecto (representado en el denominado ke_0) y a la definición de las concentraciones útiles de trabajo clínico (EC_{50} a 95).

Después de un bolo inicial, la infusión que se administre debe ser definida fundamentalmente para suplir la distribución. A medida que pasa el tiempo y se equilibran los compartimentos de alto flujo y tejidos profundos, va tomando predominancia la eliminación, siendo exclusiva desde las cinco vidas medias de eliminación de un fármaco.

Antes de la incorporación de la informática a las infusoras electrónicas la complejidad de que el anesthesiólogo ajustara mentalmente todas las covariables a una velocidad de infusión cambiante en el tiempo era un factor limitante del desarrollo de la anestesia total intravenosa (TIVA), más aún cuando la dinámica quirúrgica obliga a cambiar el plano adecuado y se vuelve a perder la referencia del momento de la fase distributiva en la que se encuentre. La aparición de los TCI inicia una nueva etapa en la facilitación de la perfusión ajustada a covariables.

La esencia de un sistema TCI es convertir un objetivo de concentración plasmática en una infusión de velocidad variable que se ajuste en el tiempo de la forma en que el modelo FC describe la transferencia por distribución a tejidos profundos y la eliminación. La velocidad de perfusión es influida por los parámetros de los modelos, en especial los dos parámetros más importantes, que son el volumen central (V_1) y el aclaramiento desde V_1 ($Cl_1 = V_1 \times k_{10}$). A mayor V_1 mayor es el bolo inicial

y, por otro lado, la eliminación es el gran determinante de la perfusión. El V_1 define también en parte la transferencia a los tejidos profundos caracterizados como V_2 y V_3 , al influir sobre las constantes de transferencia a V_2 ($k_{12} = Cl_2/V_1$) y V_3 ($k_{13} = Cl_3/V_1$). Al tener V_1 influidos por peso o edad se impactará en los otros parámetros del modelo. Es por eso que la definición de estos parámetros es clave en la buena descripción de un modelo.

Los modelos son un proceso de ajuste prueba-error y se basan en niveles plasmáticos medidos y la matemática que mejor describa el proceso. Por eso para algunos autores la incorporación de covariables específicas en la descripción de uno u otro parámetro puede ser significativa o no. Además, sólo recientemente se ha ido avanzando en la metodología de consenso que permite que todos los investigadores hagan el mismo proceso.

MODELOS DE PROPOFOL E INFUSIÓN CONTROLADA POR ORDENADOR (TCI)

El modelo que se incorporó a las primeras infusoras TCI de propofol fue puesto a concurso entre los modelos de Marsh y col.,⁴ Dyck y Shafer⁵ y Tackley y col.,⁶ y fue evaluado en dos estudios con resultados clínicos muy aceptables (Swinhoe y col.⁷ con 46 pacientes, MDPE 16.2%; Barvais y col.⁸ con 21 pacientes, MDPE 21.2%). En especial, las fases de inducción y de decaimiento posteriores a la detención de la perfusión resultaron mejor descritas. Un estudio prospectivo posterior en más de 400 pacientes conformó la base para recomendar las dianas de trabajo clínico. Logró así superar el proceso de regulación e incorporarse al primer TCI comercial, el Diprifusor.

El TCI Diprifusor se expandió en muchos países (a excepción de EUA y Canadá) y el sistema se probó como robusto y clínicamente efectivo para pacientes jóvenes. Incluso se utiliza en ancianos realizando un ajuste a la baja en la C_p diana, pero sin una evaluación sistemática en esta población. Un año después del lanzamiento al mercado se le introdujo una constante más: el ke_0 de 0.26 min^{-1} , que permitió predecir el retraso entre la C_p y el comportamiento del efecto, facilitando la titulación. Este modelo efecto representa un equilibrio a los 4 min luego de un bolo entre el plasma y el efecto. Este valor fue el resultado de los estudios de Martin White y col.⁹ presentados como tema libre en el XI Congreso Mundial de Anestesiología (Sydney, 1996), aunque el control del sitio de efecto no fue considerado en el proceso de regulación inicial y con el tiempo nacieron dudas de si ese valor era adecuado para el modelo de Marsh.

Sólo se mantuvo entonces una forma de administración guiada a plasma y no al efecto. Los conflictos provinieron tanto del tamaño del bolo de carga en la modalidad conducción (*target*) al efecto como de lo que se consideraba un tiempo de equilibrio muy lento. Como el modelo de Marsh sólo incluye la covariable de peso en el V1 ($0.228 \text{ L/kg peso}^{-1}$), los bolos de carga podían resultar muy grandes para ciertas poblaciones. Por ejemplo, un paciente (independientemente de su edad) obeso de 140 kg recibiría 258 mg y una infusión decreciente para alcanzar una diana de $3 \mu\text{g/mL}^{-1}$, y otro paciente de 70 kg recibiría exactamente la mitad del bolo y la infusión. En este caso el cuestionamiento provenía de preguntarse si el peso era la única covariable que condiciona al bolo inicial y la infusión en forma lineal. Eso se resolvería más adelante.

En resumen, este modelo de Marsh funciona en una población tipo, pero es cuestionado por no incluir en sus parámetros la edad, el sexo o la masa magra. El peso exclusivamente en el V1 se ve reduccionista y, más aún, el modelo sitio efector no fue extraído al mismo tiempo que el modelo cinético y con un equilibrio CpCe algo tardío, hecho en parte causal de un bolo de carga en apariencia excesivo.

El modelo comercial de Diprifusor condicionó el uso a un control electrónico de una jeringa prellenada que generó, unos años después al aparecer otros propofol, el estímulo para desarrollar TCI abiertos. Conjuntamente progresó la modelación farmacológica y se publicó en 1998 el modelo de Schnider y col.,^{10,11} que se consideraba más atractivo porque incluía covariables para edad, peso y masa magra, y también un ke0 extraído de un mismo estudio PK/PD integrado.⁸ Aparecieron además infusoras como “Base Primea” de Fresenius Kabi y *Cardinal Health* con la infusora “Asena PK”, que introducen este nuevo modelo junto al TCI de remifentanilo y sufentanilo.

El modelo de T. Schnider, en apariencia más sólido, fue derivado de 24 adultos, y tiene algunas particularidades, entre ellas un V1 fijo de 4.27 L. Esto hace que, independientemente del peso o la edad, el bolo de carga sea muy similar, porque este bolo es en gran parte dependiente de este parámetro. La diferencia entre un paciente de 140 kg y otro de 70 kg de la misma edad sería solamente por el aclaramiento, unas 2.5 veces mayor. Aquí el cuestionamiento llegó al preguntarse si el aclaramiento es dependiente del peso en forma lineal, y respecto al V1 fijo, si es razonable que el bolo de carga en un paciente de 140 kg sea igual que el de 70 kg de igual edad.

Un tema adicional en el modelo de Schnider es que incluye un ke0 de 0.456 min^{-1} , que en este caso implica que el equilibrio plasma-efecto se produciría en 1.7

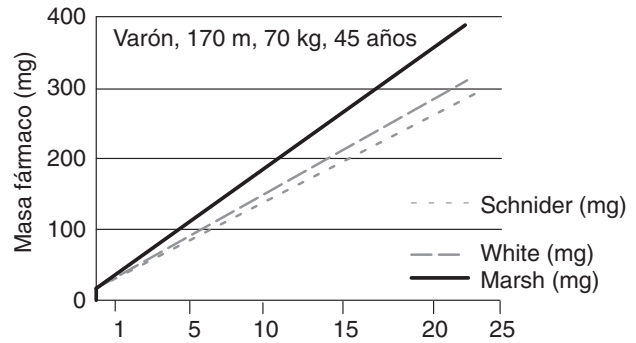


Figura 3-1. Masa de fármaco administrada en el tiempo por tres modelos FC de propofol en pacientes tipo.

min, mucho antes que lo descrito por Marsh y otros autores. El problema de un equilibrio tan precoz es suponer que después de un bolo se ha producido un escaso decaimiento de la concentración por distribución y que la Cp se equilibraría con el efecto en concentraciones más altas, implicando que el bolo requerido es menor. Por desgracia, los datos presentados por Schnider en forma muy elegante no se ajustan a la práctica clínica porque la metodología usada no es el escenario clínico. Esto se explicará más adelante.

Si se compara ambos modelos, si bien el de Marsh (Diprifusor) no es afectado por la edad, el de Schnider sí lo es porque el V2 y la transferencia a ese compartimento cambian con la edad (figura 3-1).

Para Schnider, entre los 30 y los 80 años de edad la disminución del aporte es importante al inicio de la perfusión (en cerca de 20%), pero pierde relevancia en el tiempo porque después de 1 h es de menos de 10%. Entonces no está claro que el modelo de Schnider sea un modelo con adaptación para ancianos, como se pensaba al principio. El estudio original incluyó a ocho pacientes de más de 65 años de edad, pero sólo uno mayor de 80. Además, esta diferencia es mucho menor que el 47% de diferencia en la Cp requerida para perder conciencia entre pacientes de 25 y 75 años descrita por varios autores.¹¹

Recientemente Martin White presentó un estudio¹² en el cual se agregan covariables de sexo y edad al volumen de distribución central (V1) y aclaramiento al modelo de Marsh, reduciendo el sesgo de 12.6 a 3.2%. Es el llamado modelo de White. Este modelo no presentó una constante de equilibrio al efecto.

Evaluación del rendimiento de los modelos

Hasta ahora existen pocas evaluaciones prospectivas de los modelos, y menos aún en poblaciones particulares.

Cuadro 3–1. Error global (MDAPE) y sesgo (MDPE), tendencia del error global y por fases en modelos de Marsh (Diprifusor), White y Schnider

	MDPE%	MDAPE%	MDPE% 1 a 5 min de infusión rápida	MDPE% Manutención	MDPE% Recuperación
Diprifusor	2.3 (–31 a 33)	24.6 (11 a 37)	17.7(–41 a 71)	12.7(–28 a 53)	–10.5 (–46 a 64)
White	–12.6 (32 a 16)	21.4 (13 a 37)	–14.9 (–53 a 27)	3 (–29 a 42)	–8.7 (–46 a 64)
Schnider	–0.1 (21 a 33)	23.6 (13 a 42)	–36.8 (–59 a 5.7)	9.9 (–15 a 63)	15.5 (–28 a 96)

Recientemente Glen y Servin¹³ estudiaron a nueve pacientes con niveles plasmáticos de sangre arterial, y el resultado mostró que el modelo de Schnider sería el de menor sesgo; pero al analizar por fases se observa que Schnider sobreestima las Cp en la inducción y las subestima en la fase de decaimiento, lo que explica su mejor rendimiento global. Durante el mantenimiento todos los modelos son similares.

En poblaciones particulares los obesos y los ancianos se comentan más abajo (cuadro 3–1).

Implicaciones de las diferencias entre los modelos en el aporte de propofol

El modelo de Marsh, a cualquier diana propuesta, aporta la misma cantidad de fármaco en una base de mg/kg, independientemente de la edad o el peso. Los ancianos se manejan reduciendo la diana, y los obesos ya sea reduciendo la diana o poniendo un peso menor que el real. Este peso de corrección ha sido muy debatido, pero el avance en modelación dice que para reducir la variabilidad poblacional sería deseable agregar más covariables a los modelos. Junto a eso las ventajas que aporta el control del sitio de efecto hacen deseable optimizar el parámetro ke0. El control del modo efecto no es posible con Diprifusor.

Los obesos

Con las características de los V1 descritos por los modelos y la influencia de la masa magra en el aclaramiento, con el modelo de Schnider un paciente obeso recibe menos propofol en el bolo de carga proporcional al peso y un paciente con bajo peso recibe inicialmente 30% menos que con el Marsh, pero luego de 30 min el Schnider aporta 15% más que el Marsh. La diferencia se produce después porque la masa magra es incorporada como covariable del *clearance*.

Los modelos pretendían mejorar su descripción al incorporar otras variables complejas (p. ej., la masa magra) como covariable de impacto. Esto sucedió en el modelo de Schnider de propofol y el de Minto de remi-

fentanilo en las infusoras. Estos modelos usan la ecuación de James¹⁴ para masa magra incorporada en algún parámetro (en Schnider en C11). El problema que aparece al usar masa magra como covariable fue la ecuación de masa magra misma, que decrece como valor en los hiperobesos. Esta ecuación, creada antes de que aparecieran los actuales hiperobesos, funciona de manera aceptable sólo hasta índices de masa corporal (BMI o IMC) > 42 kg/m² en varones y > 35 kg/m² en mujeres, y hubo que bloquear las infusoras para el uso en TCI en masas mayores.

Ecuación 1

Hombres: 1.10 x peso (kg) – 128 x [peso (kg)² / altura (cm)²]
Mujeres: 1.07 x peso (kg) – 148 x [peso (kg)² / altura (cm)²]

Aún no existe consenso acerca de cuál ecuación se utilizaría para el cálculo de masa magra. Se han propuesto varias, como las ecuaciones de Janmahastian¹⁵ y de Hume,¹⁶ sin haberse alcanzado consenso.

En los obesos se intentó inicialmente corregir el modelo de Marsh con base en un peso de ajuste^{17,18} (peso por usar: peso ideal + 0.4 [peso real – ideal]), pero mostró ser incluso más inexacto que al usar el peso real. Con el modelo de Schnider el problema es aún peor, porque hay dos dificultades severas en esta población:

1. El V1 fijo, según Schnider, es un mal descriptor del obeso, que tiene un débito cardiaco más alto (aunque menor en términos relativos), y esto implica una expansión del V1 no descrita y requeriría mayor masa de fármaco de inducción para que la mezcla superara esta fase.
2. Schnider describe que la eliminación es influida por el peso, la altura y la masa magra, sin influencia de la edad (ecuación 2).

Ecuación 2: constante de eliminación según Schnider

$$K10 = 0.443 + 0.0107 \times (\text{peso} - 77) - 0.0159 \times (\text{LBM} - 59) + 0.0062 \times (\text{altura} - 177)/V1$$

En el caso de los obesos el problema surge de que si la ecuación de masa magra está mal formulada y describe a los hiperobesos como con un menor índice de masa,

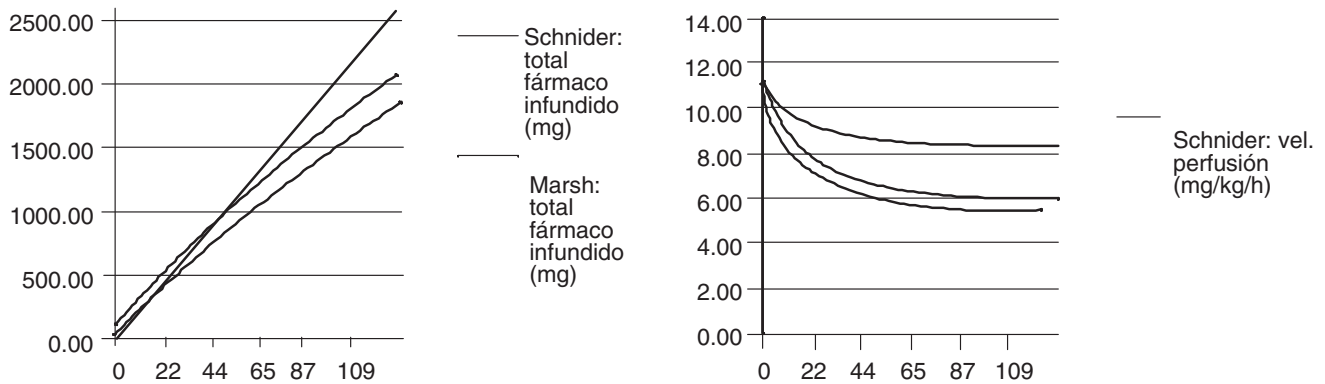


Figura 3–2. Izquierda: masa de fármaco aportada para mantener Cp 3 µg/mL por el modelo de Schnider, Marsh y Cortínez en una paciente de 155 cm de estatura, 135 kg de peso y 34 años de edad. Derecha: velocidad de infusión en mg/kg/h para mantener Cp 3 µg/mL.

el valor del aclaramiento total es mayor; esto hace que el modelo de Schnider entregue exceso de fármaco a estos pacientes.⁴³

Recientemente Cortínez y col.¹⁹ evaluaron los modelos publicados y encontraron un error absoluto de 42% en el modelo de Schnider y de 41% en el de Marsh, con sesgos positivos (subpredicción) en el de Schnider y negativos (sobrepredicción) en el de Marsh.

Con estos datos este grupo construyó un modelo integrado con los 26 pacientes originales de Schnider mesomórficos y 28 obesos, con los que describen que los volúmenes de distribución son dependientes del peso total, pero los aclaramientos deben ser corregidos alométricamente a una potencia de 0.75. Esta relación significa que la función de aclaramiento no crece linealmente con el tamaño corporal del obeso. Es decir, en el transcurso de la anestesia no existe “un” peso por utilizar sino varios.²⁰

En la figura 3–2 se observa la diferencia de fármaco administrado a un mismo objetivo de Cp por los diferentes modelos. Schnider sobredosifica más que Marsh y usa peso real en relación al modelo de Cortínez construido con pacientes obesos.

Los ancianos

En la población mayor de 65 años de edad los datos disponibles son aún más dispersos y escasos, y en los modelos incorporados en los llamados TCI (*target controlled infusion*) los datos originados de pacientes mayores son mínimos.

Como ya se dijo, el primer modelo comercial de propofol incluido en el TCI Diprifusor fue el modelo de Marsh, que en sus parámetros no considera la edad. Es decir, tanto los Vd como los Cl son iguales en jóvenes

y ancianos del mismo peso y aportan la misma masa de fármaco a ambos grupos. Para dar anestesia con este modelo en pacientes ancianos la corrección que se debe hacer es reducir la diana de trabajo suponiendo que las EC50 (sensibilidad) para propofol son menores y que los cambios farmacocinéticos tienen el mismo sentido en todas las fases anestésicas (concepción que los últimos datos rechazan).

Otros modelos (el de Schnider y el de White) incluyen la edad entre sus covariables, pero no hay estudios prospectivos de validación. El modelo de Schnider aporta inicialmente más fármaco a un joven que a un anciano de igual peso, pero después de 1 h esa diferencia ya no aumenta. El modelo de White no diferencia al principio, pero más adelante la diferenciación entre el joven y el anciano aumenta un poco (figura 3–3).

El modelo de Schnider tiene un V1 tanto para jóvenes como para ancianos en el cual tampoco impacta el peso;

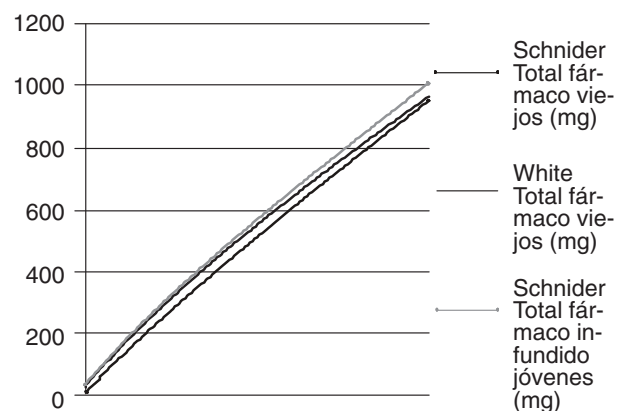


Figura 3–3. Masa de fármaco administrada en el tiempo a jóvenes vs. ancianos para los modelos de White y de Schnider en 2 h de perfusión TCI diana 3 µg/mL. Simulado con Anestfusor® U de Chile.

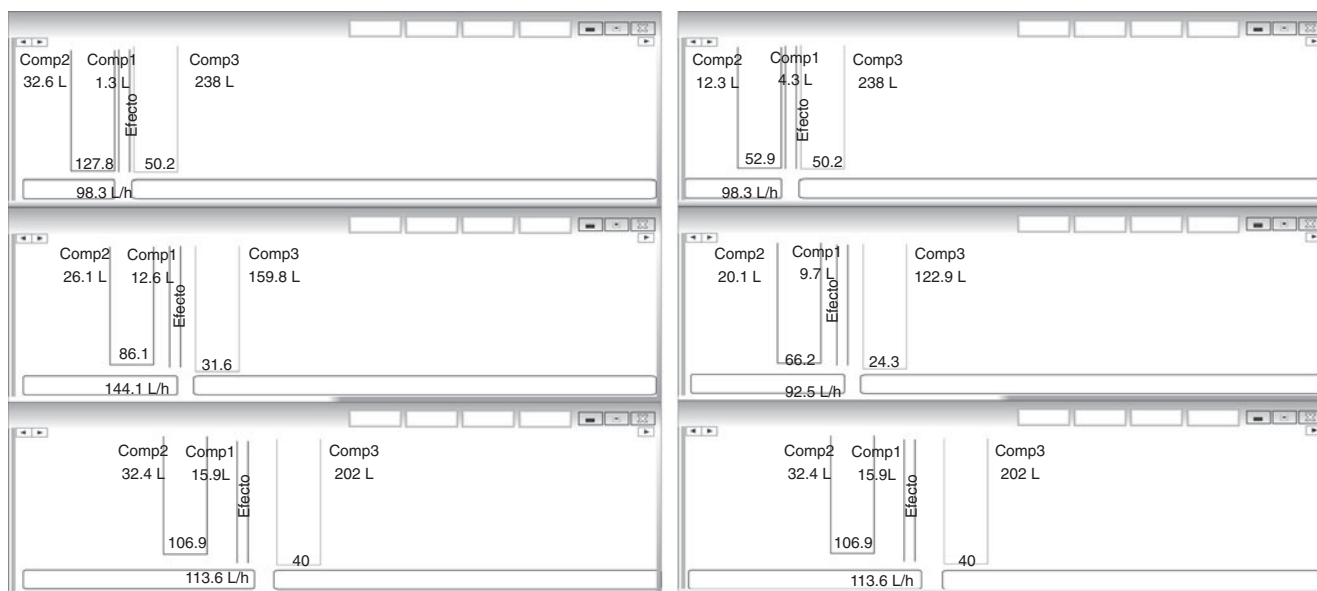


Figura 3–4. Diferencias en V_d , velocidad de transferencia y eliminación en modelos de Schnider, de White y de Marsh (de arriba abajo), en un paciente de 70 años de edad (derecha) vs. uno de 18 años (izquierda), ambos de 170 cm de estatura y 70 kg de peso.

entonces, la masa para llenar el V_1 es la misma en todo tipo de población y peso. White, en cambio, sí distingue edad y peso en el V_1 , diferenciando algo más el primer bolo (figura 3–4).

White describe que los ancianos tienen menor transferencia a V_2 , menor V_3 y menor eliminación, mientras que Schnider sólo describe un V_2 menor y menor transferencia a V_2 . A pesar de esas diferencias, las masas de fármaco en el tiempo no son muy distintas, y se hace evidente que ningún modelo cinético diferencia a esta población específica, como se ve en la figura 3–3.

Schnider cambia fundamentalmente en transferencia a V_2 y tamaño de V_2 , White cambia en todos los parámetros y Marsh en ninguno. Simulación TIVA *trainer*.

Se representan los modelos con un volumen central (Comp 1), un Comp 2 para los tejidos de segundo orden de distribución y un Comp 3 que representa la distribución profunda o tardía, además de la eliminación y la transferencia entre los compartimentos.

Aún faltan estudios para confirmar cuál de estos modelos es el más recomendable para el uso clínico, ya que ninguno cumple a cabalidad la intuición de que los ancianos requieren menos fármaco en el tiempo y tienen mayor sensibilidad, o sea, requieren C_e menores.

Para aclarar estas dudas se estudió a pacientes ancianos, de 69 a 100 años de edad, y se encontró que la predicción de los modelos es pobre:²¹

- a. El modelo de Marsh (Diprifusor) presenta errores absolutos de 60%.

- b. El modelo de Schnider, originalmente recomendado para ancianos, tiene una subpredicción de más de 40%, es decir, las concentraciones calculadas son mucho más bajas que las reales y el paciente está mucho más profundamente anestesiado de lo que se creía.
- c. Aunque el modelo de White es sólo ligeramente mejor, siempre está fuera del rango aceptado. Con estos datos se deberá ahora ajustar un modelo para ancianos.

Respecto a los menores requerimientos de fármacos, hasta el momento se estima que se debe sobre todo a razones farmacodinámicas, pero quizá gran parte del menor requerimiento en los ancianos sanos se deba a una mala descripción de la farmacocinética.²¹

Datos recientes confirmarían que los ancianos presentan tiempos de instalación del efecto más lentos, y un ke_0 con impacto de la edad describe mejor el curso temporal a diferentes edades (figura 3–5). Este fenómeno aún no ha sido incluido en los TCI de propofol comerciales. El modelo de Schnider, a pesar de incorporar un modelo de sitio efector con un nexo dado por un ke_0 fijo independiente de la edad, produce como efecto de la transferencia a V_2 un tiempo de efecto máximo (TTPE) 15 seg mayor que el TTPE de 1.7 min de un paciente joven, aunque no es suficiente para representar el mayor retraso que tiene el efecto en manifestarse en los ancianos.

En un estudio del grupo del autor²¹ (cuadro 3–2) se observa que, según el modelo usado, las masas de fár-

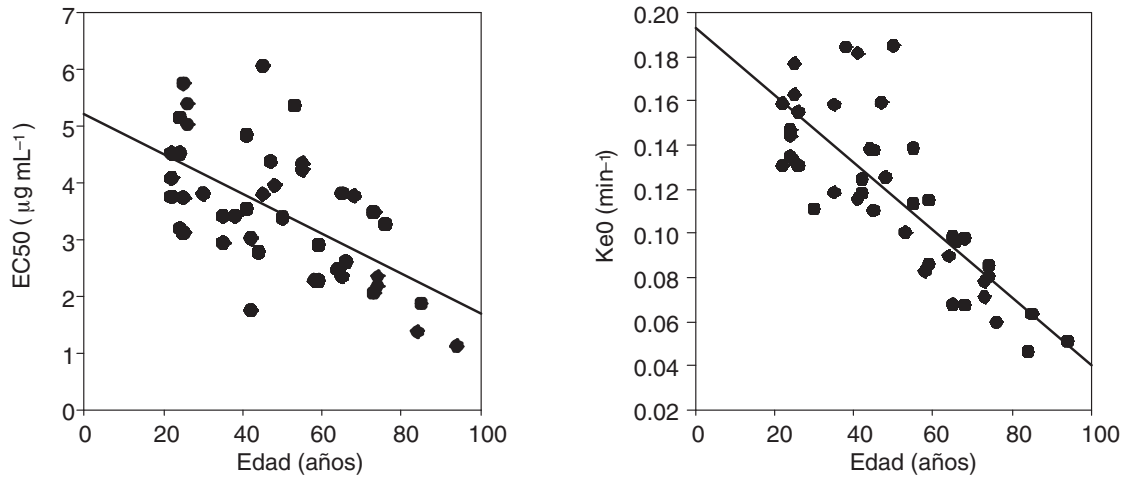


Figura 3–5. EC50 y ke0 según la edad para el modelo de Schnider. La línea sólida representa la regresión lineal basada en las predicciones individuales.²¹

macos para alcanzar los respectivos EC50 se diferencian mucho entre los jóvenes y los ancianos del modelo de Schnider, pero menos en el modelo de White. Esto se explica porque White incluye correcciones en el V1 de edad y peso y Schnider no. Entonces, la menor variabilidad farmacodinámica observada en White sería consecuencia de esta corrección de la cinética, y la mayor masa de fármaco proporcional al EC50 recibida por los ancianos sería consecuencia de la compensación del decaimiento por distribución, producto del enlentecido tiempo de equilibrio.

La respuesta más definitiva se tendrá con un refinamiento del modelo específico para estas edades, donde la corrección FC redefinirá si la mayor sensibilidad a propofol es un hecho o sólo un espejismo oculto en la deficiente descripción de FC. Un modelo FC/FD para ancianos en TCI debe representar algunas orientaciones con sentido fisiológico:

- a. Eventualmente, para la definición del V1 usar

Cuadro 3–2. Ejemplos: masa de fármaco en bolo para alcanzar el EC50 en pacientes de diferentes edades y 70 kg de peso con ke0 ajustado por edad

Edad	Modelo de Schnider			Modelo de White		
	EC50	mg/70 kg	Ke0 min ⁻¹	EC50	mg/70 kg	Ke0 min ⁻¹
18	4.56	178	0.16	4.7	145	0.354
40	3.65	156	0.126	4.09	140	0.282
60	2.83	138	0.095	3.53	138	0.218
80	2.0	122	0.063	2.97	141	0.153

masa magra, que se asocia mejor a la contracción de V1 por la edad.

- b. Para describir los Vd profundos es probable que sea útil el peso real.
- c. La eliminación tendría relación con la edad.
- d. Un ke0 ajustado por la edad que refleje la instalación más tardía del efecto.
- e. Luego se podrán conocer los valores de EC50 por edad.

Los niños

En niños también ha sido complejo y lento el proceso de describir la cinética de propofol. Los dos grandes modelos que se disputan la descripción son el de Kataria²² y el de Absalon²³ (Paedfusor). Ambos tienen también escasos estudios de validación prospectiva y están limitados a edades entre los 3 y los 12 años. Estos modelos describen el mayor consumo por distribución y aclaramiento que tienen los niños en relación a los adultos.

En niños pequeños de entre dos meses y tres años de edad, Sepúlveda y col. estudiaron a 41 niños con muestras arteriales y confirmaron que ambos modelos son aceptables en general, pero que tienen errores no aceptables en fases específicas y críticas como la inducción y el decaimiento, lo que implicaría rediseñar estos modelos para niños pequeños.³⁵ Para los niños menores de un año de edad la eliminación debería ajustarse al proceso de maduración hepática. En estos pacientes, al igual que en los obesos, el ajuste alométrico se considera adecuado para describir la relación del tamaño con la función hepática.^{36,37}

El modelo efector en niños también ha sido difícil de diseñar. Muñoz y col.²⁴ describen que para el modelo de

Kataria y el Paedfusor los tiempos de equilibrio posbolo son más rápidos en niños que en adultos. El otro detalle²⁵ describe que, a medida que los niños crecen, el tiempo de equilibrio se entelece (dicho de otra forma: el ke_0 se hace más pequeño), asociado a un EC_{50} a 95 progresivamente menor. Pronto estos datos serán analizados en conjunto y presentados a la comunidad anestesiológica.

METODOLOGÍA PARA DETERMINAR EL KE_0 Y EL SITIO EFECTOR

Como el fármaco no actúa en la sangre es necesario describir el retraso en la aparición del efecto y su intensidad; esto se hace con los modelos FD. En anestesia intravenosa los modelos FD se describen como modelos sigmoidales directos, es decir, el aumento de la C_p no es lineal a la aparición del efecto y el efecto directo sobre el receptor celular desencadena el efecto. Ambas descripciones son simplificaciones de la realidad. Es probable que los efectos sean sólo parcialmente directos o indirectos y actúen sobre sistemas neurológicos lejanos, y que la curva concentración–efecto descrita no represente exactamente el sentido del efecto ni la fisiología del proceso (el sentido dormido a despierto puede ser distinto al mecanismo despierto a dormido). De todas formas, las descripciones matemáticas del comportamiento del efecto han sido útiles en el trabajo clínico, aunque no necesariamente representen la fisiología del proceso.

Se ha discutido mucho acerca de las metodologías y los instrumentos usados para evaluar el efecto o su representación matemática, denominada constante de transferencia al efecto (ke_0). Son temas en discusión el retraso en el procesamiento de la respuesta de los EEG, la necesidad de hacer estudios FCFD simultáneos con medición de niveles plasmáticos, si la velocidad de perfusión impacta o no en el valor del ke_0 o en la farmacodinamia del fármaco, y si el ke_0 es impactado por la edad. Además, existen otras definiciones complejas en torno a qué objetivo clínico representa la condición anestésica. Por ejemplo, J. Mourisse presentó recientemente^{26,27} la información que indicaba qué efectos observados de las estructuras medidas en la corteza o en la subcorteza tienen diferentes ke_0 (p. ej., pérdida de reflejo palpebral o inmovilidad) y distinta pendiente en la representación asociada a BIS.

Por ahora las técnicas paramétricas o no paramétricas se han usado para representar la histéresis o retraso

como un proceso de primer orden en condiciones de no equilibrio, produciendo resultados diferentes si el estudio se hace en bolos mayores de 1 200 mL/h o menores de esa velocidad. Por ejemplo, posbolo manual, el concepto tiempo de efecto máximo (TTPE)^{28–30} es un concepto cinético independiente, pero ha sido cuestionado porque dependería en exceso de la velocidad de administración.³¹ Si bien este concepto es interesante porque al ser cinético independiente permitiría evaluar el TTPE para un fármaco y calcular el ke_0 correspondiente para cada modelo cinético, esto no se ha podido demostrar en el caso de los hipnóticos, entre otras cosas por dificultades en definir qué indicador EEG sería el más adecuado, si el tamaño del bolo influye o no (los bolos muy grandes, aunque submáximos, pueden alterar la hemodinamia y desde ahí la cinética) y la velocidad de administración (manual vs. infusora), e incluso a errores de definición de la cinética del bolo (p. ej., el tiempo 0 es C_p máxima).

Las diferencias de representación del efecto en los modelos de propofol son en gran parte consecuencia de las diferencias en tamaño de V_1 descritas por éstos. El modelo de Marsh, con un V_1 de 15 L en un adulto tipo vs. los 4.5 L del de Schnider, muestra una diferencia de tres veces, por lo que el bolo para llenar ese V_1 será muy diferente, así como el efecto resultante. Como se explicó más arriba, el Marsh original, con un V_1 muy grande, fue pensado sólo para hacer TCI plasma y fue modificado por Struys para ser usado en modalidad sitio efecto en la infusora Primea Orchestra.³² Struys concluye que el tiempo pico de equilibrio que calculó Schnider, de 1.7 min, era adecuado, con lo que resultan bolos de inducción más pequeños.

Al poco tiempo se observó que la descripción del efecto de estos modelos era confusa. Las C_e descritas para pérdida de conciencia que pretendían proyectar la manutención y el despertar no cumplían ese objetivo. Por ejemplo, en un estudio del autor que usaba infusiones a la velocidad de un TCI modo sitio efector (1 200 mL/h), el valor de la C_e calculada a la pérdida de conciencia (BIS 70) fue sobre 4.5 $\mu\text{g/mL}$ para el Schnider y el Marsh modificado por Struys (TTPE 1.7 min). Estos valores son poco representativos de las C_p/C_e de trabajo clínico por ser muy altos para mantener anestesia o proyectar el despertar.³¹ Sucede que ambos modelos ajustados a un mismo TTPE de 1.7 min aportan bolos pequeños y sugieren equilibrios tan rápidos que sobreestiman la C_e en el momento del equilibrio.

En este caso el error metodológico se produjo porque el TTPE que calculó Schnider para un bolo manual fue trasladado mecánicamente al TCI que tiene la limitante mecánica de una infusora (velocidad máxima 1 200

mL/h). En el mismo estudio de Schnider las Cp predichas por el bolo mostraron tener un mal rendimiento predictivo. Además, un bolo manual de 2 mg/kg en un paciente de 70 kg de peso puede ponerse en 10 seg; con una infusora se requerirán al menos 42 seg, lo que hace trasladar el TTPE. También los errores de definición de la farmacocinética, como suponer que la Cp es máxima a tiempo cero, son causa de una descripción deficiente.

De todas formas, el modelo de Schnider es conceptualmente mejor que el de Marsh porque al poner una masa de fármaco por peso (p. ej., 1.5 mg/kg) la Cp será diferente para cada peso, y también por la edad. En el caso de Marsh la Cp alcanzada será la misma incluso con pesos diferentes (para igual masa de fármaco por peso) y edades diferentes.

Con su descripción de la cinética (V1 fijo, V2 cambia por la edad), Schnider produce un pequeño impacto en el TTPE que se manifiesta más marcadamente en pacientes de más edad. Entonces, si bien Schnider describe un ke0 fijo, el TTPE es variable aunque de poca monta. Por desgracia, este concepto, que es razonable, se diluye por la descripción de un TTPE muy breve.

El nuevo modelo de White (Marsh modificado), aún con pocos estudios clínicos, tiene un V1 menor que el de Marsh, ajustado además a la edad del paciente, y por ello aporta menos fármaco en la inducción. En el tiempo se parece mucho al de Schnider con la salvedad de que aporta algo menos de fármaco a los pacientes ancianos después de 1 h de infusión. Este modelo tampoco tiene validación prospectiva y de origen no tiene ke0. Sólo recientemente se ha propuesto un valor que difiere bastante del original de Marsh (alrededor de 0.44 min⁻¹) con un ke0 variable con el paso de la edad.³⁹

Desde el punto de vista del autor, ha sido muy complejo definir el “problema sitio de efecto” y su representación matemática ke0 en muchos aspectos. Por ejemplo, es razonable preguntarse cuán creíbles son los monitores usados, o si el proceso de inducción es de farmacodinamia directa o indirecta (secundariamente se activan otras áreas cerebrales), si el ke0 es dependiente de la velocidad de infusión o no, si cambia con la edad o con el flujo cerebral, etc. Por ahora en apariencia el ke0 sería significativamente impactado por velocidades superiores a 1 200 mL/h pero no a velocidades de trabajo habitual,³³ y el ke0 sería dependiente de la edad,³⁴ tal como sucede con los niños y otros fármacos.⁴⁰⁻⁴²

En los modelos disponibles hoy en día no hay un ke0 ajustado por edad. El modelo sitio efector sería en apariencia el más adecuado para la predicción de la mantención y el despertar de los pacientes.³⁴ Deberá reevaluarse en su magnitud la mayor sensibilidad (menor EC50) descrita en el caso de los pacientes ancianos, pri-

Cuadro 3-3. Ejemplos: cantidad de fármaco por aportar con el modelo de Schnider para alcanzar la concentración efectiva EC50 a diferentes edades en un paciente de 70 kg de peso con un ke0 ajustado por edad

Modelo de Schnider			
Edad (años)	EC50	mg/70 kg	Ke0 min ⁻¹
18	4.56	178	0.16
40	3.65	156	0.126
60	2.83	138	0.095
80	2.0	122	0.063

Según describen Sepúlveda y col.³⁴

mero ajustando mejor los modelos cinéticos a la población geriátrica. Ahí también se conocerá mejor la magnitud de la diferencia FD.

Como un buen ejemplo de complejidad, en el cuadro 3-3 se observan los valores propuestos en el estudio del autor que muestran un ke0 y EC50 variable con la edad para el modelo de Schnider, como también la masa de fármaco por inyectar para alcanzar el EC50 por la edad. Dado el efecto de un ke0 variable, se produce un tiempo de equilibrio más tardío en el anciano, provocando que el EC50 de la edad correspondiente no tenga una disminución lineal en la masa de fármaco aportada. Como en dicho estudio también se muestra que en ancianos el error predictivo de estos modelos es alto (sobre 30% de error absoluto), es de esperar que también cambie la modelación del efecto.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Este proceso evolutivo de la descripción de los modelos ha generado confusión en los anestesiólogos prácticos no especialistas en farmacología avanzada. Mientras se termina de optimizar los modelos, es recomendable tener algunas recomendaciones para enfrentar la confusión, entre ellas:

- a. Está claro que a medida que progresa la perfusión hay menos discrepancia en la descripción entre los modelos, porque el aclaramiento es el parámetro más fácil de extraer y el que tiene más relación con la fisiología. Esto es válido para los pacientes sanos con los cuales se estudiaron los modelos, pero aún no es tan claro en poblaciones particulares.
- b. En pacientes fuera de los modelos (ancianos, pacientes inestables, obesos) es recomendable usar

inducciones escalonadas para titular el efecto. Si bien el error de la C_p predicha será mayor, puede usarse la C_p para el efecto clínico como valor tendencial. En obesos es mejor, aunque no óptimo, el modelo de Marsh con peso real que el de Schnider. En ancianos el de White sería ligeramente mejor. El modelo de Cortínez–Sepúlveda debería comportarse mejor en jóvenes y obesos por provenir de esa población específica, aunque falta validación prospectiva. La evaluación recientemente presentada muestra una mejoría importante en la inducción y el decaimiento, pero el mantenimiento tiene todavía una subpredicción importante.³⁸

- c. Es recomendable, siempre que se pueda, hacer inducciones lentas (escalones pequeños entre 1 y 1.5 a 2 $\mu\text{g/mL}$) hasta que el paciente pierda la conciencia. Una vez dormido se inicia el opioide y finalmente el bloqueo neuromuscular. En esta forma de inducción la C_e de referencia a la pérdida de conciencia es más cercana a la plasmática, al haber menor disociación cinético–dinámica, y es más representativa de la C_e de mantenimiento. Ningún modelo sitio efector de las infusoras comerciales es plenamente satisfactorio para hacer inducciones al efecto. Schnider sobreestima (pone muy poco fármaco) y Marsh sobreestima el valor de la C_e .

QUE TRAERÁ EL FUTURO

La discusión en torno a los modelos de propofol, si bien

ha generado confusión en el anestesiólogo práctico, ha permitido conocer muchos de los procesos farmacocinéticos.

La necesidad de tener que elegir un modelo entre varios para un paciente individual es un riesgo potencial de error. Es por ello que se inició un proceso de homogeneización de los datos con el fin de construir un modelo integrado con la mayor incorporación de covariables. Este proceso está centrado en la iniciativa *Open TCI* (www.opentci.org), donde se están recopilando los datos y procesándolos para el objetivo señalado. Esto facilitará que las infusoras tengan un solo modelo y el anestesiólogo incorpore únicamente las variables demográficas correspondientes. El *software* hará el trabajo de calcular las velocidades de infusión para el tipo de paciente.

Es altamente probable que nunca se obtenga un modelo que incorpore todas las covariables significativas, pero es indudable que un modelo con más datos es un mejor predictor, aunque para su uso clínico se requiere usarlo asociado a la tecnología de infusión en TCI o a sistemas de lazo cerrado, en vías de desarrollo.

Incluso así, hay muchos déficit en definiciones y unidades de medida en los conceptos anestésicos. En aviación la definición de velocidad, altura y roce es indiscutible.

En anestesiología la intensidad del proceso nociceptivo o del grado de inconsciencia está lejos de tener definiciones de magnitud como otros procesos físicos, lo que complica mucho las posibilidades de describir los fenómenos con los que los especialistas interactúan cada día.

REFERENCIAS

1. Weaver BM, Staddon GE, Mapleson WW: Tissue/blood and tissue/water partition coefficients for propofol in sheep. *Br J Anaesth* 2001;86:693–703.
2. He YL, Ueyama H, Tashiro C, Mashimo T, Yoshiya I: Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology* 2000;93:986–991.
3. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A: The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 2000;93:992–997.
4. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN: Pharmacokinetic model–driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67:41–48.
5. Dyck JB, Shafer SL: Effects of age on propofol pharmacokinetics. *Semin Anesth* 1992;11:2–4.
6. Tackley RM, Lewis GT, Prys Roberts C, Boaden RW, Dixon J *et al.*: Computer controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 1989;62:46–53.
7. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS: Evaluation of the predictive performance of a “Diprifusor” TCI system. *Anaesthesia* 1998;53(Suppl 1):61–67.
8. Barvais L, Rausin I, Glen JB, Hunter SC, D’Hulster D *et al.*: Administration of propofol by target–controlled infusion in patients undergoing coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:877–883.
9. White M, Engbers FHM, Schenkels MJ *et al.*: *The pharmacodynamics of propofol determined by auditory evoked potentials*. Resumen presentado en Sydney durante el 11th World Congress of Anaesthesiologists A608 (1996).
10. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andreassen C, Goodale DB *et al.*: The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;88:1170–1182.
11. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andreassen C *et al.*: The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90:1502–1516.
12. White M, Kenny GN, Schraag S: Use of target–controlled

- infusion to derive age and gender covariates for propofol clearance. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:119–127.
13. **Glen JB, Servin F:** Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *Br J Anaesth* 2009;102:626–632.
 14. **James WPT:** *Research on obesity*. Londres, Her Majesty's Stationary Office, 1976.
 15. **Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM et al.:** Quantification of lean body weight. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1051–1065.
 16. **Hume R:** Prediction of lean body mass from height and weight. *J Clin Pathol* 1966;19:389–391.
 17. **Albertin A, Poli D, La Colla L et al.:** Predictive performance of “Servin’s formula” during BIS-guided propofol-remifentanyl target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Br J Anaesth* 2007;98:66–75.
 18. **La Colla L, Albertin A, La Colla G et al.:** No adjustment vs. adjustment formula as input weight for propofol target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:362–369.
 19. **Cortínez LI, Penna A, Olivares L, Sepúlveda P:** *Propofol pharmacokinetics in obese patients*. (Resumen. World SIVA, abril de 2009.)
 20. **Cortínez LI, Anderson BJ, Penna A, Olivares L, Muñoz HR et al.:** Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth* 2010;105(4):448–456.
 21. **Sepúlveda P, Cortínez LI, Vega R, Montalván C:** *Derivation and prospective validation of four pharmacokinetic-pharmacodynamic models in elderly patients*. Resumen presentado en el Congreso Chileno de Anestesia. Primer Encuentro Europanamericano de Farmacología Aplicada. Mayo de 2011.
 22. **Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D et al.:** The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994;80:104–122.
 23. **Absalom A, Kenny G:** “Paedfusor” pharmacokinetic data set. *Br J Anaesth* 2005;95:110.
 24. **Muñoz HR, León PL, Fuentes RS, Echevarría GC, Cortínez LI:** Prospective evaluation of the time to peak effect of propofol to target the effect site in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(7):883–890.
 25. **Jeleazcov C, Ihmsen H, Schmidt J, Ammon C, Schwilden H et al.:** Pharmacodynamic modeling of the bispectral index response to propofol-based anaesthesia during general surgery in children. *Br J Anaesth* 2008;100(4):509–516.
 26. **Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M, Booij L:** Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans. 1. BIS and blink reflex. *Br J Anaesth* 2007;98:737–745.
 27. **Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M, Booij L:** Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans. 2. BIS and tetanic stimulus-induced withdrawal reflex. *Br J Anaesth* 2007;98:746–755.
 28. **Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL:** Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2003;99:324–333.
 29. **Nigrovic V, Amann A:** Time to maximum effect site concentration. *Anesthesiology* 2004;100:1319; respuesta del autor: 1320–1321.
 30. **Van Meurs WL, Nikkelen E, Good ML:** Comments on using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2004;100:1320–1321.
 31. **Sepúlveda PO, Recart A, Muñoz HR:** Predictive ability of propofol effect-site concentrations during fast and slow infusion rates. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:447–452.
 32. **Struys MRF, Depoorter B, Versichelen LFM, Mortier EP, Dumortier FJE et al.:** Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000;92:399–406.
 33. **Doufas AG, Bjorksten AR, Shafer SI, Sessler DI:** Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2004;101:1112–1121.
 34. **Sepúlveda PO, Fuentealba A, Cortínez LI:** *Importance of age as covariable for determining the drug plasma-site effect equilibration time for a TCI propofol pharmacokinetic model*. Helsinki, Abstract EuroSiva, 2010.
 35. **Sepúlveda P, Sáez C, Penna A, Solari S, Guerra I et al.:** *Performance evaluation of paediatric propofol pharmacokinetic models in children under 3 years of age*. Congreso Chileno de Anestesia 2010 (resumen). *Br J Anaesth* 2011(en prensa).
 36. **Allegaert K, de Hoon J, Verbesselt R et al.:** Maturational pharmacokinetics of single intravenous bolus of propofol. *Paediatr Anaesth* 2007;17:1028–1034.
 37. **Sumpter A, Anderson BJ:** Paediatric pharmacology in the first year of life. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22. Publicación electrónica antes que la impresa.
 38. **Sepúlveda P, Cortínez LI, Fuentealba A:** *Evaluación prospectiva del modelo farmacocinético y farmacodinámico de propofol en obesos*. Resumen. Congreso Chileno de Anestesia y Encuentro Europanamericano de Farmacología Aplicada, mayo de 2011.
 39. **Sepúlveda P, Fuentealba A:** *Estimation of the plasma-effect-site equilibration rate constant (ke0) for the White model of propofol using BIS and IoC with a non-parametric approaches*. Milán, EuroSiva, 2009. Resumen.
 40. **Scott JC:** Decreased fentanyl/alfentanil dose requirement with increasing age: a pharmacodynamic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:159–166.
 41. **Sorooshian SS, Michael A, Eastwood N, Boyd A, Hull C et al.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 1996;84:1083–1091.
 42. **Jeleazcov C, Schmidt J, Ammon C, Schwilden H, Schüttler J et al.:** Pharmacodynamic modeling of the bispectral index response to propofol-based anaesthesia during general surgery in children. *Br J Anaesth* 2008;100:509–516.
 43. **Sepúlveda P:** Un problema gordo. *Rev Chil Anestesia* 2008;37:113–117.

Perfusión intravenosa de opioides agonistas

Laura Silva Blas, Paulina González Navarro, Lizette Corral Kassian, Patricia Angélica Ibarra Malagón

En la actualidad la anestesia total intravenosa es más utilizada en el ámbito médico mexicano por los beneficios que proporciona a los pacientes de acuerdo con el escenario clínico que se presente, y mucho de ello depende de la adecuada elección del opioide para su perfusión intravenosa.

En este capítulo se revisarán las características, las consideraciones farmacológicas de los opioides agonistas y su utilidad en la anestesia total intravenosa.

CONSIDERACIONES GENERALES

Historia

La historia de los opioides se inicia en la antigüedad en Mesopotamia (4000–3000 a.C.), donde los sumerios cultivaban la amapola para extraer opio; ellos le dieron a esta flor el nombre de *gil*, que significa alegría y felicidad. La palabra opio proviene del griego *opion*, jugo de amapola.^{1,5}

El cultivo de la amapola se dispersó hacia el oriente llegando a Persia y al poniente hasta Egipto. Los primeros escritos acerca de la amapola se hallan en el papiro de Ebers (1600–1500 a.C.) y más tarde en la obra de Hipócrates (463–377 a.C.).⁵

En 1522 Paracelso escribió acerca de un elixir a base de opio al que denominó láudano (del latín *laudare*, alabar); lo describe como un analgésico potente que debe usarse con precaución. Fue hasta el siglo XVIII, luego de la conquista británica de Bengala en 1757, cuando la

Compañía de las Indias Orientales inició el comercio del opio a nivel médico.^{1,5}

A principios de 1806, en Alemania, Sertürner separó el ácido mecónico del opio, produciendo una sustancia a la que llamó morfina (en honor al dios griego Morfeo). En Francia, en 1817 Robiquet aisló la narcotina y en 1832 la codeína, la cual debe su nombre al vocablo griego que significa “cabeza de amapola”. Cabe destacar la importancia de los escritos de Claude Bernard en 1869, ya que fue el primero en investigar el uso de la morfina subcutánea para medicación.⁵

La fórmula estructural de la morfina se determinó en 1925, y no fue sino hasta 1979 cuando Behar y col. publicaron en *The Lancet* el primer artículo de uso de morfina epidural para tratamiento del dolor. En 1951 se descubrió el primer antagonista, clorhidrato de nalorfina, lo que dio inicio a que los médicos empezaran a revertir el efecto agonista de los opioides en la práctica médica.¹

En 1959 Paul Janssen sintetizó por primera vez el fentanilo, el cual es considerado el patrón de las supermorfina, y un año después fue presentado como un anestésico intravenoso con el nombre comercial de Sublimaze®; fue introducido a la práctica clínica por Joris de Castro.^{2,4} En 1974 se sintetizaron el sufentanilo y el carfentanilo, los cuales son derivados tienílicos del fentanilo. Un año después se sintetizó el lofentanilo y dos años después de su síntesis apareció el alfentanilo, un derivado tetrazólico del fentanilo que se introdujo a la práctica clínica a principios de la década de 1980. A mediados de la década de 1990 Janssen Pharmaceuticals desarrolló el parche Duragesic® (fentanilo en parche) y años después se introdujo una paleta con sabor a citrato de fentanilo mezclada con rellenos inertes bajo la marca Actiq®, seguida de un dispositivo de *spray* bucal

Cuadro 4–1. Receptores opiáceos

Familia	Encefalinas	Endorfinas	Dinorfinas	Endomorfina	Orfaninas
Precursor	Pro–encefalina A	Proopiomelanocortina	Prodinorfina	Desconocido	Preporfanina
Transmisores	Met–encefalina Leu–encefalina	Endorfina	Dinorfina A y B	Endomorfina 1 y 2	Nociceptina/OFQ
Receptores	D y M	Mu, delta, kappa	Kappa y M	Mu y kappa	ROL–1
Localización	Supraespinal/espi- nal/periférica	Supraespinal/periféri- ca	Espinal/ supraespi- nal	Espinal/supraespi- nal	Supraespinal/espi- nal
Efectos	Analgesia, depre- sión respiratoria	Analgesia, regulación hormonal	Analgesia, disforia, diuresis	Analgesia, depre- sión cardiovascu- lar	Hiperalgnesia, anal- gesia espinal y diuresis

Tomado de: Puig MM, Montes A: Opioids from receptors to clinical application. *Curr Rev Pain* 1998;2(4):234–241.

para alivio de acción rápida. En la década de 1990 se sintetizaron los opioides de acción corta (entre ellos trefentanilo, mirfentanilo y rapifentanilo) y en 1991 Feldman sintetizó el remifentanilo, cuyo uso fue aprobado en humanos hasta 1996; este opioide destaca de los demás por su metabolismo por esterasas plasmáticas, lo que les resta interés a los demás opioides.³

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES

Existen tres familias de genes que codifican para los péptidos opioides endógenos: proencefalina, prodinorfina y proopiomelanocortina, aunque en estudios recientes se han encontrado otras dos familias, las endomorfina y las orfaninas. En el cuadro 4–1 se integran las familias, así como los transmisores de dichos opioides endógenos.^{6,8}

Los efectos analgésicos están mediados por efecto directo sobre el SNC mediante la activación de receptores de membrana denominados MOR, DOR y KOR.⁶ Estos receptores son transmembranales y están acoplados a proteínas G. Tienen una estructura de siete dominios transmembranales; su amino terminal incluye sitios susceptibles a la glucosilación, la tercera asa intramembranal tiene múltiples α –hélices anfipáticas y la cuarta asa tiene sitios de palmitoilación en el extremo carboxilo terminal.⁶

El receptor MOR es el que tiene mayor contribución para la analgesia, con una densidad de 42%. Existen 15 subtipos de receptores M, los cuales van de MOR–1 a MOR–1N, siendo funcionales sólo los que se encuentran entre MOR–1 y MOR–1F. Los MOR–1H tienen predilección por el cuerpo estriado, los MOR–1I por el hipotálamo y el MOR–1J por el tálamo.⁶

La activación de los receptores opioides a través de las proteínas G disminuye la actividad de la enzima adenilato ciclasa, inhibe los canales de Ca tipo L y N, activa la fosfolipasa C, inhibe el influjo de los canales entrantes de K y la actividad mitogénica mediada por proteínas cinasas ERK1 y ERK2.⁷

Descripción molecular del mecanismo de acción

La localización de los receptores MOR, DOR y KOR es transmembranal. Dichos receptores están acoplados a proteínas G, fundamentalmente a G1/G0, todas sensibles a toxina *pertussis*, lo cual provoca inhibición de la enzima adenilato ciclasa con reducción del adenosil monofosfato cíclico (AMPC); esta inhibición es a través de las subunidades Ga13 y Gao.

Existen otras proteínas, entre ellas la proteína GA12, que regulan los efectos analgésicos inducidos por morfina, y la Ga11, que regula la antinocicepción mediada por M6G⁶ (figura 4–1).

Es importante destacar que existen nueve tipos de adenilato ciclasa:

- Las tipo I, III y VIII son estimuladas por calcio/calmodulina y moduladas en forma diferencial por proteínas Gai; también tienen actividad sinérgica por Gas y ca2, a excepción de la ACVIII.
- La ACV y la VI son estimuladas principalmente por Gas y forskolina; su actividad es inhibida por Ca y Gai.
- La ACII, la IV y la IVV son estimuladas por la subunidad bg de las proteínas G, siendo moduladas por proteínas GA1.
- La ACII y la ACVIII son estimuladas por la proteína cinasa.
- La ACIX es estimulada por Gas pero no por forskolina.

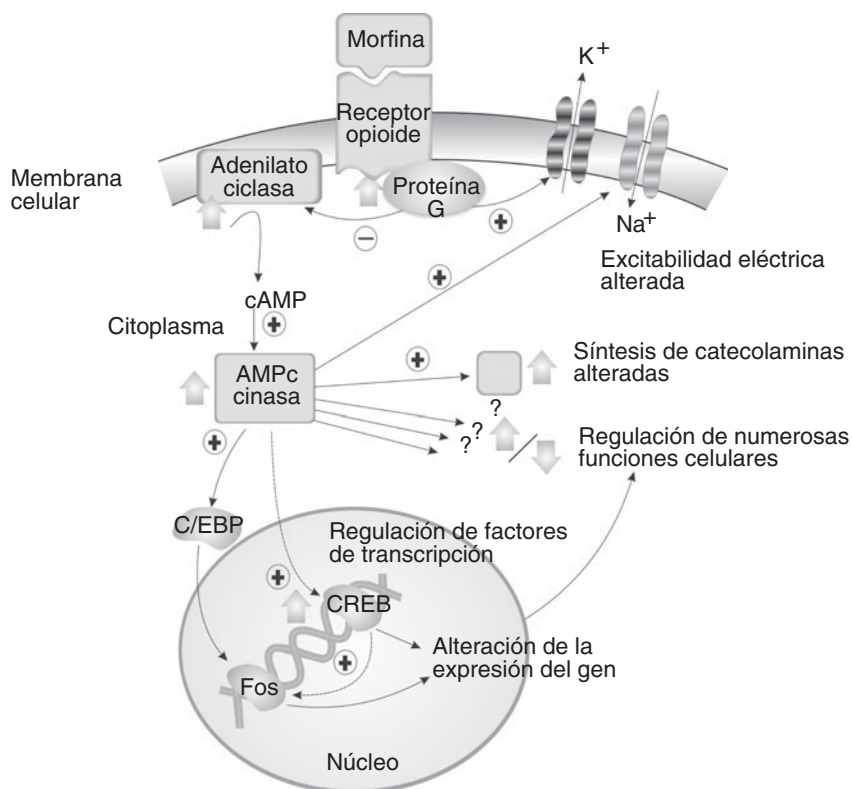


Figura 4-1. Mecanismo de acción. Adaptado de Flores BJ: Fármacos analgésicos opioides. *Medicine* 1998;7(105):4908-4919.

La inhibición de la AC resulta en dos acciones directas en las neuronas:

1. Cierre de un canal Ca dependiente de voltaje tipo N y P/Q en las terminales presinápticas de neuronas primarias que conducen señales nociceptivas y, en consecuencia, la liberación de neurotransmisores se reduce.⁷ Los canales de Ca tipo L también se inhiben vía proteína Gai/o.⁶
2. Activación de receptores que son canales de potasio en la neurona postsináptica de vías de conducción de dolor, lo que ocasiona hiperpolarización.⁷ MOR regula las conductancias de entrada de K tipo GIRK, así como los canales de K activados por calcio y los canales de K dependientes de voltaje.⁶

Existe una isoforma de la proteína G1, la Gz, la cual está asociada a la antinocicepción a nivel supraespinal y es la causante del cierre de los canales de Ca y la activación de los canales de potasio.⁶

La hiperpolarización no explica por completo el bloqueo que realizan los opioides sobre la transmisión y el alivio del dolor; hay estudios que indican que los receptores para opioides activan vías de señalización, receptores acoplados a proteínas Gq, que involucran la acti-

vación de cinasas MAP (proteínas cinasas activadas por mitógenos).⁷ Esta subfamilia de receptores acoplados a proteínas Gq tiene cuatro subunidades: Ga11, Ga16, Ga14 y Ga15. Estas proteínas regulan la actividad enzimática de las isoformas B, g y s de la fosfolipasa C por medio de la subunidad bg de las proteínas G1 o Gq, incrementando los niveles intracelulares de fosfato inositol (IP) y diacilglicerol (DAG), lo cual promueve la liberación de Ca de los depósitos intracelulares a través de los canales tipo L.⁶ Además de la activación de las MAP, la estimulación de los receptores opioides, en especial los tipo MOR, puede inducir la expresión heteróloga de ERK1 y ERK2, las cuales regulan el crecimiento y la diferenciación celular⁶ (cuadro 4-2 y figura 4-2). Por su origen, los alcaloides del opio pueden dividirse en naturales, semisintéticos y sintéticos.

Los alcaloides naturales se subdividen químicamente en dos grupos:

- a. Derivados fenantrénicos.
- b. Benzilisoquinolínicos.

Todos los derivados fenantrénicos se derivan de esta fórmula básica estructural. Los radicales ubicados en las posiciones 3, 6 y 17 sirven para la obtención de los alcaloides derivados; en este grupo se encuentran la mor-

Cuadro 4–2. Clasificación de los opioides

Origen	Estructura química	Potencia	Función	
Naturales	Fenantrenos	Morfina	Fuerte	Agonista puro
		Codeína	Débil	Agonista puro
		Tebaína	Fuerte	Agonista puro
Semisintéticos	Bencilisoquinoleínas	Noscapina	Fuerte	Agonista puro
		Papaverina	Fuerte	Agonista puro
	Derivados de morfina	Oximorfona	Fuerte	Agonista puro
		Hidromorfona	Débil	Agonista puro
		Heroína	Fuerte	Agonista
Derivados de tebaína	Buprenorfina	Fuerte	Agonista parcial	
	Oxicodona	Fuerte	Agonista puro	
Sintéticos	Morfinaños	Nalbufina	Fuerte	Agonista–antagonista
		Naloxona	Débil	Antagonista
		Naltrexona	Débil	Antagonista
	Fenilheptilamina	Metadona	Fuerte	Agonista puro
		Propoxifeno	Débil	Agonista puro
	Fenilpiperidina	Fentanilo	Fuerte	Agonista puro
		Sufentanilo	Fuerte	Agonista puro
		Remifentanilo	Fuerte	Agonista puro
		Meperidina	Fuerte	Agonista puro

Tomado de: Villarejo Díaz M: Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educ Invest Clin* 2000;1(2):106–137. Flores Beledo J: *Libro de farmacología humana* 3ª ed. Departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina, Universidad Cantabria.

fina, la tebaína y la codeína. Los derivados benzilisoquinolínicos se derivan del grupo de la isoquinolina al que se le acopla un grupo bencilo; los más importantes son la papaverina, la noscapina y la narceína. Por su estructura los alcaloides semisintéticos se subdividen en:

- a. Derivados de la morfina, entre los que se encuentran la hidromorfona, la oximorfona y la heroína.
- b. Derivados de la tebaína, como la buprenorfina y la oxicodona.

En el grupo de los alcaloides sintéticos hay tres categorías:

- a. Morfinianos: nalbufina, naloxona y naltrexona.
- b. Fenilheptilamina: metadona, propoxifeno.
- c. Fenilpiperidinas: fentanilo, sufentanilo, remifentanilo, meperidina.⁹

Otra manera de clasificar los opioides es mediante su unión al receptor, y así se encuentran las siguientes clasificaciones:

- **Agonista puro.** Con acción agonista fundamentalmente sobre receptores μ . Ejemplos: morfina, metadona, fentanilo, codeína, tramadol, dihidrocodeína, oxicodona.
- **Agonista–antagonista.** Son opioides agonistas sobre receptores K pero que ejercen un efecto ago-

nista parcial e incluso antagonista sobre el receptor M. El efecto final que este tipo de fármaco produzca dependerá del grado de afinidad sobre cada receptor. Ejemplos: nalorfina, nalbufina, pentazocina.

- **Agonista parcial.** Poseen actividad intrínseca menor que los agonistas puros, pudiendo comportarse como antagonista en presencia de ellos. Ejemplos: buprenorfina.
- **Antagonista puro.** Tienen afinidad por los receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca, presentan mayor afinidad por M pero también por K y D. Ejemplos: naloxona, naltrexona.
- **Opioides atípicos.** Actúan sobre receptores opioides y sobre el sistema monoaminérgico. Ejemplos: tramadol.¹¹

Fentanilo

El fentanilo es un agonista opioide potente, disponible en forma parenteral, transdérmica y transbucal. Es el agonista opioide sintético derivado de las piperidinas más antiguo. Su nombre químico es N–(1–fenetil–4–piperidil) propionanilida citrato; tiene un peso molecular de 528.60; su pKa es de 8.43, con un coeficiente octanol/agua de 813, y la unión a proteínas es de 79 a 87%. Es unas 80 veces más potente que la morfina.¹²

La administración intravenosa del fentanilo mediante perfusión continua es una práctica que puede reali-

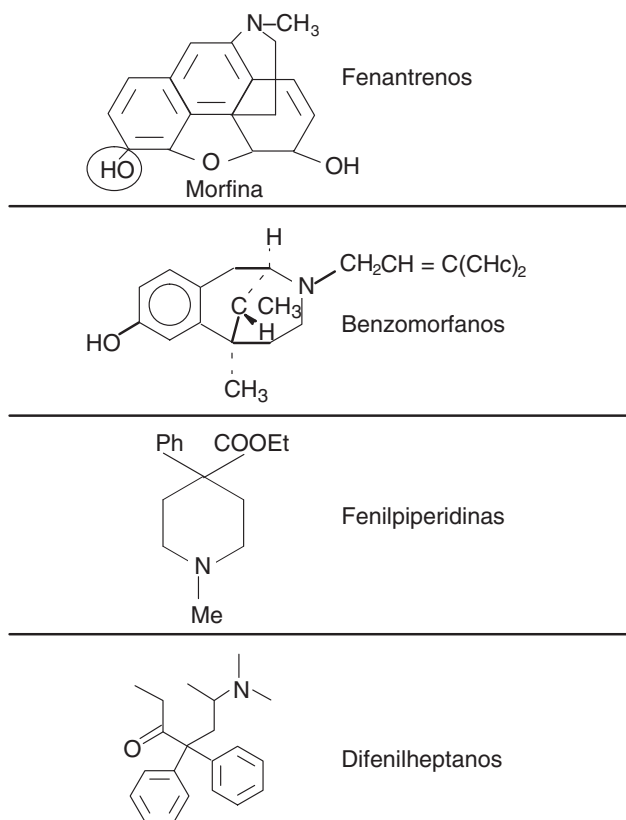


Figura 4-2. Clasificación química de los opioides. Adaptado de: Flores BJ: Fármacos analgésicos opioides. *Medicine* 1998;7(105):4908-4919.

zarse de manera manual (con buretas graduadas y microgoteros, y con el médico anestesiólogo llevando a cabo una serie de cálculos matemáticos) o mediante sistemas de administración por objetivo (sistema TCI [Target Control Infusion], también llamado sistema de administración por objetivo), los cuales se basan en la determinación objetiva de la concentración plasmática necesaria para alcanzar el efecto y la concentración clínica deseados en el sitio efector (figura 4-3).

Los modelos matemáticos ajustan la curva de concentración plasmática-tiempo con base en una ecuación triexponencial: $C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$, que detalla la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y cuya suma debe ser igual. La concentración plasmática que se alcanza en el compartimento central después de administrarse por vía intravenosa no es más que la suma de la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos, calculados a partir de una curva de concentración plasmática-tiempo que toma en consideración las constantes α , β y γ , las cuales, al calcularse con base en operaciones logarítmicas, proporcionan la vida media en sus diferentes fases, ya sea distribución rápida, lenta

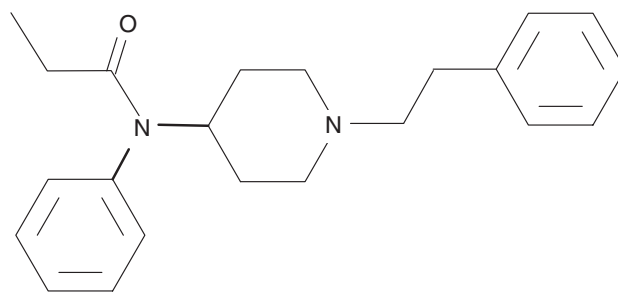


Figura 4-3. Estructura química del fentanilo. Adaptado de Young C, van Uum SHM, O'Dell LE, Lufty K, Friedman TC: The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocrine Rev* 2010;31(1):98-132.

o de eliminación. El resultado del producto de esto último, junto al valor V_1 , representa la depuración del fármaco en cada fase.

Las diferentes tasas de depuración farmacocinética entre los opioides y sus interrelaciones durante los procesos les confieren características únicas en la intensidad y la duración del efecto. Así, se define como aclaramiento por distribución rápida la cantidad de plasma que se depura o se lava de opioide por unidad de tiempo mediante distribución en el compartimento rápido; el aclaramiento por distribución lenta implica la depuración del opioide por unidad de tiempo por distribución en el compartimento lento.¹³

Es altamente lipofílico y por ello penetra y sale del SNC con gran rapidez, lo que determina inicialmente el rápido comienzo y la corta duración de su acción analgésica cuando se administra por vía IV (15 a 30 min). Sigue un modelo multicompartmental, con $t_{1/2}$ (pi) de 1 a 2 min; con efecto de primer paso pulmonar de 75%, liberado en forma bimodal; una fracción a 0.1 min y otra a 5.8, limitando la fracción que alcanza la circulación sistémica, con una $t_{1/2}$ ke0 de 5 a 6 min.^{3,4} Cuenta con un volumen de distribución central de 0.5 a 1 L/kg, V_1 14.4 L (0.2 L/kg), V_2 de 36.4 L (0.52 L/kg), V_3 169 L (2.4 L/kg); el volumen de distribución en estado estable es de 4.78 L/kg; el músculo capta hasta 56% y la grasa 16%.⁹ En dosis única la semivida de eliminación es corta, pero en administración repetida se acumula en los depósitos ricos en lípidos (músculo, tejido adiposo) y la semivida se prolonga; de ahí que en situaciones de equilibrio estable la semivida suba hasta 7 a 12 h.¹⁴

El metabolismo del fentanilo es en el hígado, a hidroxfentanilo y norfentanilo (no tóxicos) por CYP3A4.⁴ No afecta el aclaramiento de este fármaco, ya que el coeficiente de extracción de éste es alto, por lo que su aclaramiento está más relacionado con el flujo sanguí-

neo hepático. Por lo tanto, situaciones que generen disminución del flujo sanguíneo hepático (hipoperfusión, hipotensión, hipotermia, etc.) prolongan el metabolismo y la eliminación. Menos de 10% de fentanilo es excretado sin cambios por la orina.⁹ La vida media de eliminación beta del fentanilo es de 185 a 219 min, reflejo del gran volumen de distribución.

Los primeros efectos después de la administración de fentanilo son en el SNC; produce analgesia, euforia, sedación, disminuye la capacidad de concentración, náuseas, sensación de calor en el cuerpo, pesadez de las extremidades, prurito y sequedad de boca.

A nivel cardiovascular proporciona estabilidad; se requieren hasta 3 000 ng/mL para abatir la fuerza de contracción hasta 30%: a 75 µg/kg disminuyen la TA, la FC y el IC; en concentraciones plasmáticas adecuadas modifica levemente la precarga y la poscarga. Si se considera que existen receptores opioides en áreas que regulan el SNA, se concluye su capacidad para modular la respuesta hemodinámica al estímulo nociceptivo.

Tiene poco efecto sobre la circulación coronaria y protege contra la isquemia; disminuye la TA y FC y aumenta el tiempo de llenado diastólico.

Los efectos adversos se derivan de la inhibición simpática en pacientes con vasoconstricción previa y que dependen del tono simpático para mantener la estabilidad hemodinámica; también en pacientes diabéticos o bajo tratamiento antihipertensivo. Produce depresión respiratoria dependiente de dosis principalmente por un efecto directo depresor sobre el centro de la ventilación en el SNC.¹⁵ Disminuye el flujo sanguíneo cerebral dependiendo de la dosis. Algunos autores refieren zonas de vasodilatación mediadas por receptores µ. No se modifica la autorregulación; disminuye la PIC siempre que se mantenga la normocapnia; la CmO₂ disminuye, dependiendo de la asociación con otros fármacos anestésicos. Puede producir actividad mioclónica debido a la depresión de las neuronas inhibitorias que podría parecer actividad convulsiva.

Eisele y Wright demostraron que, después de la administración intravenosa de fentanilo a pacientes embarazadas 10 min antes del parto, se encontraron concentraciones plasmáticas más altas después de 4 min, a 6.6 ng/mL para la madre y, 2 min después, a 1.2 ng/mL para

el feto. Después de un periodo de 10 min el promedio de la concentración plasmática feto–madre tuvo una tasa de 0.31. Los cambios que se producen a nivel cerebral en pacientes sometidos a craneotomía por lesiones que ocupan el espacio intracraneal, después de la administración de 200 a 300 µg de fentanilo, son disminución de la presión arterial y de la presión de perfusión cerebral, sin cambios en la presión intracraneal y la presión venosa central. En el paciente geriátrico existen cambios farmacocinéticos relacionados con la disminución de distribución del fentanilo, la eliminación y la unión a proteínas plasmáticas. La vida media de eliminación se prolonga hasta 3.5 veces más y el aclaramiento se reduce 3.5 veces.^{12,16}

El fentanilo puede causar espasmo del tracto biliar y aumentar las presiones del conducto biliar común (dolor epigástrico o cólico biliar). Causa náuseas y vómitos por estimulación directa de la zona gatillo de los quimiorreceptores y por aumento de las secreciones gastrointestinales, así como enlentecimiento del tránsito intestinal. No provoca liberación de histamina.

La fórmula transdérmica tiene un intervalo de 6 a 12 h de inicio de acción y alcanza concentraciones estables en tres a seis días. Cuando se retira el parche el aclaramiento dura 24 h.¹²

Por vía espinal el fentanilo inunda con rapidez las estructuras nerviosas, pero también sale de ellas con rapidez, por eso la analgesia es más corta que con morfina. La dosis intratecal de fentanilo eficaz es de 25 a 50 µg, tan sólo 25 a 50% de la dosis utilizada de morfina, lo que implica una potencia de alrededor de dos a cuatro veces mayor (cuadro 4–3).

En el compartimento intratecal los opioides lipofílicos se comportan con menor potencia relativa que la morfina, respecto a su administración intravenosa. Esta menor potencia relativa de los opioides lipofílicos intratecales se debe probablemente a una baja biodisponibilidad en los receptores específicos medulares.¹⁶

Sufentanilo

Es un opioide sintético, derivado fenilpiperidínico, sintetizado e introducido a la práctica clínica en 1974. Sus

Cuadro 4–3. Concentraciones plasmáticas aproximadas (ng/mL) requeridas para TIVA

	Fentanilo	Sufentanilo	Alfentanilo	Remifentanilo
Cirugía mayor	4 a 10	1 a 3	300 a 500	5 a 1
Cirugía menor	3 a 6	0.25 a 1	150 a 300	1 a 7
Ventilación espontánea	1 a 3	< 0.4	< 200	0.5 a 5.0
Analgesia	1 a 2	0.2 a 0.4	50 a 150	

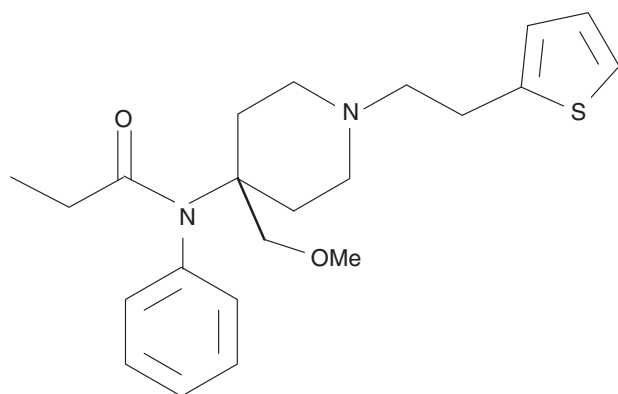


Figura 4-4. Estructura química del sufentanilo.

características farmacocinéticas y farmacodinámicas se modifican según la vía de administración, el tiempo de exposición al fármaco, la concentración plasmática y el sitio efector, el estado físico del paciente, el tipo de intervención quirúrgica y la intensidad del estímulo doloroso (figura 4-4).

Es un opioide liposoluble con una potencia de 7 a 10 veces mayor que el fentanilo. Según la descripción del modelo tricompartmental desarrollado por Bovill y Gepts, está caracterizado por un volumen de distribución grande (V_3) y una depuración metabólica alta, por lo que tiene una vida media terminal prolongada.²⁰

Si se administra en bolo intravenoso el comportamiento inicial es lineal y la concentración puede disminuir con rapidez en V_1 , mostrando una caída en la curva de concentración plasmática, con lo que se modifica la distribución inicial rápida π (1.4 ± 0.3 min), α (17.7 ± 2.6 min) y su vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$ 164 ± 22 min). El volumen de distribución central β ($V_d \beta$) es de 2.9 ± 0.2 estable (1.7 ± 0.2 L/kg) y la depuración plasmática es de 12.7 ± 0.8 mL/kg/min (935 ± 50 mL/min).

Se une a proteínas, es 92.5% reversible y variable con las globulinas, lipoproteínas y específicamente con la α_1 glucoproteína, lo que le da la propiedad de ser el más liposoluble de los opioides, ya que el coeficiente de partición de n-octanol:agua es de 1 754 comparado con el de 816 del fentanilo. Tiene una captación tisular extensa y una eliminación prolongada que responde a un alto grado de la constante de transferencia en el tercer compartimento ($k_{13}/k_{31} = 84$), que actúa como un reservorio que limita el retorno del fármaco al compartimento central durante el proceso de eliminación.²¹

El valor de la fracción difusible del sufentanilo (1.6%), que representa la relación entre la fracción no ionizada y la fraccionada no ligada a proteínas, hace que sea la única fracción capaz de atravesar las membranas

lipídicas, característica que condiciona que los opioides como el alfentanilo (7.12%) y el remifentanilo (5.36%), aunque menos liposolubles, dispongan de una fracción difusible mayor, por lo que alcanzan con mayor rapidez la biofase y el inicio del efecto clínico. Por lo tanto, el sufentanilo tiene un valor similar al fentanilo (1.44%); su inicio de acción es más lento, ya que alcanza la biofase en un periodo más prolongado.²¹

Con un bolo de sufentanilo se debe considerar que los volúmenes de distribución son grandes (V_2 y V_3). Es metabolizado a nitrógeno piperidina y por O-desmetilación. Los productos de N-dealquilación son farmacológicamente inactivos, mientras que el desmetil sufentanilo tiene cerca de 10% de la actividad del sufentanilo. Se ajusta al modelo tricompartmental igual que los demás opioides, se elimina por excreción o biotransformación y distribución a compartimentos periféricos a una velocidad determinada por k_{12} y k_{13} y la diferencia de la concentración.

El aclaramiento metabólico de sufentanilo (Cl met: 0.92) es mayor que el de fentanilo (0.63) y que el de alfentanilo (0.36), pero menor que el de remifentanilo (2.81). Esto expresa la cantidad de plasma que es depurado de opioide por unidad de tiempo, por excreción o por biotransformación. Los niveles plasmáticos son más bajos que los del fentanilo a partir de la segunda hora, y desde la quinta hora son menores que los de alfentanilo. En caso de una perfusión intravenosa continua el sufentanilo tiene V_2 y V_3 muy grandes, pero la relación Cl met/Cl redistribución rápida y Cl met/Cl redistribución lenta es de 4 a 10 veces mayor; por ello el tiempo de vida sensible al contexto es menos que el del fentanilo. Sin embargo, de acuerdo con el régimen de administración, aumenta lentamente entre 60 min y 10 h.

El aclaramiento total relacionado con el flujo sanguíneo del sufentanilo es extenso (1 200 mL/min) y corresponde a un índice de extracción hepática de 0.8. Con la naturaleza lipófila del opioide da como resultado una gran reabsorción tubular del fármaco libre. Durante la anestesia general el flujo sanguíneo hepático (1 500 mL/min) puede disminuir hasta 20%, provocando que el índice de extracción hepática alcance un valor de 1 y modifique el aclaramiento total intrínseco (que se calcula como de cuatro veces el valor del flujo sanguíneo hepático). Esto explica la capacidad máxima del hígado para remover un fármaco en ausencia de limitaciones de flujo sanguíneo; también implica que el aclaramiento total intrínseco del sufentanilo es alto, aunque depende del grado de eliminación hepática que se modifique por los cambios en el flujo sanguíneo hepático, pero sin verse afectado por la capacidad de metabolismo de fármacos del hígado.²⁰

La variabilidad farmacocinética interindividual de cada paciente puede modificar los parámetros durante la anestesia y la cirugía, ya que se pueden encontrar modificaciones en el plasma, en volúmenes extracelulares, concentración plasmática de proteínas y flujo sanguíneo tisular, con las consecuentes modificaciones en la distribución del opioide; sin embargo, la farmacocinética lineal del sufentanilo basada en la dosificación es una particularidad de este opioide. Se debe considerar que la depuración metabólica, el flujo sanguíneo y un extenso volumen de distribución equivalen a una vida media de eliminación terminal prolongada. En relación con las concentraciones en estado estable, declinan rápidamente después de terminar una perfusión. El efecto pico depende de la relación inversa entre la constante de velocidad de salida del compartimento efector (ke_0) y la vida media del equilibrio entre el compartimento central y el compartimento en el sitio efector ($t_{1/2} ke_0$), y como el opioide desaparece del plasma en la fase de distribución rápida si la concentración disminuye, el efecto pico se alcanza con más rapidez y la concentración en el sitio del efecto es mayor.²²

El sufentanilo tiene volúmenes de distribución grandes, depuración metabólica mayor, ke_0 menor, tiempo de inicio de acción de 5 a 6 min con 20% de la concentración plasmática; comparado con el fentanilo es más potente y menos acumulable, los tiempos de vida media y la disminución sensible al contexto son menos prolongados, y por ello se ha considerado una alternativa para que sea manejado en perfusión continua mediante sistemas controlados por objetivo (TCI) en anestesia total intravenosa.^{21,24}

Pese a tener vidas medias de eliminación y distribución prolongadas comparado con otros opioides, el sufentanilo ha demostrado contar con un perfil farmacocinético que puede ser alternativo en el manejo de la analgesia con opioides en perfusión en anestesia general. Basado en las nociones de modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos, permite guardar de manera óptima la administración continua de este opioide, incluso en perfusiones prolongadas de entre 6 y 8 h. Las simulaciones por computadora de las vidas medias no predicen los índices relativos de disminución de la concentración en el sitio efector después de un bolo o de perfusión continua, ya que dependen de la variabilidad farmacocinética interindividual en relación con el acto anestésico y la intensidad del estímulo nocivo para que se alcance el equilibrio entre plasma y sitio efector.²²

En el paciente pediátrico sano se le ha estudiado al administrar dosis de entre 1 y 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en bolo, y se encontró una vida media de distribución de 5.2 ± 2.2 min, vida media de eliminación de 97 ± 42 min, volumen de

distribución en estado estable (Vd_{ss}) de 2.9 ± 0.6 L/kg, depuración de 30.5 ± 8.8 mL/kg/min, para demostrar así un valor de casi el doble que en el adulto, por lo que se sugiere que se requieren mayores dosis de mantenimiento en comparación con el adulto para mantener el efecto.^{25,28,29}

La administración de sufentanilo se ha estudiado en el paciente senil con dosis de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y mediciones seriadas por radioinmunoensayo; se encontró que, al inicio, el volumen de distribución fue menor (310 ± 109 mL/kg) que en pacientes jóvenes, sin evidencia de modificaciones en la vida media de eliminación ni en la depuración plasmática. Fue necesaria la administración de antagonista de opioide en porcentaje alto para obtener una adecuada ventilación y frecuencia respiratoria, por lo cual representa una consideración importante en el paciente geriátrico al que se le administre sufentanilo.^{26,27}

En el paciente obeso se observó que después de un bolo de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ el volumen de distribución se incrementa y la vida media de eliminación se prolonga casi a 50%, sin evidencia de modificación en la depuración plasmática, lo que vuelve necesario ajustar la dosis al peso y no al peso real.³⁰

Sin embargo, en modelos farmacocinéticos más recientes, como el de Schinder y el de Minto, para perfusiones intravenosas guiadas por objetivo se sugiere el cálculo del índice de masa corporal como una covariable para el ajuste de la dosificación, que ya está incluido en los modernos sistemas de perfusión, y para el cual sólo se requiere conocer el peso total, la altura y el sexo para las determinaciones siguientes:^{30,35}

$$\text{Hombres: índice de masa corporal} = 1.1 \times \text{peso} - 128 \times (\text{peso}/\text{altura})^2$$

$$\text{Mujeres: índice de masa corporal} = 1.07 \times \text{peso} - 148 \times (\text{peso}/\text{altura})^2$$

En paciente con alguna afección renal se ha administrado en dosis de 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ como parte de la anestesia balanceada, y no se apreció ninguna modificación en la vida media de eliminación, en el volumen de distribución central o en la fijación a proteínas plasmáticas. Hay incremento de la depuración, volumen de distribución en estado estable entre el grupo estudiado y el grupo control, con un consecuente retraso en la eliminación del opioide y sus metabolitos finales.^{27,31,33}

El sufentanilo es un opioide potente por su perfil farmacológico diferente; sin embargo, debido a su valor ke_0 (0.119 min) y sus tasas de depuración, tarda en equilibrarse con el sitio efector cuando se administra en infusiones continuas, por lo que se puede correr el riesgo de una acumulación extensa. En ello radica la impor-

tancia de conocer su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ya que ninguna bomba de infusión o *software* se compara con el manejo y el juicio clínico que el anestesiólogo le da al paciente al individualizarlo según sus características y condiciones fisiopatológicas.

Al ser utilizado como coadyuvante en el mantenimiento de la anestesia, el sufentanilo se ha empleado como agente único durante cirugía cardíaca al administrar concentraciones plasmáticas incluso superiores a 20 ng/mL, pero al asociarse con otros fármacos, por acción sinérgica, las concentraciones para cirugía cardíaca pueden variar de 1 a 10 ng/mL, y en cirugía general, de 0.1 a 1 ng/mL. En Francia los valores que se reportan son de 0.4 y 2 ng/mL en cirugía cardíaca y de 0.15 a 0.6 ng/mL para cirugía no cardíaca. Miller describe concentraciones plasmáticas como agente único de entre 5 y 10 ng/mL, en cirugía mayor de 1 a 3 ng/mL y en cirugía menor de 0.3 a 0.6 ng/mL; se comprobó la presencia de ventilación espontánea con valores menores de 4 ng/mL.^{29,34}

Para el mantenimiento en sedación o analgesia se requiere una dosis de carga de entre 0.1 y 0.5 µg/kg seguida de una perfusión intravenosa continua de 0.005 a 0.01 µg/kg/min, con lo que en teoría se alcanza una concentración plasmática aproximada de 0.2 ng/mL.

Para anestesia general la dosis inicial debe ser de 1 a 5 µg/kg seguida de una perfusión intravenosa de 0.01 a 0.05 µg/kg/min; después del bolo inicial se deben manejar concentraciones de entre 0.6 y 3 ng/mL.^{31,32,36}

Alfentanilo

El alfentanilo es un opioide sintético descubierto en 1976 y que comenzó a utilizarse en 1987. Estructuralmente relacionado con el fentanilo, tiene 25% de su potencia. Su composición química es monohidrato de N-(1-(2-(4-etil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il)-etil)-4-(metoximetil)-4-piperidinil)-N-fenilpropionamida (figura 4-5).

Es una solución acuosa que contiene clorhidrato de alfentanilo equivalente a 500 µg/mL de alfentanilo base. La solución lleva cloruro de sodio para mantener la isotonicidad, tiene un pH entre 4 y 6. Con PM de 452.98, su menor liposolubilidad comparada con el fentanilo lo hace cuatro veces menos potente, si bien su eficacia es la misma; su coeficiente de partición octanol/agua es de 128 a un pH de 7.4. La inyección por vía intravenosa se distribuye rápidamente en los tejidos muy irrigados. Su comienzo de acción es a los 60 seg y su efecto máximo a los 2 a 3 min, con rápida llegada al

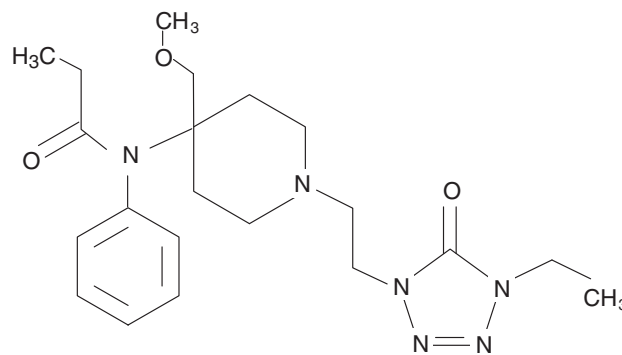


Figura 4-5. Estructura química del alfentanilo.

corazón y al cerebro, con ausencia de paso por el endotelio pulmonar. La unión a proteínas es de 92%, su pKa es de 6.5. La duración de acción tiene relación con la dosis administrada, relacionada con la redistribución por el tejido muscular.^{13,37}

Farmacocinéticamente se puede adaptar a un modelo tricompartmental; su volumen aparente de distribución es pequeño, 0.86 L/kg, lo que le confiere una rápida llegada a la biofase (sitio de efecto).⁹ Se metaboliza por oxidación y dealquilación en hígado a metabolitos inactivos que se eliminan por riñón; su lento metabolismo hepático favorece su acumulación posterior a su perfusión, siendo menos sensible al contexto que el fentanilo dependiente del tiempo. El aclaramiento de alfentanilo es de 3.4 a 6.5 mL/kg/min; en ancianos es de 1.8; en niños de cuatro a ocho años de edad es de 4.7; en infantes de 3 a 11 meses de vida es de 2.71, y en neonatos es de 2.2 mL/kg/min.^{37,38}

El metabolismo de alfentanilo se realiza por N-dealquilación hasta 90% en el anillo piperidínico a noralfentanilo, N-dealquilación amídica a N-fenilpropionamida, y O-demetilación e hidroxilación aromática. Estos procesos de metabolismo se llevan a cabo por P450-CYP3A3y4; 1% se elimina sin cambios a través del riñón. En presencia de falla hepática su metabolismo se afecta fácilmente y en pacientes con falla renal no hay un efecto significativo en el volumen de distribución, el aclaramiento y la eliminación. No libera histamina.^{38,39}

Los efectos adversos descritos tras la administración de alfentanilo fueron rigidez muscular (17%), bradipnea, hipoxia y náuseas (2%), hipotensión arterial, vómito (18), prurito, confusión, somnolencia y agitación.^{40,43}

En México se introdujo en 1997, pero su perfil farmacocinético diferente a los demás opioides impidió su utilidad en el país.^{42,44,45} (cuadro 4-4).

La liposolubilidad intermedia del alfentanilo lo convierte en el opioide más permeable a través de las meninges. Pero esto no redundará en una buena efectividad

Cuadro 4–4. Propiedades fisicoquímicas de los opioides administrados vía intravenosa

Fármaco	PK	PM	Ionización a pH 7.4 (%)	Unión proteica (%)	Coefficiente n–oct/H ₂ O	Cociente F/M
Meperidina	8.7	253	95	30 a 65	39	0.8 a 1
Morfina	7.9	285	76	35	1.4	0.9 a 1
Fentanilo	8.4	336	91	79 a 86	860	0.1 a 1
Alfentanilo	6.5	417	11	88 a 92	130	0.3
Sufentanilo	8.0	387	80	92	1 778	0.81
Remifentanilo	7.07	412	67 a 92	66 a 93	18	0.3 a 1

clínica cuando es depositado en el espacio epidural, debido a que es muy permeable en todo tipo de tejidos y tiene un aclaramiento muy rápido hacia el plasma desde el espacio epidural y la médula espinal, por lo que la analgesia se produce por redistribución sistémica al SNC.

Remifentanilo

El remifentanilo es un derivado clase 4–anili–dopiperidínico del fentanilo que contiene un enlace éster al ácido propanoico; al incorporar el grupo metil éster al anillo piperidina se obtuvo un opioide susceptible a inactivación por esterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares, provocando que tenga una semivida terminal ultracorta y eliminación rápida, con peso molecular de 412.9 Da. El coeficiente de partición octanol/agua es de 17.9 a un pH de 7.4. Fue aprobado en EUA por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1996.⁴⁶

Disponible en el país en forma de vial con polvo blanco liofilizado de 1, 2 y 5 mg, contiene glicina, por lo que su uso es exclusivamente por vía intravenosa; está contraindicado por vía epidural o espinal, ya que la glicina es neurotóxica.

Su metabolito (ácido carboxílico) es 1 000 veces menos potente, no tiene metabolismo total y éste puede realizarse en el tejido muscular, el cerebro, el pulmón, el hígado, los riñones y el intestino. En hígado y riñón corresponde a 0–3%, de manera que los trastornos a este nivel no afectan su eliminación.^{46,47}

El remifentanilo tiene un perfil farmacocinético lineal dependiente de dosis por sus propiedades fisicoquímicas, que le proporcionan características únicas. El rango de concentración plasmática del remifentanilo es de 0.001 a 0.020 µg/mL, por lo que en perfusiones intravenosas durante una anestesia general con agentes halogenados para procedimientos quirúrgicos abdominales, manual o TCI, el rango de Cp varía de 0.004 a 0.010 µg/mL. Dershwitz y col. encontraron un rango de ED50 de entre 0.020 y 0.087 µg/kg/min para anestesia con óxido

nitroso y remifentanilo, con un promedio de 0.52 µg/kg/min.⁴⁸

Su tiempo de equilibrio plasma:sitio efector es corto, t_{1/2} ke0 de 90 seg en jóvenes y de 130 seg en ancianos; con un volumen de distribución pequeño de 200 mL/kg, se distribuye rápidamente entre los compartimentos. Tiene una unión proteica de 70% principalmente a la alfa 1–glicoproteína ácida. Su metabolismo rápido es secundario a su hidrólisis éster, vía esterasas a un metabolito ácido (GI–90291), con un metabolismo menor por N–dealquilación a un segundo metabolito ácido carboxílico (GI–94219): son estas las características que le confieren un inicio de acción rápido con una vida media de 8 a 10 min. Se ha comprobado que, aunque el remifentanilo es un opioide metabolizado por esterasas, su metabolismo no se altera cuando se administra a pacientes con deficiencia de colinesterasa plasmática o colinesterasa atípica.

El aclaramiento elevado del remifentanilo (40 a 60 mL/kg/min) le otorga una vida media sensible al contexto corta (3 min), lo que se traduce en un descenso rápido en la Cp que no depende de la duración de la perfusión.

Desde el punto de vista farmacocinético es un fármaco que se acerca a lo ideal: inicio de efecto rápido, ajuste de dosis durante la perfusión de mantenimiento de forma rápida, según los requerimientos del paciente, retiro de efecto rápido al término de la perfusión. Esto lleva a administrar un fármaco (o varios) que coincida con la terminación del efecto del remifentanilo, dependiendo de la vía antiinflamatoria y antiálgica que se requiera bloquear, y según el tipo de terapia analgésica que necesite el paciente de acuerdo con el tipo de estímulo quirúrgico al que haya sido sometido⁴⁹ (figura 4–6).

Los efectos farmacológicos en el sistema nervioso central son reducción del FSC, que está relacionado con la dosis, sin cambios en el metabolismo de O₂ en dosis altas de 2 a 4 µg/kg/min; combinado con N₂O no altera la reactividad vascular al CO₂. Es útil en anestesia para procedimientos neurológicos que requieran valoración durante su realización.⁵⁰

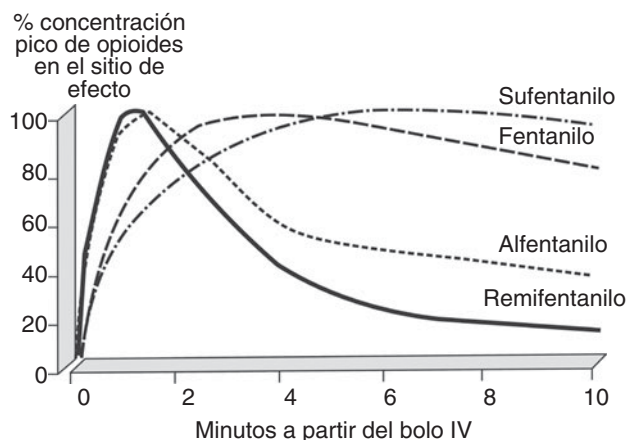


Figura 4-6. Retardo en la acción de los opioides.

Produce bradicardia de origen vagal y disminución de la presión arterial en 15 a 20%, con máxima depresión cardiovascular después de la primera dosis; aquélla no se produce por liberación de histamina.

A nivel hepático no hay una diferencia significativa de aclaramiento entre pacientes con enfermedad hepática y función hepática normal; los pacientes con falla hepática son más sensibles a la depresión respiratoria y requieren una concentración más baja de opioide para disminuir en 50% la ventilación minuto.^{51,52}

En pacientes con afección renal no se debe modificar la dosificación; la recuperación permanece igual que en pacientes sanos y, aunque existe acúmulo del metabolito GI-90291 después de 24 h de perfusión, no alcanza concentraciones clínicas agonistas significativas. No se han encontrado diferencias entre pacientes con falla renal y pacientes sanos.⁵³

La acción farmacológica del remifentanilo en pacientes ancianos se debe a que éstos tienen un volumen de distribución más pequeño y un aclaramiento más lento; farmacodinámicamente los pacientes de este grupo son más sensibles a los efectos de los opioides; el tiempo

de inicio es más lento y no se afecta la concentración pico en el sitio efector. Se debe considerar el ajuste de dosis de acuerdo con la edad; en pacientes mayores de 65 años la dosis de carga se debe disminuir 50%. La edad no afecta la recuperación después de una perfusión prolongada, como lo demuestran Minto y col.^{54,55}

En la paciente obstétrica se utiliza como coadyuvante intravenoso, en técnicas anestésicas con agentes halogenados o total intravenosa, así como en técnicas de analgesia controlada por la paciente en bolos de 0.5 µg/kg durante el trabajo de parto. Sin embargo, algunos autores refieren que produce mayor depresión en el binomio madre-feto y por eso actualmente se utiliza en infusión continua sin bolo. El remifentanilo atraviesa rápidamente la placenta; la relación fetomaterna es de 0.88 ± 0.78 , pero es distribuido y metabolizado rápidamente. El Apgar a los 5 min fue mayor a 7 en los neonatos; no tiene efectos adversos maternos o fetales por su rápido metabolismo.^{56,57}

En la población pediátrica la farmacocinética del remifentanilo parece ser similar que en los adultos, se comporta como un opioide potente, de rápida eliminación, no depende del gasto cardíaco ni de la función renal y hepática. Según las características de distribución de agua corporal total se debe tomar en cuenta que el volumen de distribución y aclaramiento es mayor en infantes menores de dos meses de vida, comparado con otros grupos de edad.^{58,59}

Para su utilización en pacientes obesos se debe tener en cuenta que las dosis calculadas en µg/kg de peso real pueden sobredosificarse y ocasionar bradicardia e hipotensión profunda.

Egan y col. sugieren que se calcule la dosificación según el peso ideal, ya que observaron que el cálculo de dosis basado en el peso real sobredosificó al paciente, y en el cálculo basado en el peso magro las dosis estaban por debajo del cálculo en un paciente, en peso real o en peso magro.^{60,61}

REFERENCIAS

- Mugabure B, Echániz E, Marín M: Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev Soc Esp Dolor* 2005;13(1).
- Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H: Opioid pharmacology pain physician. *Opioid Special* 11; S133-S153.
- Wiklund RA, Rosenbaum SH: Medical progress: anesthesiology (Part II). *N Engl J Med* 1997;337:1215-1219.
- Muñoz JH: Combinación intraoperatoria de agonistas mu por vía intravenosa fentanilo-sufentanilo. *Farmacol Anestesia* 2011;34:200-205.
- Flórez Faura CC: Analgésicos opioides. En: Torres LM (ed.): *Medicina del dolor*. 1ª ed. Barcelona, Masson, 1997: 87-100.
- Vuong C, van Uum SHM, O'Dell LE, Lufty K, Friedman TC: The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocrine Rev* 2010;31(1):98-132.
- González HB, Escartín PE: Bases moleculares del tratamiento del dolor con fármacos opioides. *Rev Esp Médico-Quir* 2004;9(9).
- Fernández VCE: Opioides. Mecanismo de acción. Revisión. *Rev Dol Clin Ter* 2003;1(10): 21-24.

9. **Puig MM, Montes A:** Opioids from receptors to clinical application. *Curr Rev Pain* 1998;2(4):234–241.
10. **Valsecia M, Modaini C:** Analgésicos opioides. Drogas derivadas de la morfina. En: Malgor LA, Valsecia ME: *Farmacología médica*. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste.
11. **Muriel C, Santos J, Sánchez FJ:** *Farmacología de anestésicos opioides*. Cap. 7:9–10.
12. **Vallejo M, Ruiz F:** *Aspectos básicos de la farmacología clínica de los analgésicos opioides*. *Opioides en la práctica médica*. Asociación Colombiana para el Estudio de Dolor, 2009.
13. **Stoelting RK, Hillier SC:** *Opioid agonists and antagonists. Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 4ª ed. Lippincott, Williams and Wilkins, 2006:87–126.
14. **Flórez Faura CC:** Analgésicos opioides. En: Torres LM: *Medicina del dolor*. 1ª ed. Barcelona, Masson, 1997:87–100.
15. **Muñoz CJH:** *Opioides. Uso clínico en el alivio del dolor*. Planeación y Desarrollo, 2009:78–88.
16. **Bailey PL, Stanley TH:** Anestésicos narcóticos intravenosos. En: Ronal DM (ed.): *Anestesia*. 2ª ed. Barcelona, Doyma, 1993:;253–329.
17. **Toro MAL:** *Farmacología de los anestésicos intravenosos*. En: Luna OP: *El ABC de la anestesiología*. México, Alfil, 2011:61–135.
18. **Yanez CEFJ, Ibarra MPA:** *Farmacología de fármacos no anestésicos en anestesia total endovenosa*. *Avances en anestesia*. EMC. Colegio Mexicano de Anestesiología. Mod. 6. 2012:129–140.
19. **Benyamin R, Tresetot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R et al.:** Complications and side effects. *Pain Physician* 2008. Opioid Special Issue 11: S105–S120.
20. **Bovill JG:** Update in opioid and analgesic pharmacology. *IARS Review Course Letters*, 16 a 20 de marzo de 2001:1–5.
21. **Meuldermans WEG:** Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982;257:4–19.
22. **Aguilera Celorrio L:** *Anestesia total intravenosa, principios básicos*. España, Springer-Verlag, 2002: 81–99.
23. **Gelman ST:** Disturbances in hepatic flow during anesthesia and surgery. *Arch Surg* 1976;111:881–883.
24. **Gepts E:** Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995;83:1194–1204.
25. **Shafer S:** Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74:53–63.
26. **Matsuki A:** A review of recent advances in TIVA. *Masui* 1991;40(5):684–689.
27. **Lehman KA:** Pharmacokinetics of sufentanil in general surgical patients under different conditions of anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37(2):176–180.
28. **Guay J:** Pharmacokinetics of sufentanil in normal children. *Can J Anaesth* 1992;39(1):14–20.
29. **Matteo RS:** Pharmacokinetics of sufentanil on the elderly surgical patient. *Can J Anaesth* 1990;37(8):852–856.
30. **Schwartz AE:** Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 1991;73(6):790–793.
31. **Minto CF:** Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2003;99:324–333.
32. **Bayle JM:** Evaluation of sufentanil anesthesia obtained by a computer-controlled infusion for cardiac surgery. *Anesth Analg* 1993;76:224–252.
33. **Sear JW:** Sufentanil disposition in patients undergoing renal transplantation: influenced of kinetic model. *Br J Anaesth* 1989;63(1):60–67.
34. **Hundson RJ:** Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:693–699.
35. **Slepchenko G:** Performance of target-controlled sufentanil in obese patients. *Anesthesiology* 2003;98:65–73.
36. **Glass PSA:** Intravenous drug delivery systems. En: Miller RD (ed.): *Anesthesia*. 5ª ed. Nueva York, Churchill-Livingstone, 2000:37–411.
37. **Sholz J, Steinfath M:** Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokin* 1996;31(4):275–292.
38. **Björkman S, Wada DR, Stanski DR:** Comparative physiological pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in rats and humans based on parametric single tissue models. *L Pharmacokinetic Biopharm* 1995;23(4):438.
39. **Matrie PO:** Evaluating the accuracy of using population pharmacodynamic data to predict plasma concentrations of alfentanil. *Anesthesiology* 1998;68:59–67.
40. **Hyninen M, Soini H:** Plasma concentration and protein binding of alfentanil during high-dose infusion for cardiac surgery. *Anaesth Intens Care* 2003;31(2):181–183.
41. **Fiset P, Mathers L, Engstrom R, Fitzgerald D:** Pharmacokinetics of computer-controlled alfentanil administration in children undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1994;72(5):571–576.
42. **Marlow M, Weiding AM:** Alfentanil pharmacokinetics in preterm infants. *Arch Dis Child* 1990;65(4):349–351.
43. **Pokela ML, Ryhänen PT et al.:** Alfentanil-induced rigidity in newborn infants. *Anesth Analg* 1992;75(2):252–257.
44. **Lee SM, Kim GH, Lee JJ:** Does propofol and alfentanil-induced sedation cause periodic apnea in chronic renal failure patients? *Int J Clin Pract* 2007.
45. **Correa CO, Muñoz CJH:** *Alfentanilo. Opioides. Uso clínico en el alivio del dolor*. Planeación y Desarrollo Editorial, 2011:89–97.
46. **Hartmut B, Stuart D, van Aken H:** Remifentanil: a novel, short-acting, mu opioid. *Anesth Analg* 1996;83:646–651.
47. **Stiller RL, Davis PJ, McGowan FX:** *In vitro* metabolism of remifentanyl: effects of pseudocholinesterase deficiency. *Anesthesiology* 1995;83:A381.
48. **Thompson JP, Rowbotham DJ:** Remifentanyl—an opioid for the 21st century. *Br J Anaesth* 1996;84:812–820.
49. **Walter K, Ullrich R, Nasel C:** High-dose remifentanyl does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2003;99:834–840.
50. **Warnes DS, Hindman BJ, Todd MM et al.:** Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl vs. alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996;83:384–353.
51. **Dershwitz M, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, Muir KT et al.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996;84:812–820.
52. **Navapurkar VU, Frazer NM, Gupta SK, Muir KT, Park GR:** Pharmacokinetics of remifentanyl during hepatic transplantation. *Anesthesiology* 1995;83:A382.
53. **Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse Dufore S et al.:** Pharmacokinetics and pharmacody-

- namics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:533–541.
54. **Minto CF, Schnider TW, Egan TD:** Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86:10–23.
55. **Minto CH, Schnider TW, Shafer SL:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997;86:24–33.
56. **Egan Talmage D:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13:449–450.
57. **Kan Randall E, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG et al.:** Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998;88:1467–1474.
58. **Davis PJ, Cladis FP:** The use of ultra–short–acting opioids in 26 patients. *Paediat Anaesth* 2005;44:787–796.
59. **Ross AK, Davis PJ, Dear GL et al.:** Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001;93:1393–1401.
60. **Egan Talmage D, Huizinga B, Gupta Samir K:** Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998;89:562–573.
61. **Komatsu R, Turan AM, Orhan Sungur M, McGuire J, Radke OC et al.:** Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia* 2007;62:1266–1280.

Ketamina, agonistas alfa 2, gabapentina

Víctor Navarrete Suazo

INTRODUCCIÓN

La ketamina fue introducida en la práctica clínica por Domino, Chidiff y Corsen hace 40 años.¹ Al principio su popularidad creció de manera espectacular, pero debido a las vías y las dosis de administración que se usaban la aparición de efectos secundarios, sobre todo las reacciones indeseables al despertar, hizo que su popularidad decreciera; incluso hasta fue considerada por muchos como un anestésico para condiciones de desastre. Desde entonces se han llevado a cabo muchos estudios para determinar los mecanismos de acción y definir el uso clínico apropiado de este fármaco, de características muy particulares que han llevado a que se le defina como un análogo anestésico no opioide, atípico y poli-modal.²

Los avances en los estudios que se han realizado sobre su mecanismo de acción y nuevas formas de administración han reabierto el camino del uso clínico de la ketamina, ampliando su espectro de acción hacia la analgesia posoperatoria, el tratamiento de síndromes dolorosos complejos e incluso el dolor por cáncer.³⁻⁵

FARMACOLOGÍA GENERAL

La ketamina es un derivado del ácido hidérgico, específicamente una acilciclohexidina, relacionada con la fenclidina y la ciclohexamina, y es el cloro 2 metilamino 2 ciclohexano (figura 5-1).

El preparado comercial contiene una mezcla racémica a 50% de los dos isómeros ópticos o enantiómeros que la componen. El carbono 2 de su estructura química (2-(oclorofenil)-2-metilamino ciclohexanona) es un centro quiral en el anillo de la ciclohexanona. De este modo la ketamina se presenta como S(+)-ketamina y R(-)-ketamina.

Se caracteriza por producir una anestesia disociativa con una evidencia en el EEG de disociación entre los sistemas límbico y talamocortical. La anestesia disociativa se parece al estado cataléptico en el cual los ojos permanecen abiertos con una mirada fija y nistagmo lento; el paciente no está comunicativo y parece estar

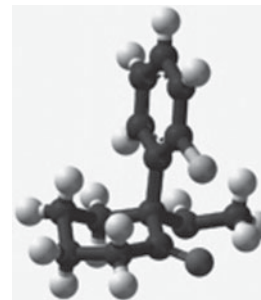
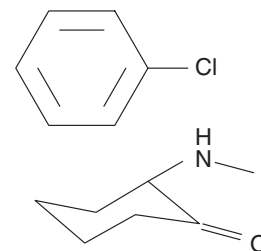


Figura 5-1. Ketamina.

despierto. Con frecuencia ocurren distintos grados de hipertensión, movimientos musculares sutiles y posibilidad de *delirium*.^{6,7}

Es una sal blanca cristalina, soluble en agua hasta 20%. La solución es clara, incolora y estable a temperatura ambiente. Posee un peso molecular de 238 con un pK de 7.5. Las preparaciones farmacéuticas son levemente ácidas (pH de 3.5 a 5.5) y están formuladas para poder ser aplicadas por vía EV e IM en concentraciones que contienen 10, 50 y 100 mg de ketamina base por mL con femerol 1:10 000 como preservativo, aunque también se suele utilizar el cloruro de benzetonio. La compatibilidad tisular estudiada en varias especies animales demostró ser bien tolerada por arterias, venas y músculos. En humanos no se evidenciaron complicaciones, como tromboflebitis, con la administración EV, ni inducción o irritación con la inyección intramuscular. Aunque el clorhidrato de ketamina es hidrosoluble, es de 5 a 10 veces más liposoluble que el tiopental, lo que asegura su paso a través de la barrera hematoencefálica.^{8,9}

Farmacodinamia

Los efectos anestésicos clásicos de la ketamina, mejor conocidos como efectos depresores del sistema nervioso central (SNC), son dependientes de dosis y conducen al llamado estado disociativo, caracterizado por una profunda analgesia y amnesia, aunque no necesariamente pérdida de la conciencia. Aunque el sujeto no está dormido parece completamente inconsciente del medio. Los mecanismos sugeridos para esta forma de catalepsia incluyen la inhibición electrofisiológica de las vías talamocorticales y la estimulación del sistema límbico.

La ketamina estimula parte del sistema límbico y del hipocampo. Disminuye la transmisión de impulsos en la formación reticular medial, interfiriendo en la transmisión de los componentes afectivo-emocionales procedentes de la médula espinal a niveles superiores.^{10,11}

La pérdida de la conciencia se obtiene rápidamente y el sueño es superficial, contrastando con una analgesia somática. El efecto analgésico se debe a la acción sobre el tronco cerebral, como lo prueban su acción cardiovascular y los movimientos oculares y sobre el sistema talamocortical.

Las interacciones hipnóticas con el tiopental se deben a efectos aditivos, ya que tienen mecanismos de acción diferentes porque la ketamina actúa bloqueando la actividad excitatoria de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Interactúa también con el receptor sigma produciendo reacciones disforicas y con receptores muscarínicos $\mu 1$ produciendo acciones sobre la me-

moría, conciencia, amnesia, así como incremento del tono simpático con broncodilatación y midriasis.

Cuando los niveles de ketamina declinan por redistribución al compartimento periférico termina el efecto sobre el SNC, aunque no tan rápidamente como sería de esperar dada su alta liposolubilidad.

Se piensa que el efecto hiperalgésico que sigue al trauma periférico se debe a un aumento de la sensibilidad de los nociceptores aferentes primarios dentro y alrededor del área del trauma y a partir de un aumento de la excitabilidad de las neuronas en la médula espinal. El efecto antihiperalgésico de la ketamina observado en algunos estudios se debe a la prevención de la sensibilización central.^{12,13}

La analgesia de la ketamina está asociada a la concentración plasmática de $0.15 \mu\text{mL}^{-1}$ posterior a la administración oral.

La diferencia en la concentración analgésica puede ser explicada por una concentración alta de norketamina después de una administración oral (por probable depuración presistémica, efecto primer paso), lo que contribuye a la analgesia. El despertar de la anestesia con ketamina se produce con concentraciones plasmáticas de 0.64 a $1.12 \mu\text{mL}^{-1}$.

En dosis plasmáticas subanestésicas posee una gran potencia analgésica, con lo que se produce un periodo de analgesia prolongada.

Efectos sobre órganos y sistemas

La ketamina tiene otros efectos además de la analgesia y la amnesia. Los efectos sobre el sistema respiratorio suelen ser benéficos. Es un broncodilatador bien documentado por su acción simpaticomimética y en menor grado por su acción vagolítica y relajante del músculo liso; causa depresión respiratoria mínima con sólo hipercapnia moderada en dosis clínicas relevantes conservándose la respuesta al CO_2 , aunque en dosis crecientes la curva de respuesta al CO_2 se desplaza a la derecha, aunque sin cambiar la pendiente de dicha curva, y los reflejos protectores de la vía aérea están probablemente más presentes que con cualquier otro anestésico intravenoso. Sin embargo, suelen aparecer secreciones orales abundantes.¹⁰

Los efectos cardiovasculares de la ketamina se producen por estimulación cardiovascular, la que no altera directamente los barorreceptores, pero bloquea la bradicardia producida por estimulación del nervio depresor.¹⁴

La ketamina produce con frecuencia aumentos significativos de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca e incrementa la presión en la arteria pulmonar. Sin

embargo, es necesario aclarar que algunos de estos efectos desaparecen o su intensidad disminuye cuando se utilizan dosis subhipnóticas o si en lugar de bolos se usa la infusión continua.

Después de la administración EV de una dosis entre 0.5 y 2 mg/kg se produce una estimulación simpática responsable de los hechos arriba mencionados. También en estos casos se ha mencionado un aumento del consumo de oxígeno miocárdico, que es máximo entre 5 y 10 min, normalizándose a los 20 a 30 min, efecto que es leve e incluso contrario con dosis repetidas.

El buen perfil cardiovascular de la ketamina se ha relacionado con varios mecanismos, entre ellos la actividad simpática aumentada por estimulación central del sistema nervioso autónomo y la inhibición de la captación de catecolaminas intraneuronal y extraneuronal. Sin embargo, en pacientes críticos y en perros con sistema nervioso autónomo bloqueado la ketamina tiene efectos depresores relacionados con la incapacidad de su acción simpaticomimética para contrabalancear sus efectos vasodilatador y depresor miocárdico directo. De esta forma la interacción entre la ketamina y los adrenorreceptores es de particular interés para ayudar a comprender sus efectos cardiovasculares.¹⁵ La función de los barorreceptores puede ser atenuada por su acción a nivel de los receptores NMDA en el núcleo del tracto solitario. Sin embargo, un hecho relevante es que la ketamina ha demostrado ser un apoyo hemodinámico importante durante la anestesia con propofol, en particular en cirugía cardiovascular.¹⁶

Siempre se ha señalado que la ketamina causa un aumento de la presión intracraneal (PIC),^{7,17} aunque estas opiniones han ido cambiando en la medida en que se han estudiado estos efectos cuando el fármaco ha sido usado en infusión continua en lugar de bolos. Incluso para sedación en cuidados intensivos no han aparecido diferencias en cuanto a la medición de la PIC en casos sedados con ketamina y otros fármacos.^{8,18} Por otra parte, también se ha reportado que la ketamina no tiene marcados efectos sobre el ritmo metabólico cerebral de oxígeno.¹⁹

El efecto neuroprotector observado con el uso de la ketamina se ha atribuido a su antagonismo de los receptores NMDA, y los incrementos en el ritmo del metabolismo regional de la glucosa son paralelos a los del flujo sanguíneo cerebral.¹⁹ Se ha postulado que la ketamina tiene un efecto reductor del tamaño del infarto cerebral y que mejora el resultado neurológico en ratas, tanto en traumatismos como en la isquemia cerebral transitoria. En el daño cerebral aumenta la actividad de los aminoácidos excitatorios, que estimulan los receptores del glutamato y el NMDA, lo que aumenta el paso de calcio al interior de la célula y se activan procesos de destrucción

neuronal. Sin embargo, existen trabajos que no demuestran un efecto protector contra la isquemia cerebral en ratas.⁸

Los fenómenos psíquicos producidos por la ketamina se han descrito como delirios, sueños vívidos, alucinaciones, sensación de flotar y en algunas ocasiones, experiencias disociativas o extracorpóreas que se han relacionado con las experiencias cercanas a la muerte.

Estas reacciones típicas de la ketamina aparecen con una frecuencia que oscila entre 5 y 30%. Son más frecuentes después de los 16 años de edad, en mujeres, en intervenciones de corta duración y tras la administración de dosis > 2 mg/kg o rápida (más de 40 mg/min), en pacientes con historia de trastornos de la personalidad o que sueñan habitualmente, y premedicados con atropina o droperidol.^{11,20}

La ketamina produce un incremento en el tono muscular esquelético y en ocasiones espasmos musculares. Pese a no existir un acuerdo unánime, la conclusión mayoritaria es que potencia el bloqueo neuromuscular y así puede prolongar la acción del pancuronio, la succinilcolina, el vecuronio y el atracurio.²¹

Los resultados de los estudios sobre el impacto de la ketamina sobre la presión intraocular son contradictorios.⁸ Es opinión del autor que los estudios sobre los efectos de la ketamina que inicialmente se plantearon deberán rediseñarse con las nuevas formas de administración (infusión continua y dosis subanestésicas), ya que en la práctica rara vez aparecen.

Farmacocinética

Es Domino quien ha descrito prácticamente el modelo farmacocinético más usado para la ketamina,²² aunque existen también modelos como los de Hijazi y Clements.²³

La farmacocinética de la ketamina se parece a la de tiopental en su rápido comienzo de acción, duración relativamente corta y alta liposolubilidad. La ketamina tiene un pK de 7.5 a pH fisiológico. Las concentraciones plasmáticas pico ocurren 1 min después de la administración endovenosa y 5 min después de la administración IM. La ketamina no se une significativamente a las proteínas plasmáticas y abandona el torrente circulatorio rápidamente para ser distribuida en los tejidos. Al principio se distribuye en los tejidos altamente perfundidos como el cerebro, donde la concentración pico puede llegar a ser cuatro o cinco veces mayor que la del plasma. La extrema solubilidad de la ketamina asegura una rápida transferencia a través de la barrera hematoencefálica. Además, el aumento del flujo sanguíneo ce-

rebral inducido por la ketamina podría facilitar la descarga del fármaco y así intensificar un rápido alcance de la alta concentración en el cerebro. Después la ketamina se redistribuye desde el encéfalo y otros tejidos altamente perfundidos hacia otros menos perfundidos. La vida media de eliminación puede alcanzar las 3 h.

Los parámetros farmacocinéticos de la ketamina más reconocidos son:

- SVdss 3.1 L/kg; Cl 19.1 mL/kg/min; $t_{1/2} \pi$ 24.1 seg; $t_{1/2} \alpha$ 11 a 17 min; $t_{1/2} \beta$ 3.1 h; unión a proteínas 12%; concentración anestésica mínima eficaz 0.64 μ /mL; Cl 19.1 mL/kg/min, aunque los volúmenes de distribución pueden sufrir variaciones cuando son aplicadas las constantes de distribución (k_{10} : 0.438/min; k_{12} : 0.592/min; k_{13} : 0.590/min; k_{21} : 0.247/min; k_{31} : 0.0146/min) tri-compartimentales según la edad, el peso, la talla y el sexo del paciente. Recientemente Sartori y col. han descrito una k_{e0} de 0.2 para la ketamina, por lo que se abren las puertas para el diseño de un modelo para TCI sitio efecto para este fármaco.²⁴

Como ya se sabe, el tiempo de vida media sensible a contexto es un parámetro importante en la valoración de la predictibilidad de la recuperación en el curso de las infusiones continuas de anestésicos intravenosos. En experiencia del autor, al hacer simulaciones la ketamina demora 20 min en disminuir su concentración plasmática a la mitad después de alcanzar concentraciones plasmáticas de 0.30 μ /mL, la cual puede ser considerada una C_p alta para analgesia, mientras que a C_p 0.13 μ /mL puede demorar hasta 80 min en disminuir la C_p a la mitad.

En los niños se presenta una farmacocinética similar, excepto en la absorción intramuscular, que es más rápida y con una mayor producción de norketamina.²⁵

Después de una dosis EV de 2 mg/kg se produce pérdida de conciencia de 1 a 2 min y la anestesia dura unos 15 min. El rango terapéutico para anestesia oscila entre 0.7 y 2.2 μ /mL, recuperándose la conciencia por lo general con niveles inferiores a 0.5 μ /mL. El fin de la anestesia después de una dosis en bolo es por redistribución desde los tejidos bien perfundidos a otros menos irrigados y por metabolización.

Se elimina por la orina de forma no modificada en 4% de los casos y en forma hidroxilada en 17%. La ketamina permanece en parte en los tejidos, lo cual puede contribuir a su acumulación cuando se administran dosis repetidas o en infusión continua.

El aclaramiento corporal total es dependiente del flujo sanguíneo hepático. La administración conjunta de

benzodiazepinas prolonga el efecto de la ketamina por un aumento de los niveles plasmáticos y un descenso del aclaramiento hepático.

La ketamina atraviesa la barrera placentaria con facilidad, distribuyéndose en los tejidos fetales.

Los metabolitos finales de la ketamina son la norketamina y la dehidronorketamina. Se ha sugerido en el hombre una relación 3:1 entre la ketamina y la norketamina,¹¹ la cual puede tener algún efecto analgésico. La dehidronorketamina posee sólo 1% de la actividad analgoanestésica del compuesto original.

La excreción acumulada de norketamina en 24 h es de 1.6% y la de dehidronorketamina en 76 h es de 16%. Se supone que el 80% restante se excreta conjugado con ácido glucurónico.

Las enzimas microsomales del retículo endoplasmático del hígado, sistema citocromo P450,⁷ producen en varios pasos la biotransformación de la ketamina. El primer paso es la N-demetilación a norketamina (metabolito I). La norketamina es hidroxilada para formar la hidroxinorketamina, que constituye los metabolitos III y IV. Estos metabolitos son conjugados con ácido glucurónico o deshidratados para formar un derivado ciclohexano (metabolito II). La ketamina por sí misma puede producir directamente la hidroxilación del anillo sin la N-demetilación previa.

Se estima que la potencia de la norketamina (metabolito I) es de 10 a 33% de la ketamina y la del metabolito II de 1%. Por lo tanto, ninguno de los dos contribuye de forma significativa a los efectos farmacológicos del fármaco madre.

El hecho farmacocinético probablemente más importante consiste en el efecto diferencial de la ventana terapéutica de la ketamina a medida que ésta se va elevando poco a poco. Así, la ketamina tiene una concentración plasmática por debajo de la cual no tiene ningún efecto.

Si se sigue elevando la concentración plasmática comienza a aparecer un fuerte efecto analgésico hasta un punto considerado como el techo de la ventana terapéutica para la analgesia, a su vez el piso de la ventana terapéutica para la anestesia disociativa, y a partir del cual se observa sólo dicho efecto hasta que la concentración plasmática asciende a un valor por encima del cual aparece la saturación de los receptores con efectos tales como hipertensión, taquicardia y aumento de la presión intracraneal.

De esta manera se puede mantener una concentración plasmática cuyo efecto sea solamente la analgesia, sin que se produzcan los efectos colaterales no deseados de la ketamina y que dieron al traste con su popularidad de otrora.

MECANISMO DE ACCIÓN

La neurofarmacología de la ketamina es compleja. Interactúa con múltiples sitios de unión incluyendo receptores de glutamato NMDA y no NMDA, receptores muscarínicos y nicotínicos periféricos y receptores monoaminérgicos y opioides. Además, también se ha descrito la interacción con canales iónicos dependientes de voltaje, tales como los de Na y los de Ca tipo L. La inhibición de los canales neuronales de Na le aporta un efecto anestésico local modesto, mientras que el bloqueo de los canales de Ca puede ser el responsable de la vasodilatación cerebral.⁷

Todas estas interacciones pueden tener un papel en las propiedades farmacológicas y clínicas de la ketamina; sin embargo, el antagonismo de los receptores NMDA da cuenta de la mayor parte de su efecto analgésico, amnésico, psicomimético y neuroprotector.

La ketamina produce hipnosis por antagonismo de la transmisión excitatoria bloqueando los receptores NMDA e inhibiendo la actividad del glutamato y del aspartato, así como bloqueando la producción de óxido nítrico e inhibiendo además la liberación intracelular de GMPc. Interactúa también con el receptor opioide sigma produciendo reacciones disfóricas y con receptores muscarínicos μ_1 , produciendo acciones sobre la memoria, la conciencia, amnesia, y también incrementando el tono simpático con broncodilatación y midriasis. Se ha mencionado que la hiperalgesia que sigue al trauma periférico se debe a un aumento en la sensibilidad de los nociceptores aferentes primarios dentro y alrededor del área del trauma y a partir de las neuronas en la médula espinal. Se piensa que el efecto antihiperalgésico del fentanilo y la ketamina observado en algunos estudios se debe a la prevención de la sensibilización central. La ketamina actúa sobre el receptor fenciclidina, parte del complejo receptor NMDA. Se ha reportado la interacción entre los receptores muscarínicos y la ketamina en concentraciones clínicamente relevantes. El fármaco inhibe las señales muscarínicas a través de los receptores μ_1 .

La ketamina administrada vía intratecal o epidural para anestesia quirúrgica en humanos crea la pregunta sobre si es una alternativa o un adyuvante para los opioides epidurales o intratecales. Surge también la posibilidad de su uso para la analgesia preventiva.⁹

Los canales de potasio sensibles al ATP (Katp) son inhibidos por el ATP intracelular y activados por el difosfato magnésico de adenosina (MgADP) y de esta forma se provee una unión entre el estado metabólico celu-

lar y la excitabilidad. Estos canales, como sensores metabólicos, están asociados con funciones celulares tales como la secreción de insulina, el acondicionamiento cardíaco, la vasodilatación y la neuroprotección. La ketamina inhibe los canales Katp, lo que conlleva un bloqueo del acondicionamiento isquémico en el corazón.²⁶

El receptor NMDA es el sitio de acción postsináptico en la reducción de estimulación postsináptica de la ketamina en el SNC. La ketamina se une al receptor fenciclidina en el canal del NMDA y de esta forma inhibe la activación del glutamato de una forma no competitiva. El sitio de unión de la fenciclidina se superpone parcialmente con el sitio de unión para el Mg. El bloqueo es dependiente de tiempo, concentración y frecuencia de estimulación. Estudios en animales han señalado también la inhibición por la ketamina de los otros subtipos funcionales ionotrópicos de receptores de glutamato.²⁵ Estos efectos son probablemente mediados a través del sistema glutamato/óxido nítrico(NO)/GMPc. La inhibición por la ketamina de la NO sintetasa, además de su posible papel neuroprotector y acciones activadoras simpáticas, puede estar involucrada en sus efectos analgésicos.

Se sabe que el NO tiene un papel como neurotransmisor, tanto central como periféricamente, y está conectado por lo menos a nivel espinal.

La afinidad de la ketamina por los receptores opioides se ha relacionado también con su capacidad de producir analgesia a nivel cerebral y espinal, comportándose como agonista en los receptores κ -OP₂ y como antagonista en los μ -OP₃, aunque no en los κ -OP₂. Las observaciones sugieren en general que los efectos de la ketamina a nivel del SNC no están mediados por los receptores μ -OP₃. Se requieren más estudios para comprender la compleja interacción con los receptores κ OP₁ y κ -OP₂. La interacción de los receptores opioides sigma con la ketamina podría ser una teoría interesante para explicar las reacciones disfóricas durante la recuperación anestésica. La interacción con los receptores μ , que ya no se consideran receptores opioides, podría explicar las reacciones disfóricas en la inducción.⁸

La ketamina afecta tanto a los receptores nicotínicos como a los muscarínicos, y en concentraciones clínicas inhibe la liberación de acetilcolina mediada por los receptores NMDA. El efecto inhibitorio postsináptico de la ketamina sobre los receptores nicotínicos en el músculo esquelético no es clínicamente notable, debido a que la ketamina aumenta el tono muscular por un mecanismo central. No obstante, la afinidad global por los receptores muscarínicos es de 10 a 20 veces menor que por el receptor NMDA. Los efectos colaterales pueden

estar parcialmente relacionados con la inhibición de la transmisión colinérgica.⁷

Receptores NMDA

Existen dos tipos de receptores de glutamato: los ionotrópicos y los metabotrópicos. El receptor NMDA es uno de los tres subtipos funcionales de receptores de glutamato ionotrópicos (los otros son AMPA y kiano).⁷ La unión simultánea de los agonistas glutamato y glicina es necesaria para la activación del NMDA. El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más abundante en el SNC. El canal es permeable al Ca y en menor grado al Na y el K. Éste es inhibido por el Mg de forma dependiente de voltaje. El receptor NMDA está, entre otras funciones, involucrado en el llamado “fenómeno de *wind-up*”, el cual desempeña un papel preponderante en el desarrollo del dolor crónico.

Estudios electrofisiológicos sugieren que el receptor NMDA se asocia de preferencia a vías espinales polisinápticas, mientras que los impulsos de entrada monosinápticos utilizan receptores no NMDA, quizá receptores AMPA. Por último, las características del *wind-up* dependiente de frecuencia remedan las del receptor NMDA dependiente de unión y voltaje; de hecho, el *wind-up* puede ser atenuado o suprimido, tanto *in vitro* como *in vivo*, por antagonistas competitivos y no competitivos del receptor NMDA. Así, el receptor NMDA puede amplificar, potenciar y prolongar un bombardeo de impulsos nociceptivos y contribuir de esta manera a prolongar estados nociceptivos y servir de base a la sensibilización central.²⁷

ISÓMEROS ÓPTICOS

La ketamina de uso corriente está compuesta por una mezcla racémica de los enantiómeros R(-) y S(+). La S(+) es cuatro veces más potente que el enantiómero R(-) y posee ventajas clínicas significativas, tiene mayor eficacia y menor número de efectos adversos que la mezcla racémica. Se han reportado diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en las propiedades de ambos. La S(+) ketamina representa el enantiómero levógiro de la ketamina racémica. El S(+) enantiómero se une al receptor NMDA con mayor avidéz que el R(-) enantiómero, produciendo un efecto hipnótico más potente. Posee un mayor índice terapéutico comparado

con la mezcla racémica o el R(-) enantiómero en dosis hipnóticas equipotentes.²⁸

El carbono 2 de la ketamina (2-(oclorofenil)-2-metilamino ciclohexanona) es un centro quirál en el anillo de la ciclohexanona. Estos enantiómeros reaccionan en forma disímil en la potencia anestésica dada por la respuesta electroencefalográfica, en los efectos de recaptación de las catecolaminas (efecto cocaínico) y posiblemente en la incidencia de las reacciones que se producen al emerger de la anestesia. Las diferencias en los efectos analgésicos e hipnóticos entre los dos isómeros parecen deberse más a factores farmacodinámicos que a farmacocinéticos.

Se considera que el isómero R(-) ketamina antagoniza parcialmente al isómero S(+) ketamina en la mezcla racémica y que se podría reducir a 50% de la dosis empleando sólo el isómero S(+) ketamina. Sin embargo, a pesar de reducir la dosis a la mitad, el isómero S(+) ketamina es igual que la mezcla racémica en cuanto a respuesta hemodinámica y hormonal.⁸

Con la S(+) ketamina la dosis puede ser reducida en aproximadamente 70%,⁴ y se ha probado que los requerimientos de opioides para analgesia posoperatoria son menores que con la mezcla racémica incluso en cirugía cardiovascular. También el deterioro de la función cognoscitiva es menor con la S(+) ketamina.²⁹

VÍAS Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

La ketamina por vía oral comienza a actuar unos 30 min después de su ingestión y alcanza un nivel sérico menor que con la vía IM. Los niveles de norketamina fueron más altos en quienes recibieron ketamina oral. La ketamina oral en dosis de entre 3 y 10 mg/kg⁻¹ tarda de 20 a 40 min en producir un efecto sedante, además tiene una importante depuración presistémica. La dosis de 10 mg/kg VO ha sido utilizada en niños en forma satisfactoria para infiltrar y suturar heridas sin que se produzcan efectos adversos cardiorrespiratorios.⁸

La S(+) ketamina no resultó útil por esta vía sobre la percepción de la distensión gástrica.³⁰

Vía nasal

Se ha señalado que la ketamina 6 mg/kg por vía nasal es una medicación preanestésica muy favorable, ya que su

tiempo de recuperación no es prolongado y no se observaron excesivas secreciones de las vías aéreas.⁸

La S(+) ketamina 2 mg/kg resultó en un amplio rango de concentraciones plasmáticas y tiempos de absorción. Por esta vía es probable una rápida y alta absorción.³¹

Vía rectal

La ketamina por vía rectal se ha administrado en dosis de 10 mg/kg y la pérdida de conciencia se produjo en 9 min, con un pico plasmático a los 25 min. Hay estudios farmacocinéticos que demuestran una baja biodisponibilidad, del orden de 10 a 25%, junto con una mayor concentración de los metabolitos que del fármaco madre, así que se debería administrar una sola dosis inicial de ketamina vía oral o rectal para evitar una dosis total alta y una duración prolongada de sus efectos.⁸

Vía subcutánea

Se ha utilizado esta vía en pacientes enfermos de cáncer en dosis de 150 mg/día llegando hasta 400 mg/día con buenos resultados, independientemente del progreso de la enfermedad.⁸

Vía intramuscular

La ketamina es rápidamente absorbida desde el sitio de la inyección intramuscular, lo que destaca que es una vía clínicamente útil. La efectividad de la dosis por vía IM se demora de dos a cinco veces más que la dosis IV, así que la dosis inicial de ketamina administrada IM debe oscilar entre 5 y 10 mg/kg para anestesia y entre 1 y 5 mg/kg para analgesia. El fármaco debe ser inyectado profundamente dentro del músculo deltoides, los glúteos o los vastos laterales. La anestesia se establece dentro de los 2 a 3 min y dura entre 12 y 25 min.

Cuando el efecto comienza a menguar, una inyección intramuscular intraoperatoria o en procedimientos molestos no quirúrgicos de 2.5 a 5 mg/kg prolonga el efecto adicional por 15 a 20 min. Dosis menores de ketamina (0.44 mg/kg) pueden ser usadas para producir analgesia sin pérdida de la conciencia. Esta dosis analgésica de ketamina puede ser de utilidad en procedimientos molestos, con o sin opioides suplementarios, en pacientes de alto riesgo y reserva cardiorrespiratoria limítrofe. Por razones que se desconocen, las reacciones psíquicas de estas dosis subdisociativas de ketamina son predomi-

nantemente placenteras y los fenómenos de agitación son virtualmente nulos.⁸

Vía intravenosa

La ketamina puede ser administrada ya sea en bolo o en infusión continua. No cabe la menor duda de que el uso preponderante de la ketamina en la anestesia moderna es más como analgésico que como productor de hipnosis. Cuando se la administra en infusión continua para analgesia los consumos del fármaco son extremadamente pequeños y, aunque puede considerarse una forma engorrosa de administración (a menos que se cuente con sistemas de perfusión desarrollados), la práctica desaparición de los efectos indeseables compensa ese inconveniente.

No se recomienda la dosis fraccionada por razones farmacocinéticas obvias (altas y bajas para mantener la concentración plasmática, Cp). Cuando la ketamina se administra en bolo la dosis más difundida para la inducción de la anestesia es de 1 a 2.5 mg/kg y para la analgesia es de 0.2 a 1 mg/kg, teniendo en cuenta usar el peso magro cuando el índice de masa corporal sea mayor de 30.

La ketamina ha demostrado ser muy útil como base analgésica de la anestesia total intravenosa asociada al midazolam, al propofol o a ambos.

La ketamina para infusión como base analgésica se emplea a ritmos de 0.3 a 0.5 mg/kg/h; después de 2 h de infusión puede ser disminuida a 0.2 mg/kg/h hasta aproximadamente 30 min antes del fin de la cirugía, produciéndose un despertar en el que el paciente obedece órdenes pero su lucidez no es tan manifiesta. Estos mismos ritmos de infusión pueden ser disminuidos cuando a la anestesia general se asocia la peridural, como en el caso de cirugía torácica o abdominal no endoscópica.

Una infusión de ketamina 0.5 mg/kg/h alcanza una Cp de 0.125 µ/mL después de 10 min de administración (simulación Rugloop, modelo farmacocinético de Domino para humanos), por lo que es necesaria una dosis de carga similar para alcanzar rápidamente el mencionado nivel plasmático, cuyo ascenso ulterior no se produce sino hasta cerca de la cuarta hora de infusión. También el modo TCI (*target control infusion*) ha sido usado para la ketamina, pero son pocos los dispositivos que tienen desarrollado este sistema para este fármaco.

Vía raquídea (peridural y subaracnoidea)

A pesar de la controversia acerca de la relación riesgo-beneficio del uso neuroaxial de la ketamina en huma-

nos, varios factores pueden ayudar a alcanzar un punto de partida práctico al respecto. Primero, la quimiotoxicidad de los preservativos no relacionados con la ketamina se conoce desde hace tiempo. Por lo tanto, por vía neuroaxial sólo deben emplearse preparados libres de preservativos. Segundo, el riesgo de toxicidad espinal se incrementa por lo general después de la exposición amplia al fármaco. Sin embargo, estudios dosis-respuesta en cerdos no revelaron neurotoxicidad después del uso prolongado de ketamina libre de preservativo por vía epidural, y en pacientes con dolor por cáncer terminal no hubo signos de toxicidad después de repetidas dosis subanestésicas de ketamina libre de preservativo. Tercero, se necesita actividad fisiológica de los receptores NMDA para la sobrevivencia celular y la función celular, y los datos en roedores sugieren consecuencias peligrosas del bloqueo profundo del receptor NMDA. Ocurrió muerte programada en neuronas del encéfalo inmaduro de ratas y hubo desarrollo de vacuolización selectiva en la corteza del cíngulo y retrosplenial de ratas adultas luego de dosis altas de ketamina. Es importante saber que la coadministración de un agonista del ácido gammaaminobutírico previene estos efectos. En este momento se piensa que la falta de datos detallados sobre toxicidad en pacientes no cancerosos sólo permite el uso de ketamina libre de preservativo por vía epidural en dosis pequeñas y subanestésicas en el marco de los ensayos clínicos.⁴

Parece improbable que la ketamina extradural produzca analgesia vía ocupación de receptores opioides en la médula espinal y es probable que una dosis de ketamina extradural efectiva produzca no sólo efecto espinal, sino también efectos sistémicos, los que podrían incluir anestesia general.⁸

APLICACIONES CLÍNICAS

Analgesia preventiva

El concepto de analgesia preventiva sugiere que la administración de opioides o anestésicos locales antes de la cirugía pudiera reducir la descarga inducida por el daño de las fibras C asociadas a la incisión y, por intermedio suyo, la intensidad del dolor posoperatorio. Esta definición de analgesia preventiva no incluye el imperativo de comparar intervenciones preoperatorias con intervenciones posoperatorias, por lo que resulta una definición restringida.¹³

El término analgesia preventiva fue introducido para enfatizar el hecho de que la sensibilización central es inducida por aferencia nociva preoperatoria y posoperatoria y se ha usado para describir la reducción de la intensidad del dolor posoperatorio, el uso de analgésicos o ambos, más allá de la duración de la acción clínica del fármaco preventivo en cuestión.¹³

Base analgésica de la anestesia intravenosa

¿Puede la anestesia general ser completamente explicada sólo por efectos sobre el receptor GABA_A?

- No todos los agentes que son potentes agonistas GABA_A son efectivos como anestésicos generales.
- Benzodiazepinas: logran un estado anestesia general-símil en dosis extremadamente más altas que las requeridas para activar el receptor GABA_A.
- Un número importante de anestésicos generales muy eficientes prácticamente no ejercen un efecto discernible sobre la transmisión gabaérgica. Ketamina, xenón.
- La administración de muscimol, un potente agonista GABA_A, no induce anestesia general; de la misma manera, la anestesia general no puede ser revertida con la administración de un antagonista GABA_A, como la bicuculina.

El uso de la ketamina asociada a propofol, midazolam o a ambos, así como también a otros agentes de inducción o mantenimiento, ha sido ampliamente documentado.³²⁻³⁶

El fundamento de esta práctica lo da la cada vez más fuerte evidencia de la participación de los receptores NMDA en el dolor posoperatorio, cuya profilaxis se ha demostrado que es superior a su tratamiento. Por otra parte, la ketamina usada desde el mismo comienzo de la anestesia disminuye considerablemente los requerimientos de opioides, e incluso éstos podrían no ser necesarios en intervenciones quirúrgicas donde no haya invasión de cavidades. En el contexto de la TIVA esto prácticamente elimina la aparición de náuseas y vómitos en el posoperatorio, evitar lo cual es también misión del anestesiólogo.

En experiencia del autor se usa la ketamina como base analgésica asociada al propofol o al propofol/midazolam en lo que se conoce como coinducción y co-mantenimiento^{37,38} de la forma siguiente:

Anestesia con P/K técnica

- Medicación preanestésica con midazolam 0.1 mg/kg (por lo general entre 3 y 5 mg).
- Propofol modo TCI o mg/kg/h (usando peso magro).
- Ketamina 0.2 a 0.5 mg/kg/h (se puede usar un bolo de 0.2 a 0.3 mg/kg o comenzar de 10 a 15 min antes).
- Para cirugía esplácnica o torácica no endoscópica se asocia a un opioide o a bloqueo peridural.
- Atropina cuando se coloca la máscara laríngea.

Anestesia basada en coinducción y comantenimiento

- Premedicación: midazolam 2 a 3 mg.
- Inducción:
 - Ketamina 0.3 mg/kg/h y simultáneamente midazolam 0.07 mg/kg/h.
 - Midazolam bolo 0.1 mg/kg + ketamina bolo 0.2 mg/kg.
- 5 minutos después:
 - Propofol (TCI) 1 a 1.5 µg/mL.
 - Rocuronio 0.6 mg/kg.
- Mantenimiento:
 - MDZ y KTM a igual ritmo hasta 30 min antes del cierre.

La ketamina también puede ser usada (y de hecho es la forma más predecible para su uso) en modo TCI manteniendo las concentraciones plasmáticas entre 0.15 y 0.3 µ/mL para la ketamina y entre 0.037 y 0.075 µ/mL para el propofol TCI variable según la profundidad de la anestesia (BIS o NERVUS)

De acuerdo con la experiencia del autor, el comportamiento general del curso de la anestesia según esta técnica presenta:

1. Menor incidencia de hipotensión durante la inducción.
2. Ausencia de náuseas y vómitos posoperatorios.
3. Recuperación de la lucidez de la conciencia más gradualmente pero no más tardíamente que con otras técnicas.
4. Menor uso de analgesia posoperatoria sistémica.
5. Ausencia de alucinaciones posoperatorias (sólo en casos de drogadicción).

También comportamientos similares han sido reportados en la literatura.³⁹ De cualquier manera, se aconseja considerar, en especial en los pacientes con obesidad

mórbida, historia de problemas psicológicos, uso de drogas que afecten al SNC, adicciones, dolor crónico, embarazo, convulsiones, PIC aumentada y trastornos psiquiátricos y renales.

Dolor agudo posoperatorio

A consecuencia del trauma quirúrgico se produce una alteración neuronal tanto periférica como central cuya base fisiopatológica es la avalancha de estimulación nociceptiva aferente. El fenómeno de *wind-up* y otros cambios neurofisiológicos hacen que el trauma quirúrgico sea responsable de la neuroplasticidad a nivel medular.

Durante la anestesia general la médula espinal es “anestesiada” en forma insuficiente, lo que permite el ingreso aferente nociceptivo masivo desde el sitio de la cirugía. En este particular la anestesia regional tiene un papel fundamental al no recibir la médula los mencionados estímulos nociceptivos.

Las dosis subanestésicas de ketamina añadidas como coadyuvante de la anestesia general reducen el dolor posoperatorio y el requerimiento de opioides. Resultados contrarios pueden deberse a que:

- a. El efecto benéfico de la ketamina puede ser enmascarado por dosis muy pequeñas (< 0.15 mg/kg) en contraposición al trasfondo multimodal o la analgesia epidural.
- b. La programación de las dosis puede ser inadecuada. Por lo tanto, una dosis única de un fármaco de corta duración como la ketamina, ya sea antes o después de la incisión, no brindará analgesia que llegue hasta el periodo posoperatorio.⁴⁰

Para prevenir el dolor patológico la ketamina tiene que ser administrada al menos durante la intervención y probablemente por cierto tiempo en la fase posoperatoria, en un intento por reducir la sensibilización de las vías periférica y central del dolor.⁴

El concepto de que la prevención del dolor requiere un uso del fármaco repetido o continuo intraoperatorio para contrarrestar la estimulación nociva espinal o periférica parece ser tan válido para la anestesia regional como para la anestesia general.⁴

En relación al dolor posoperatorio, la ketamina sin duda tiene un gran papel en la prevención de lo que se ha dado en llamar activación del sistema pronociceptivo relacionado con opioides y tolerancia a los opioides. Se ha reportado el desarrollo de tolerancia rápida e hiperanalgesia tardía secundaria al uso intraoperatorio y posope-

ratorio de opioides en el paciente quirúrgico. Aunque el mecanismo que le permite a la ketamina ser un analgésico y ahorrador de opioides después de la exposición a los mismos sigue siendo muy poco comprendido, dos conceptos emergentes pueden ser importantes:

1. A nivel de las sinapsis neuronales, proteínas estructurales tales como la proteína postsináptica de densidad 95 (PSD-95) y la proteína postsináptica de densidad 93 (PSD-93) se conectan con receptores NMDA al citoesqueleto y a los sistemas llave de señalización, como la sintetasa de NO neuronal.
2. En la sensibilización o desarrollo de tolerancia, la proteincinasa activada y las cascadas de tirosincinasa facilitan la asociación de las moléculas de las llaves de señalización con las proteínas PSD y los receptores NMDA. Esto activa la proteincinasa, llevando a una fosforilación del receptor NMDA y a la regulación hacia arriba. La intensificación del flujo de señalización hacia abajo potencia la función del NMDA y así la sensación del dolor.

Estudios en ratas con isquemia cerebral indican que la ketamina disminuye los aumentos en interacción disparados por el daño entre el NMDA, las PSD-95 y las proteincinasas. Esto reduce la neurotoxicidad relacionada con el óxido nítrico y finalmente el daño encefálico. De esta manera, la disminución inducida por la ketamina de la desfavorable interacción PSD-proteincinasa-sistema de señalización del dolor puede representar un mecanismo común de base para la reducción de la sensibilización al dolor y el fenómeno de tolerancia a los opioides.⁴¹

Dolor neuropático/síndrome doloroso regional complejo

El fenómeno de *wind-up* y la sensibilización central son los procesos neurológicos clave que parecen estar involucrados en la inducción y el mantenimiento del SDRC/dolor neuropático.

Son muchas las razones de una previa falta de eficacia duradera de los antagonistas NMDA en estudios de dolor crónico en humanos. Los síndromes dolorosos humanos son, desde el punto de vista mecánico, más complejos que los modelos animales. La multiplicidad del fenómeno doloroso neuropático imposibilita la identificación de una muestra homogénea de pacientes y la aplicación de una metodología estandarizada de en-

sayo de un fármaco en la práctica clínica. Todo esto se complica ulteriormente por la falta de un antagonista NMDA que dé una buena medida de eficacia, tolerabilidad y seguridad clínica. Por su potencialidad de desarrollar efectos secundarios colaterales a nivel del SNC, la ketamina ha sido limitada a la práctica de la anestesiología. En la medicina del dolor, dosis bajas de ketamina en bolo han dado analgesia insignificante (en duración) en estados de dolor crónico. Asimismo, se han ensayado varios regímenes de infusión que pudieran mostrar un benéfico efecto analgésico duradero. Es posible que estos esquemas con ketamina requieran mayor individualización de las dosis en cuanto a ritmos de infusión y duración de la administración del fármaco. Por otra parte, la terapia de desensibilización puede requerir ciclos repetitivos, en algunos casos que inicialmente responden con alivio significativo, para mantener el efecto deseado, sobre todo si el sitio inicial o la fuente del daño o irritación está a cierto nivel aún activo y es capaz de mantener o reiniciar el cuadro inicial de SDRC.³

Comoquiera que las dosis recomendadas en estos casos oscilan entre 5 y 50 mg/h durante 24 a 72 h, estos ciclos de tratamiento requieren hospitalización y la posibilidad de ingreso en una UCI o en una unidad de cuidados posoperatorios.

Dolor por cáncer

La ketamina en el dolor por cáncer ha tenido los mismos resultados y opciones terapéuticas que en otro tipo de dolor crónico.

Neuroanestesia

Históricamente la ketamina ha sido contraindicada en pacientes con riesgo de elevación de la PIC. Sin embargo, reportes acerca de su acción neuroprotectora han llevado a la reevaluación de este asunto. En particular, el autor es del criterio de que las dosis bajas y la administración en infusión continua han hecho desaparecer defectos y aparecer virtudes con las cuales originalmente no se contaba.

Se ha demostrado que ni a 1.5, ni a 3 ni a 5 mg/kg EV la ketamina aumenta la PIC en pacientes con trauma cefálico en el curso de la ventilación controlada y la sedación con propofol; en cambio, la PIC ha disminuido después de la administración de la misma.⁷ Un aspecto particular de la neuroanestesia y el neurointensivismo es la neuroprotección. La hipoxia y la isquemia inician una cascada fisiopatológica que lleva a destrucción y muerte

neuronal. La neuroprotección está íntimamente relacionada con la teoría de los receptores:⁴²

- El glutamato aminoácido excitatorio tiene un rol importante en daño neuronal hipóxico.
- La glicina facilita la acción del glutamato en receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA).
- Los niveles de glutamato extracelular aumentan durante la hipoxia.
- El exceso de glutamato daña a las neuronas mediante una cascada de eventos mediados por estimulación de receptores NMDA.
- Se produce activación de proteasas intracelulares dependientes de Ca^{+} .
- Hay producción de radicales libres.
- Etapa inicial de excitotoxicidad: excitación de receptores NMDA por glutamato.
- Antagonistas de receptores de NMDA: protegen de daño isquémico neuronal.

El papel de la ketamina en la neuroprotección obedecería a un mecanismo de bloqueo no competitivo de receptores. Ésta puede bloquear canales K-ATP sensibles en células aisladas.⁴³

Analgesia obstétrica

Los beneficios cardiovasculares y respiratorios no pueden ser aprovechados en el caso de la paciente obstétrica, por su farmacodinamia y farmacocinética. El incremento del tono uterino puede amenazar con una rotura del mismo y la elevación de la presión arterial complica su empleo en pacientes con tendencia a la hipertensión, lo que puede ser frecuente en este tipo de paciente. No existen reportes en la literatura de variantes modernas de administración de ketamina en pacientes obstétricas que pudieran eventualmente avalar su uso.

Analgesedación en la unidad de cuidados intensivos

La selección de hipnóticos y analgésicos para pacientes en UCI varía ampliamente y la ketamina ha sido en particular poco usada.⁴⁴ El autor piensa que el renacimiento de la ketamina pronto accederá de manera permanente al escenario de los cuidados intensivos. En sus cuidados intensivos posoperatorios emplea el siguiente esquema (teniendo en cuenta que la ketamina es la base analgésica de la anestesia general):

- Ketamina 0.10 a 0.15 mg/kg/h.
- Dipirona Mg 4 g en infusión para 12 h.
- Si EVA > 5, tramadol 50 mg/sc/8 h.
- Monitoreo de la actividad cerebral y ketamina.

Es importante señalar que los valores de índice bispectral (BIS) pueden elevarse por la administración de ketamina, mientras que los potenciales evocados auditivos pueden permanecer invariables.^{45,46} En experiencia del autor, el monitoreo de la hipnosis en la anestesia con ketamina ocurre cuando:

- La ketamina revierte los valores de BIS observados cuando se usa propofol solo (suele durar pocos minutos).
- La ketamina bloquea la elevación del BIS al estímulo nocivo durante la hipnosis con propofol.
- La ketamina disminuye las bandas alfa y beta como máximo de 5 a 10%, por lo que la envolvente es un parámetro superior a las bandas relativas cuando éstas se usan.

GABAPENTINA

Introducción

Introducida en 1994, la gabapentina es un fármaco anti-convulsivante, en particular para las convulsiones parciales, y que tiene propiedades antinociceptivas y antihiperalgésicas. Tiene un papel bien establecido en el tratamiento del dolor crónico. Es sobre todo efectiva en el dolor neuropático, en la neuropatía diabética, en la neuralgia posherpética y en el síndrome de dolor regional complejo.^{47,48}

A pesar de su similitud estructural con el GABA, la gabapentina no se une a este receptor sino a la subunidad $\alpha-2-\delta$ de los canales iónicos dependientes de voltaje del calcio, dando lugar a una inhibición postsináptica de la entrada de calcio y reduciendo así la liberación de neurotransmisores excitatorios presinápticos; de esta forma bloquea el desarrollo de la hiperalgesia y la sensibilización central. Por otra parte, las revisiones sistemáticas han demostrado que el uso preoperatorio de la gabapentina es útil en el tratamiento del dolor posoperatorio. El papel de ciertos cambios neuronales comunes tanto al dolor neuropático como al posoperatorio puede explicar estas observaciones.^{49,50}

Varios estudios en animales han investigado el efecto de la gabapentina sobre los signos del dolor neuropá-

tico, tales como la hiperalgesia y la alodinia. Los resultados de estos estudios concuerdan de forma general con las observaciones clínicas. Más recientemente, estudios en modelos de dolor agudo en animales indicaron que la gabapentina desempeña un papel en la mejoría del dolor ocasionado por el daño incisional y la artritis, lo que implica una ampliación en su uso para tratar una mayor variedad de formas del dolor. Es una experiencia común que la gabapentina está siendo prescrita por algólogos, neurólogos, especialistas en cuidados primarios y otros médicos para casos de dolor cuyo origen se sospecha que no es nociceptivo.⁵¹

La sensibilización de las neuronas del asta dorsal, aunque reversible en la mayoría de los pacientes quirúrgicos, puede ser un mecanismo importante del dolor durante los primeros días o semanas después de la cirugía. En la situación posoperatoria se espera que tales alteraciones se incrementen en el dolor asociado al movimiento y que generen hiperalgesia en los bordes de la herida quirúrgica.

Los fármacos antihiperalgésicos son atractivos como analgésicos posoperatorios debido a que brindan la esperanza de bloquear el “dolor patológico”, mientras que dejan intacto el “dolor fisiológico” (con su función protectora). Por consiguiente, hay bases para el uso de fármacos antihiperalgésicos como la gabapentina en el dolor posoperatorio.

De interés adicional en el entorno posoperatorio es el hallazgo de que las acciones analgésicas de la gabapentina son diferentes de las de los opioides. La acción antihiperalgésica de la gabapentina no parece ser dependiente de la activación de los receptores opioides y no es alterada por el antagonista opioide naloxona. La gabapentina no reduce la motilidad intestinal en ratas, lo que es el efecto colateral mayor de los opioides en el periodo posoperatorio.

La impresión clínica de que la gabapentina tiene pocos efectos secundarios forma parte del fundamento racional para iniciar la terapéutica con este fármaco.⁵²

Química

La gabapentina [ácido 1-(aminometil) ciclohexano acético], un análogo estructural del GABA, es una sustancia blanca cristalina, soluble en agua y con sabor amargo, con una estructura que recuerda la del GABA, con un anillo de ciclohexano incorporado (figura 5-2).

Su peso molecular es de 171.24 y a pH fisiológico está altamente cargada, como un *zwitterion* (lleva dos cargas: una positiva y otra negativa) con dos valores de

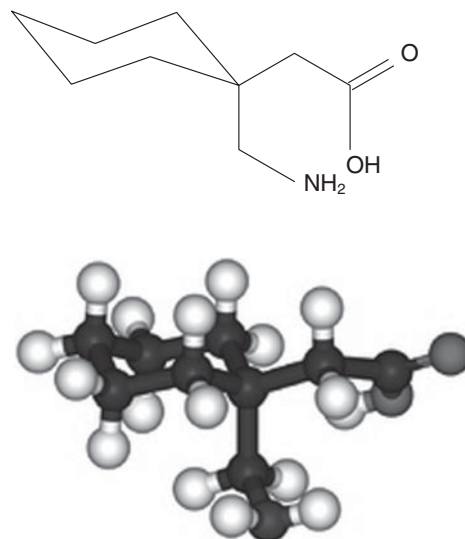


Figura 5-2. Gabapentina.

pK_a : 3.68 y 10.70 a 25 °C. Se puede identificar en plasma y en orina usando cromatografía gaseosa y cromatografía líquida de alto rendimiento. Aunque es estable a temperatura ambiente, ocurre la formación de una pequeña cantidad de lactam en solución acuosa, la cual es minimizada a pH de 6.0.

Estructuralmente la gabapentina es una molécula aminoacídica derivada del GABA integrada en un sistema ciclohexano. Parece que su diseño como fármaco tuvo la intención de convertir la molécula GABA, que de por sí no cruza la barrera hematoencefálica, en un anillo de ciclohexano de tal forma que penetrara dicha barrera manteniendo aún las propiedades inhibitorias del GABA.

La gabapentina cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y es distribuida al interior de la mayor parte de las áreas de sustancia gris en el sistema nervioso central en humanos. Las concentraciones más altas de gabapentina se encuentran en las capas superficiales del neocórtex, en las capas dendríticas del hipocampo y en la capa molecular del cerebelo; las concentraciones más bajas están en la sustancia blanca del encéfalo. Estudios de modelos moleculares asistidos por computadora indican que hay una similitud estructural entre la gabapentina y la L-leucina. Así, la similitud estructural entre la gabapentina y otros aminoácidos explicaría, al menos en parte, su interacción con el metabolismo de los aminoácidos en el cerebro.

Su actividad anticonvulsivante es múltiple y se supone que está relacionada con su capacidad para incrementar la concentración, posiblemente la síntesis del

GABA en el cerebro, mediante la potenciación de la acción de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico que sintetiza el GABA:

- a. Disminuye el contenido en glutamato tras activar una enzima que lo cataboliza, la succinil–semialdehído–deshidrogenasa.
- b. Reduce las corrientes de Ca^{2+} tras acoplarse a un receptor específico (subunidad $\alpha\text{-2-}\gamma$) en el canal del calcio dependiente de voltaje.
- c. Frena las descargas en los canales del Na^+ dependientes de voltaje.
- d. Incrementa la neurotransmisión serotoninérgica.⁴⁷

Farmacocinética

La gabapentina, disponible sólo en preparaciones orales, es absorbida en el intestino delgado por una combinación de difusión y transporte facilitado. Su transporte desde el intestino es facilitado por un receptor, aún no identificado, ligado a un mecanismo de transporte de L–aminoácido saturable. Como ese mecanismo de transporte es saturable, la biodisponibilidad de la gabapentina varía de forma inversa a la dosis. La biodisponibilidad de una dosis de 300 mg es de $\sim 60\%$, mientras que la de una de 600 mg es de $\sim 40\%$, y decrece a $\sim 35\%$ en el estadio estacionario con dosis de 1 600 mg tres veces al día. Este mecanismo transportador es también el encargado del paso de la gabapentina a través de la barrera hematoencefálica y de aminoácidos, como L–leucina, L–isoleucina, L–valina y L–fenilalanina en la pared intestinal.

Este hecho implica la necesidad de incrementar la dosis de gabapentina para conseguir el beneficio terapéutico esperado. Por otra parte, esta falta de linealidad y la saturabilidad del transportador evitan la posibilidad de toxicidad añadida ante una ingesta masiva de gabapentina.

La capacidad de saturación del sistema transportador y, por ende, la biodisponibilidad de la gabapentina, presentan amplias variaciones entre los individuos, por lo que la relación entre la cuantía aportada y el nivel plasmático alcanzado no es homogénea. No obstante, las concentraciones medias en general se comportan de modo dependiente de la dosis pero sin llegar a una estabilidad proporcional, posiblemente porque el fármaco se difunde todavía en el intestino de forma pasiva. No se afecta de manera significativa su absorción por la presencia de comida; sin embargo, tomada simultáneamente con antiácidos (hidróxido de aluminio y magne-

sio), se reduce en 20%, por lo que ha de ingerirse 2 h antes. Aumenta 36% con alimentos ricos en aminoácidos (mecanismo de cotransporte proteico intestinal).

Los niveles plasmáticos pico (C_{max}) de gabapentina de 2.7 a 2.99 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ se alcanzan de 3 a 3.2 h después de la ingestión de una dosis única de 300 mg. Como consecuencia de la absorción dependiente de dosis de la gabapentina, la C_{max} aumenta menos que el umbral cuando la dosis es triplicada de 300 a 900 mg.

Su extensa distribución se refleja en un volumen de distribución de ~ 0.6 a $0.8 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$. Las concentraciones en LCR son el 20% de las plasmáticas y se han estimado entre 0.09 y 0.14 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. Las concentraciones en tejido cerebral son $\sim 80\%$ de las del plasma. En ratas se encontró que las concentraciones pancreática y renal fueron de cuatro a ocho veces más altas que en el plasma, respectivamente. La acumulación pancreática del fármaco no ocurre en humanos, ya que este fármaco se encuentra en un estado altamente ionizado a pH fisiológico y las concentraciones en el tejido adiposo son bajas.

El intervalo terapéutico no se ha definido con exactitud, pero se acepta entre 2 y 20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; se han tolerado niveles de hasta 64 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. Así pues, posee una amplia ventana terapéutica.

Esta característica justifica el sondeo de dosis altas en aquellos casos que no se controlan con las habituales, con el límite, claro está, de la posible aparición de efectos secundarios.

Es altamente improbable que un contenido superior a 20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ mejore los resultados, aunque hay pocos datos que relacionen con claridad la concentración en suero y la eficacia.

En el humano la gabapentina no es metabolizada y de 80 a 90% es eliminada de forma inalterada por la orina y el resto por las heces. Sufre una eliminación cinética de primer orden y, por consiguiente, el trastorno renal va a disminuir la eliminación de forma lineal con una buena correlación con el aclaramiento de creatinina. La vida media de eliminación de la gabapentina está entre 4.8 y 8.7 h, lo que obliga a administrarla tres veces al día para mantener un nivel eficaz, aunque la amplia variabilidad interpersonal en la biodisponibilidad hace que el intervalo oscile entre 4 y 22 h. En consecuencia, aquellos casos en los que se prolongue su vida media requerirán más tiempo para alcanzar un nivel estable, pero obtendrán una excelente respuesta terapéutica con dos tomas al día.

Es extraída por hemodiálisis, por lo que los pacientes con fallo renal deben recibir la dosis de gabapentina después de cada tratamiento. A diferencia de otros fármacos anticonvulsivantes, este no induce ni inhibe las enzimas microsomales hepáticas.

Debido a que existe un periodo intermedio entre la administración del fármaco y el pico de protección anti-convulsiva, y como los niveles en LCR decaen sin reducción alguna de la eficacia del fármaco durante la terapia prolongada con gabapentina, los niveles intracelulares del fármaco son con toda probabilidad importantes clínicamente. Igual de importantes son la captación de gabapentina por las neuronas, el acceso lento al sitio o sitios de unión, la modificación intracelular de la molécula del fármaco o su sitio diana. También es una opción para la acción de la gabapentina la participación de un sistema celular no neuronal (p. ej., glías). Debido a que la gabapentina es captada por las neuronas, es probable también que sea captada por las glías y que el fármaco altere el metabolismo de éstas. Como consecuencia, los neurotransmisores retrógrados (p. ej., óxido nítrico o los hidrogeniones) pueden ser liberados y por lo tanto afectar la cinética del canal de Na⁺. Algo similar o el mismo sistema puede estar involucrado en el transporte del fármaco a través de la pared intestinal hacia el torrente sanguíneo.

No se han hecho aún recomendaciones sobre el rango terapéutico de las concentraciones plasmáticas de la gabapentina para el tratamiento de los diferentes tipos de dolor. El incremento en los efectos adversos colaterales como resultado del escalonamiento de las dosis en la terapia anticonvulsiva de la gabapentina podría servir como guía para el diseño de un rango de dosis para el tratamiento analgésico. Basados en datos de varios ensayos clínicos de la gabapentina como anticonvulsivante, podría suponerse que de 300 a 600 mg tres veces al día no excederían el nivel de saturación de los sitios de unión del fármaco, que es el sistema neutral transportador L-aminoacídico, y podría considerarse como la dosis inicial recomendada para pacientes con dolor crónico de varias causas.^{47,48}

Mecanismo de acción

La gabapentina es un análogo estructural del GABA que atraviesa con rapidez la barrera hematoencefálica cuando se administra sistémicamente. La gabapentina, sin embargo, no se une al receptor GABA; aunque puede influir sobre la síntesis y liberación del GABA, no afecta la captación ni el metabolismo del GABA endógeno. Es muy importante el hecho de que el efecto antialodínico de la gabapentina no sea afectado por los antagonistas del receptor GABA. Es así poco probable que el efecto antialodínico de la gabapentina (como se muestra en estudios animales) sea causado por aumento de la influencia inhibitoria (GABA) por vía de su interacción

directa con el receptor GABA o por su efecto indirecto al incrementar el GABA endógeno.

La gabapentina no interactúa directamente con los receptores NMDA ni GABA. Aunque modula la síntesis del GABA, es poco probable que pueda atribuírsele esta acción, ya que el bloqueo del receptor GABA no cambia el efecto antialodínico de la gabapentina. Se ha propuesto un mecanismo de activación anormal del canal de sodio, pero los datos son aún controversiales. Se ha descrito un sitio específico de unión (la subunidad α -2- δ del canal de calcio dependiente de voltaje) para la gabapentina. No obstante, aún no se ha establecido una relación causal entre este sitio de unión y el alivio del dolor. Los estudios en animales muestran la misma similitud en la reducción de la hiperalgesia entre la gabapentina y los antagonistas del receptor NMDA. Tales resultados paralelos sugerirían que la subunidad α -2- δ del canal de calcio dependiente de voltaje sería crítico desde el punto de vista del mecanismo, tal como el receptor NMDA para el desarrollo y mantenimiento de la hiperalgesia. En realidad hay poca información disponible para sustentar esta hipótesis.

La gabapentina bloquea la fase tónica de la nocicepción inducida por la formalina y ejerce un potente efecto inhibitorio en los modelos de dolor neuropático de la hiperalgesia mecánica y la alodinia térmica y mecánica.

El modo de acción de la gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático no ha sido bien elucidada en su totalidad. Aunque los primeros estudios indicaron que la gabapentina tenía sólo un efecto central antialodínico, se ha demostrado que inhibe las descargas ectópicas desde los nervios periféricos dañados. Los mecanismos de los efectos antialodínicos de la gabapentina propuestos incluyen:

- a. Efectos sobre el SNC (potencialmente a nivel de la médula espinal o el cerebro) debido a un aumento del influjo inhibitorio de las vías mediadas por el GABA (y reduciendo así los niveles de influjo excitatorio).
- b. Antagonismo de los receptores NMDA.
- c. Antagonismo de los canales de calcio en el SNC.
- d. Inhibición de los nervios periféricos.

De ellos, el antagonismo del receptor NMDA y el bloqueo del canal de calcio son los más sustentados por evidencia. La acción antihiperalgésica vía receptor opioide fue descartada al demostrarse que la tolerancia a la morfina no altera la eficacia de la morfina y que la naloxona no reduce su efecto antihiperalgésico.⁵³

La investigación sobre el sitio de acción periférico de la gabapentina ha producido resultados contradictorios. La administración intratecal de gabapentina bloquea la

hiperalgesia térmica y mecánica sin afectar el flujo simpático de salida o la nocicepción aguda, y esto sugiere un sitio de acción espinal. Se ha demostrado la existencia de un sitio de acción presináptico para la gabapentina en la médula espinal de la rata.

Aunque la gabapentina no se une a los receptores GABA_A ni GABA_B, se ha descrito un aumento de la síntesis y una reducción de la fragmentación del GABA. Parece poco probable que la potenciación de las vías inhibitorias GABAérgicas sea responsable de su efecto antialodínico, ya que el antagonismo de los receptores GABA no reduce su efecto.⁵⁴

El daño hístico inicia una serie de modulaciones reversibles de las vías del dolor tanto periféricas como centrales, las cuales convierten el sistema del modo "fisiológico" al modo "patológico" (clínico) de procesar la información aferente.

En la periferia el daño hístico conlleva una respuesta inflamatoria con sensibilización de los nociceptores, dando lugar a una transducción alterada y a una conducción aumentada de los impulsos nociceptivos hacia el SNC. A su vez, las señales de dolor desde los nociceptores conllevan a la sensibilización secundaria de las neuronas nociceptoras del asta dorsal. Esto es mediado por una disminución de la entrada inhibitoria o por un aumento en la eficacia sináptica o excitabilidad de membrana, disparada por mecanismos de *wind-up*, neuroquinas y del receptor NMDA. De manera subsiguiente se amplificará la actividad de los nociceptores y de las fibras A-beta no nociceptoras, llevando a aumento del dolor, a hiperalgesia y a alodinia.

En algunos pacientes estas modulaciones pueden convertirse en modificaciones irreversibles del sistema nociceptivo central o periférico, lo que podría llevar a dolor neuropático.^{55,56}

Los mecanismos de acción de antihiperalgésicos como la gabapentina difieren de los de los fármacos antinociceptivos tradicionales. Mientras que los últimos reducen la aferencia tanto desde los tejidos intactos como desde los traumatizados, los fármacos antihiperalgésicos no tienen efecto sobre la nocicepción *per se*, sino que reducen la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta dorsal inducidas por el daño hístico. Así, los antihiperalgésicos son efectivos sólo en condiciones donde el daño hístico o la inflamación han inducido la sensibilización de las vías nociceptivas, y se ha sugerido que la gabapentina puede ser un fármaco ideal que actúa selectivamente en los sistemas fisiopatológicos.

Se han propuesto varios mecanismos celulares para explicar el efecto de la gabapentina en el dolor neuropático, los cuales incluyen efectos en el receptor NMDA y otros receptores, en los canales de calcio y sodio, en

las vías monoaminérgicas y en los sistemas opioides y antiopíoides, pero aún no se ha logrado consenso.

El efecto de la gabapentina puede ser examinado de forma diferencial en los signos individuales del dolor neuropático, tales como la alodinia, la hiperalgesia y el dolor espontáneo. Los estudios actuales de laboratorio indican que la gabapentina no afecta el umbral nociceptivo, es efectiva para reducir tanto la alodinia como la hiperalgesia en modelos animales y puede tener un efecto selectivo sobre el proceso nociceptivo, incluyendo la sensibilización central. Entre esos hallazgos, el efecto antialodínico de la gabapentina y la falta de efecto sobre el umbral nociceptivo se corresponden con lo visto en estudios clínicos. No hay datos disponibles en relación al efecto de la gabapentina sobre el dolor espontáneo en modelos animales.⁵⁵⁻⁵⁷

Efectos adversos

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se entiende por efectos adversos aquellas reacciones indeseables producidas por un medicamento administrado en las cantidades establecidas con fines diagnósticos, profilácticos o terapéuticos. Suelen agruparse en:

Reacciones tipo A

Se relacionan con el mecanismo de acción del fármaco y dependen directamente de la fracción administrada. Son frecuentes y previsibles, no suelen revestir gravedad y aparecen al inicio del tratamiento, se minimizan comenzando con dosis bajas y aumentándolas lentamente y desaparecen con la retirada del medicamento. Pueden ser la expresión de una susceptibilidad individual o consecuencia de administrarlo en exceso.

Reacciones tipo B

También conocidas como idiosincrásicas, dependen de las características farmacológicas del fármaco y de una respuesta biológica singular del sujeto que recibe la sustancia. No guardan relación directa ni exclusiva con la dosis. Alcanzan a un porcentaje reducido de la población y no pueden predecirse. Algunas son graves y ponen en peligro la vida del paciente.

Reacciones tipo C

Aparecen tras un tiempo prolongado, están vinculadas con la cantidad aportada y se relacionan con fenómenos de adaptación del organismo, depleción paulatina de al-

gún producto endógeno o acumulación del producto en un órgano o tejido. Cabe preverlas en ciertos casos.

Reacciones tipo D

Engloban la teratogenicidad y carcinogénesis. En general, son independientes de la cuantía administrada, pero inherentes al huésped.

De acuerdo con esta clasificación:

- **Tipo A.** Es la que habitualmente se encuentra con este fármaco anticonvulsivo y afecta al SN; se destacan mareo, fatiga y somnolencia.
- **Tipo B.** En torno a 10% de los individuos tratados no toleran la dosis en el intervalo terapéutico bajo y desarrollan síntomas como mareo, fatiga, somnolencia, ataxia, nistagmo, etc., lo que sugiere más una reacción idiosincrásica que una dependiente de la dosis. No se ha demostrado citotoxicidad ni hipersensibilidad específica de órganos, salvo en casos anecdóticos. La incidencia de exantema es muy baja y se ha descrito algún caso de síndrome de Stevens–Johnson. Se han publicado casos aislados de disfunción aguda reversible en trasplantado renal, coreoatetosis, ataxia, distonía, anorgasmia, asterixis e incontinencia urinaria.
- **Tipo C.** Se ha comunicado desmineralización ósea en una publicación aislada, al igual que en el resto de los fármacos antiepilépticos.
- **Tipo D.** Ha sido teratogena en roedores. Retrasa la osificación de los huesos largos, el cráneo y las vértebras en dosis superiores a cuatro veces los 3 600 mg/día en humanos, así como hidrouréter en hidronefrosis en ratas. En humanos la experiencia es escasa y se ha informado acerca de una estenosis pilórica y una anencefalia.

Se considera que la gabapentina es mejor tolerada con menos efectos colaterales e interacciones mínimas con otros fármacos.

En el paciente pediátrico se considera un fármaco seguro.^{57,58}

Posología y administración

Epilepsia

La epilepsia normalmente requiere una terapia a largo plazo. El médico determinará la dosis en función de la tolerancia y la eficacia individual. Cuando a juicio del

médico se necesite una reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento o sustituirlo con un medicamento alternativo, se debe hacer de manera gradual a lo largo de una semana como mínimo.

Adultos y adolescentes

En los ensayos clínicos el rango de dosis eficaz fue de 900 a 3 600 mg/día. El tratamiento debe iniciarse titulando la dosis o mediante la administración de 300 mg tres veces al día en el primer día; luego, basándose en la respuesta y la tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede ir incrementándose posteriormente en 300 mg/día cada dos a tres días hasta alcanzar una dosis máxima de 3 600 mg/día. En ciertos pacientes puede resultar adecuado realizar una titulación más lenta de la dosis de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1 800 mg/día es de una semana, para alcanzar 2 400 mg/día es de dos semanas y para los 3 600 mg/día es de tres semanas. Las dosis por encima de los 4 800 mg/día han sido bien toleradas en estudios clínicos abiertos a largo plazo. La dosis diaria total se debe dividir en tres dosis unitarias, no debiendo exceder de 12 h el intervalo de tiempo entre dosis, para prevenir las convulsiones.

Niños de seis años de edad en adelante

La dosis inicial debe ser de 10 a 15 mg/día y la dosis efectiva se alcanza mediante el incremento de la titulación a lo largo de un periodo aproximado de tres días. La dosis efectiva de gabapentina en niños desde los 6 años de edad en adelante es de 25 a 35 mg/kg/día. Dosis por encima de 50 mg/kg/día han sido bien toleradas en un estudio clínico a largo plazo. La dosis diaria total debe dividirse en tres dosis unitarias, no debiendo exceder de 12 h el intervalo máximo de tiempo entre dosis.

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar la terapia con gabapentina. Además, la gabapentina puede usarse en combinación con otros antiepilépticos sin que se produzcan alteraciones de las concentraciones plasmáticas de gabapentina o de las concentraciones séricas de otros antiepilépticos.

Dolor neuropático periférico

Adultos

La terapia se puede iniciar mediante titulación de la dosis. De forma alternativa, la dosis inicial es de 900 mg/día repartida en tres tomas iguales al día. Por lo tanto, basándose en la respuesta y la tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede ir incrementándose después en 300 mg/día cada dos o tres días hasta alcan-

zar una dosis máxima de 3 600 mg/día. En ciertos pacientes puede resultar adecuado realizar una titulación más lenta de la dosis de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1 800 mg/día es de una semana, para alcanzar 2 400 mg/día es de dos semanas y para los 3 600 mg/día es de tres semanas.⁵⁸

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad del tratamiento del dolor neuropático periférico, como la neuropatía diabética y la neuralgia posherpética, en ensayos clínicos de más de cinco meses de duración. En caso de que el paciente necesite tratamiento del dolor neuropático periférico durante más de cinco meses, el médico deberá evaluar su situación clínica y determinar la necesidad de una terapia adicional.

En pacientes con un estado de salud débil (p. ej., con bajo peso corporal, tras un trasplante de órgano, etc.), la dosis se ha de titular más lentamente, incluso mediante el empleo de dosis menores y a mayores intervalos entre los incrementos de dosis.

Los pacientes ancianos (de más de 65 años de edad) pueden necesitar un ajuste de la dosis debido al deterioro de la función renal con la edad. La somnolencia, el edema periférico y la astenia pueden ser más frecuentes en pacientes ancianos.

Dolor perioperatorio

Aunque no hay una recomendación colegiada en la literatura, la mayoría de los ensayos clínicos cuyos resultados han sido satisfactorios en lo que al alivio del dolor posoperatorio agudo se refiere han utilizado una dosis de 1.2 g 1 h antes de la operación, con una dosis igual a la mañana siguiente por dos días.^{59,60}

CLONIDINA

El agonista adrenergico α_2 clonidina tiene una actividad antinociceptiva por vía periférica supraespinal y por mecanismos principalmente de médula espinal que incluyen la activación de receptores adrenergicos post-sinápticos α_2 de las vías noradrenérgicas descendentes.⁶¹

En general, los receptores adrenergicos α_2 se hallan en el núcleo del tracto solitario, área relacionada con el control de la presión arterial. Parte del hipotálamo tiene también elevados niveles de receptores; además, están en la sustancia gelatinosa de Rolando en la médula espinal y en la sustancia gelatinosa del núcleo trigeminal

caudal. Los núcleos periventriculares del tálamo, el *locus coeruleus* y el rafe *pallidus* también tienen niveles elevados de receptores. Otras áreas de gran densidad son las áreas límbicas, como la amígdala, el *septum* y el núcleo *arcuatus*.^{62,63}

Muchos, si no la mayoría, de los efectos α_2 se pueden explicar por su similitud con los receptores opioides μ . Aunque las dos clases de receptores enunciados son ciertamente diferentes, pueden hallarse en las mismas regiones cerebrales y aun dentro de las mismas neuronas y activan el mismo mecanismo celular para la señal de transducción (proteína G asociada a la membrana). Probablemente activen el mismo mecanismo efector celular; un canal de potasio, y como podría predecirse por su mecanismo intracelular común, los agonistas α_2 y los opiáceos tienen cierto grado de tolerancia cruzada. Estos agonistas son analgésicos potentes y la clonidina se ha usado como atenuante de los síntomas asociados con el retiro de los opiáceos. Sin embargo, contrario a ciertos efectos de los opiáceos, los agonistas α_2 causan depresión respiratoria mínima y comparativamente mínima depresión respiratoria hipóxica.

Como regla general, las neuronas noradrenérgicas del sistema nervioso central median reducciones en el tono simpático, presuntamente reacomodando el reflejo barorreceptor. Aunque al principio se consideró que los receptores α_2 eran presinápticos, la activación de un receptor α_2 postsináptico en el sistema nervioso central es, probablemente, el mecanismo predominante por el cual el tono simpático se reduce después de la administración de compuestos como la α -metildopa y la clonidina. Por el contrario, en la médula espinal y en la periferia, las neuronas noradrenérgicas median el incremento de la actividad simpática, probablemente como resultado del aumento en las catecolaminas circulantes.

Por lo tanto, los agonistas α_2 pueden incrementar o disminuir el tono simpático, dependiendo de si predominan las acciones centrales o las periféricas.⁶²

Se ha demostrado que la clonidina puede ser usada en el tratamiento del dolor crónico y ser común como un medicamento de segunda línea en el tratamiento del dolor neuropático, aunque sus efectos secundarios limitan su uso a pesar de que prolonga e intensifica la analgesia quirúrgica y posoperatoria de los anestésicos locales. No es un medicamento que se deba dar solo para el dolor posoperatorio, pues podría provocar una intensa sedación.

Su mejor indicación intratecal o peridural es para el tratamiento del dolor crónico, en particular el neuropático, y no para el dolor somático o visceral. En infusión continua peridural con un rango de dosis entre 30 y 50 mg/h, los efectos colaterales fueron transitorios tolera-

bles y su acción fue más favorable 5% comparándola con la morfina sola, con una diferencia de mejores resultados entre esta última y la clonidina más morfina de más de 50%.

La clonidina por vía epidural tiene varias ventajas potenciales sobre los anestésicos locales y opioides por esta misma vía debido a que evita algunos de los efectos adversos asociados con estos fármacos, tales como bloqueo motor, retención urinaria, depresión respiratoria y prurito.

Además, la clonidina exhibe una acción sinérgica cuando es usada como adyuvante de los anestésicos locales y los opioides, dando lugar a una reducción de los requerimientos de analgésicos posoperatorios. Se ha demostrado que la analgesia posoperatoria por vía epidural (con bupivacaína y fentanilo) es mejorada significativamente por la adición de clonidina.

En estos reportes se registró una reducción de los requerimientos de opioides y registros inferiores de dolor al toser.

Los efectos adversos de la clonidina están relacionados con la dosis. Cuando fueron explorados en voluntarios sanos en una dosis de 700 µg por vía epidural, Eisenach y col. encontraron que la clonidina redujo significativamente el dolor inducido por la inmersión en agua helada, disminuyó los niveles de noradrenalina y

causó cambios hemodinámicos, aunque llevó a sedación intensa que se prolongó hasta 6 h.

La clonidina puede potenciar el efecto depresor del alcohol, los barbitúricos y otros sedantes sobre el sistema nervioso central. Los analgésicos narcóticos pueden potenciar su efecto hipotensor, pero los antidepressivos tricíclicos pueden contrarrestar su efecto hipotensor. Los β-bloqueadores pueden aumentar la respuesta hipertensiva al suprimir el suministro de la clonidina. Además, debido a efectos aditivos como la bradicardia y el bloqueo auriculoventricular, se debe tener precaución con agentes que se sepa que afectan la función del nódulo sinusal o la conducción nodal auriculoventricular (digital, bloqueadores de los canales de Ca y betabloqueadores).

La clonidina puede también deprimir los trastornos de pánico; sin embargo, las dosis elevadas de agonistas α₂ pueden producir respuestas que generen ansiedad a través de la activación no selectiva de los receptores α₁. La ausencia de percepción del dolor producida en ovejas con este medicamento se correlaciona con un incremento en la concentración de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo. Además, el efecto de ausencia de percepción del dolor es facilitado cuando se administra intratecalmente neostigmina, un inhibidor de la colinesterasa.⁶⁴⁻⁶⁶

REFERENCIAS

1. **Domino EF, Chidiff P, Corssen G:** Pharmacologic effects of CI.581, a new dissociative anesthetic in human. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6:279-291.
2. **Corssen G:** Dissociative anesthesia. En: *Intravenous anesthesia and analgesia*. Filadelfia, Lea & Febiger, 1988:99.
3. **Graeme E, Correll BE, Jahangir M et al.:** Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004;5(3):263-275.
4. **Himmelseher S, Durieux M:** Ketamine for perioperative pain management. *Anesth* 2005;102:211-220.
5. **Good P, Tullio F et al.:** Prospective audit of short-term concurrent ketamine, opioid and anti-inflammatory (triple-agent) therapy for episodes of acute or chronic pain. *Intern Med J* 2005;35(1):39-44.
6. **Navarrete Zuazo VM:** Anestesia intravenosa. En: *Anestesiología clínica*. Damují, 2001:133.
7. **Kohrs R, Durieux M:** Ketamine: teaching and old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998;87(5):1186-1193.
8. **Ceraso OL:** Ketamina. *Dynia* 2001;3:11-44.
9. **Vanegas Saavedra A:** *Anestesia intravenosa*. Médica Internacional, 2003:183-186.
10. **Haas DA, Harper DG:** Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesth Prog* 1992;39:61-68.
11. **White PF:** Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses. *Anesth* 1982;56:119-136.
12. **Luginbühl M, Gerber A, Schneider TW et al.:** Modulation of remifentanyl-induced analgesia, hyperalgesia and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg* 2003;96:726-732.
13. **Colin JL, McCartney AS, Katz J:** A qualitative systematic review of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98:1385-1400.
14. **Carranza Corté JL, Matamoros Moreno MS:** Perfiles farmacocinéticos de la ketamina: ¿existe respuesta hemodinámica en el paciente con choque hemorrágico? *Rev Anest Mex* 1998;10(6):191-195.
15. **Hanouz JL, Persehay E, Lan Zhu et al.:** *Anesth Analg* 2004;99:1689-1695.
16. **Botero C, Smith C, Holbrook C et al.:** Total intravenous anesthesia with a propofol-ketamine combination during coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:409-415.
17. **Sakabe T, Nakakimura K:** Effects of anesthetic agents and other drugs on cerebral blood flow, metabolism, and intracranial pressure. En: Cottrell JE, Smith DS (eds.): *Anesthesia and neurosurgery*. 4^a ed. St. Louis, Mosby, 2001:136.
18. **Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N, Charbit M, Violet R et al.:** Safety of sedation with ketamine in severe

- head injury patients. Comparison with sufentanil. *Crit Care Med* 2003;31(3):711–717.
19. **Langsjö JW, Salmi E, Kaisti KK et al.:** Effects of subanesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans. *Anesth* 2004;100:1065–1071.
 20. **Laird SM, Sage M:** Psychosis and ketamine. *Br Med J* 1972; 1:246.
 21. **Barclay A, Houlton PC, Downing JW:** Total intravenous anaesthesia: a technique using flunitrazepam, ketamine, muscle relaxants and controlled ventilation of the lung. *Anaesthesia* 1980;35:287–290.
 22. **Domino E et al.:** *Clin Pharmacol Ther* 1991;36:645–653.
 23. **Absalom AR et al.:** Predictive performance of the Domino, Hijazai and Clements models during low-dose target-controlled ketamine infusions in health volunteers. *Br J Anaesth* 2007;98:615–623.
 24. **Sartori V et al.:** A novel procedure to estimate the interaction parameters between morphine and ketamine. *Anesth* 2005;103:A758.
 25. **Grant S, Nimmo WS, McNicol LR, Clements JA:** Ketamine disposition in children and adults. *Br J Anaesth* 1983; 55:1107–1111.
 26. **Takashi K et al.:** Molecular mechanisms underlying ketamine-mediated inhibition of sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesth* 2005;102: 93–101.
 27. **González JM, Loeb AL, Reichard PS, Irvine S:** Ketamine inhibits glutamate-N-methyl-D-aspartate and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesth* 1995;82:205–213.
 28. **Ceraso OL:** Profilaxis del dolor. *Dynia* 2000;5(1):13–47.
 29. **Fernández EI:** Enantiómeros: S(+) ketamina. *Rev Arg Anest* 2002;60(3):166–173.
 30. **Lahtinen P, Kokki H, Hakala T, Hynynen M:** S(+)-ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004;99:1295–1301.
 31. **Kuiken SD, van den Berg SJ, Tytgat GN, Boeckxstaens GE:** Oral S(+)-ketamine does not change visceral perception in health. *Dig Dis Sci* 2004;49(11–12):1745–1751.
 32. **Weber F, Wulf H, Gruber M, Biallas R:** S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and IV administration in anesthetized children. *Pediatr Anesth* 2004; 14(12):983–988.
 33. **Tomatir E et al.:** Effects of low-dose ketamine before induction on propofol anesthesia for pediatric magnetic resonance imaging. *Paediatr Anaesth* 2004;14(10):845–850.
 34. **Matsuki A et al.:** A clinical study of total intravenous anesthesia by using propofol, fentanyl and ketamine, with special reference to its safety based on 26 079 cases. *Masui* 2002; 51(12):1336–1342.
 35. **Hernández C et al.:** Comparative study of 3 techniques for total intravenous anesthesia: midazolam-ketamine, propofol-ketamine, and propofol-fentanyl. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1999;46:154–158.
 36. **Sakai K, Cho S, Fukusaki M, Shibata O, Sumikawa K:** The effects of propofol with and without ketamine on human cerebral blood flow velocity and CO₂ response. *Anesth Analg* 2000;90:377–382.
 37. **Mortero RF:** The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. *Anesth Analg* 2001;92(6):1465–1469.
 38. **Anderson L, Robb H:** Propofol-midazolam coinduction. *Anaesthesia* 1999;54(6):609.
 39. **Brunner MD, Nel MR, Fernandes R, Thornton C, Newton DE:** Auditory evoked response during propofol anaesthesia after pre-induction with midazolam. *Br J Anaesth* 2002;89(2):325–327.
 40. **Mortero RF et al.:** The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition and pain. *Anesth Analg* 2001;92:1465–1469.
 41. **Dahl V et al.:** Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000;90:1419–1422.
 42. **Hou XY et al.:** Activation of NMDA receptors and L-type voltage gated calcium channels mediates enhanced formation of Fyn.PSD95–NR2A complex after transient cerebral ischemia. *Brain Res* 2002;995:123–132.
 43. **Cheng M:** Intravenous agents and intraoperative neuroprotection. *Crit Care Clin* 1997;13:185–199.
 44. **Schlanck W:** What should the anaesthetist know about ischaemia-reperfusion injury? Refresher course lectures. *Euroanaesthesia* 2004;4:19–25.
 45. **Thomas E et al.:** Ketamine for long-term sedation and analgesia of a burn patient. *Anesth Analg* 2004;99:893–895.
 46. **Verecke HE, Struys MM, Mortier EP:** A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2003;58(10):957–961.
 47. **Rose MA, Kam PCA:** Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesth* 2007;57:451–462.
 48. **Wamil AW, Parris W:** Consideration of the analgesic efficacy of gabapentin. *Curr Pain Headache Reports* 1997;1: 251–263.
 49. **Mao J, Chen LL:** Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2000;91:680–687.
 50. **Pyati S, Gan Tong J:** Perioperative pain management. *CNS Drugs* 2007;3:185–211.
 51. **Kok YH, Gan TJ, Habib AS:** Gabapentin and postoperative pain—a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006;126:91–101.
 52. **Lagrece Wolf A, Müller Velten R, Feuerstein TJ:** The neuroprotective properties of gabapentin-lactam. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:845–849.
 53. **Tzellos TG, Papazisis G, Amanti E, Kouvelas D:** Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinal-cord injury: an evidence-based evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:851–858.
 54. **Appleton RE:** The new antiepileptic drugs. *Arch Dis Child* 1996;75:256–262.
 55. **Turan A et al.:** Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. *Anesth Analg* 2006;102:175–181.
 56. **Galluzzi KE:** Managing neuropathic pain. *J Am Osteopath* 2007;107(Suppl 6):ES39–ES48.
 57. **Dahl JB, Mathiesen O, Moniche S:** Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1130–1136.
 58. **Sen Huseyin et al.:** A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1645–1650.

59. **Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB:** Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol* 2009;22: 467–474.
60. **Cañadillas Hidalgo FM:** Perfil de seguridad y tolerabilidad de la gabapentina en dosis óptimas. *Rev Neurol* 2004;39;4: 371–380.
61. **Scholz J, Tonner P:** Alpha 2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13:437–442.
62. **Khan Z, Ferguson C, Jones R:** Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 2002;54:146–165.
63. **Smith H, Elliott J:** Alpha(2) receptors and agonists in pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001;14:513–518.
64. **Kingery WS, Guo TZ, Davies MF et al.:** The alpha(2A) adrenoceptor and the sympathetic postganglionic neuron contribute to the development of neuropathic heat hyperalgesia in mice. *Pain* 2000;85:345–358.
65. **Marinangeli F, Ciccozzi A, Donatelli F et al.:** Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. *Eur J Pain* 2002;6:35–42.
66. **Kam Ming Chan A, Chi Wai Cheung, Yeow Kuan Chong:** Alpha-2 agonists in acute pain management. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:16.

Lidocaína en perfusión intravenosa continua

Joaquín Sánchez Vergara

GENERALIDADES

Es frecuente en la medicina moderna que a fármacos viejos se les asigne nuevas indicaciones terapéuticas gracias a los avances y descubrimientos en farmacología. Este escenario parece aplicarse al anestésico local lidocaína, que fue sintetizada en 1943 por el químico sueco Nils Löfgren y cuya comercialización se inició en 1949. Los primeros reportes acerca de la utilización de este fármaco por vía intravenosa aparecieron en la década de 1950 y los publicaron grupos de neurología que hacían investigación terapéutica de epilepsia.¹ Fue también en esta década cuando se comenzó a estudiar su utilidad en la anestesia general.² La exploración del potencial terapéutico para arritmias cardíacas de este fármaco comenzó en la década de 1960.³ La utilización de la lidocaína por perfusión intravenosa también tomó fuerza en el área de dolor crónico. En 1982 Boas y col. publicaron la utilización de lidocaína intravenosa en pacientes con dolor por deafferentación.⁴

Estos artículos iniciales representan sólo el comienzo de la investigación acerca de la utilidad de la lidocaína intravenosa. Una búsqueda en PubMed a la fecha en que se escribe este texto arroja que existen 3 610 artículos relacionados con “*intravenous lidocaine*”. En la literatura médica local de los países de Latinoamérica existen también reportes y publicaciones de este fármaco utilizado por vía intravenosa en anestesiología, de modo que esta modalidad no es nueva. Sin embargo, más que el cómo administrarla, lo que parece haber cambiado en los últimos años es por qué. Esto es lo que se abordará en este capítulo.

LUGAR DE LA LIDOCAÍNA EN ANESTESIA GENERAL

La anestesia general se define como un coma farmacológico inducido que es reversible. Los fármacos que se utilizan para lograr este coma farmacológico son variados, pero podría decirse que se basan en dos grupos de fármacos: hipnóticos y opiáceos. Estos fármacos otorgan las propiedades de inconsciencia y analgesia inherentes al estado anestésico. La relajación neuromuscular y la estabilidad neurovegetativa son propiedades deseables, pero no son componentes necesarios para definir al estado anestésico. Así es que tradicionalmente se dice que los “pilares” para obtener el estado anestésico han sido y son hasta el momento:

1. Hipnótico.
2. Opiáceo.
3. Bloqueador neuromuscular.

Usualmente se agrega uno que otro fármaco al régimen anestésico. Estos fármacos son conocidos como adyuvantes. La finalidad de un adyuvante en anestesia general es optimizar el estado anestésico y disminuir los efectos colaterales. La optimización del estado anestésico se logra a través de la manipulación de alguna de las variables de las interacciones farmacológicas, llámese sinergismo o aditividad. La combinación de hipnóticos y opiáceos con alguno de los adyuvantes que se utilizan resulta en sinergismo o en aditividad, por lo que mejora la calidad del estado anestésico disminuyendo las dosis de los componentes y, por lo tanto, minimizando los efectos colaterales.

Entre los adyuvantes comunes en la actualidad están: ketamina, benzodiazepinas (midazolam), alfa 2 agonistas (dexmedetomidina y clonidina), sulfato de magnesio, etc., por tan sólo mencionar los más comunes. En esta lista se sitúa la lidocaína como uno de los fármacos “viejos” recién llegados al arsenal de adyuvantes de la anestesia general. A continuación se revisarán sus interacciones principales con los componentes del estado anestésico.

INTERACCIONES CON HIPNÓTICOS Y OPIÁCEOS

Desde la década de 1970 se sabe que la lidocaína disminuye en 40 a 60% la CAM de los anestésicos inhalados.⁵ La mayor parte de estos estudios se realizaron en modelos animales y utilizando inhalados que en la actualidad están en desuso o se utilizan poco. Los inhalados de tercera generación que se utilizan en la actualidad muestran el mismo comportamiento que sus congéneres estudiados en el siglo XX. Por ejemplo, se sabe que la lidocaína disminuye la CAM del sevoflurano en 35%.⁶ Respecto al desflurano, también disminuye su CAM en 20%.⁷ Cuando no se utiliza un inhalado para proporcionar el componente hipnótico de la anestesia el agente intravenoso más comúnmente utilizado es propofol. Se han estudiado las interacciones de propofol con lidocaína intravenosa y se ha encontrado que interactúan de manera sinérgica. Al utilizar monitoreo con índice bispectral (BIS) se sabe que los requerimientos de propofol disminuyen solamente durante estimulación quirúrgica, y lo hacen en 15% comparado con placebo.⁸

La lidocaína tiene propiedades antinociceptivas débiles. Nunca puede tomar el papel de agente analgésico en la anestesia balanceada. Sin embargo, su administración como adyuvante también disminuye los requerimientos de opiáceos, aunque de manera muy discreta.

ANALGESIA Y ANTIHIPERALGESIA

Aunque la lidocaína no puede ser el agente analgésico de primera línea durante la anestesia balanceada, tiene la curiosa propiedad de que cuando se administra intravenosamente durante el acto quirúrgico reduce el consumo de analgésicos y opiáceos en el periodo posopera-

torio inmediato. Esta reducción es mayor al segundo y tercer días del posoperatorio, lo que confirma los resultados de experimentos que proponen la lidocaína más bien como un fármaco antihiperálgico que como analgésico.⁹ Las propiedades analgésicas de la lidocaína pueden aprovecharse para el periodo posoperatorio inmediato continuando la perfusión intravenosa. Un detalle importante es que, si durante la operación no se perfundió lidocaína, de nada sirve iniciar su perfusión intravenosa en el periodo posoperatorio, pues las propiedades analgésicas en esta etapa están directamente relacionadas con su perfusión intraoperatoria y su continuidad posoperatoria.

EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS

En el área de anestesiología las propiedades bloqueantes de canales de sodio han determinado históricamente el uso mayoritario que se le da a la lidocaína como anestésico local para bloqueo regional y como antiarrítmico clase IB mediante administración intravenosa.

Sin embargo, a principios de la década del año 2000 se empezaron a vislumbrar nuevas posibilidades terapéuticas para este fármaco mediante administración intravenosa, todo esto derivado del descubrimiento de que la lidocaína ejerce efectos en distintos órganos y sistemas en concentraciones subanestésicas, y posiblemente a través de receptores distintos del canal de sodio. Y es que en estas concentraciones los efectos en canal de sodio son mínimos, por lo que se sospecha de otros receptores. Además, algunas de sus acciones son independientes de canal de sodio. Entre ellas están:

- Antagonista muscarínico.
- Inhibidor de glicina.
- Reducción en la producción de aminoácidos excitatorios.
- Reducción en la producción de tromboxano A₂.
- Liberación de opiáceos endógenos.
- Reducción de neurocininas.
- Liberación de adenosín trifosfato.

Los posibles receptores para este abanico de efectos independientes del canal de sodio son:

- Receptores acoplados de proteína G (ácido lisofosfatídico y tromboxano A₂).
- Receptores muscarínicos M₁ de acetilcolina.

Una de las aplicaciones terapéuticas más estudiadas es la utilización de lidocaína intravenosa como modulador

de la respuesta inflamatoria sistémica. Ésta es una condición con frecuencia asociada a la cirugía y por ello su modulación tiene relevancia para el anestesiólogo de hoy.

La respuesta inflamatoria es un paso importante y necesario para el proceso de curación y reparación. Sin embargo, su amplificación no modulada conlleva a mayor morbilidad y mortalidad. Actualmente se reconoce la inflamación como un elemento común en una variedad de enfermedades etiopatogénicamente distintas. Por mencionar algunas cuantas: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, cáncer, enfermedad de Alzheimer, cardiopatía isquémica, obesidad, etc. Hay que considerar que los pacientes que se presentan día a día en muchas ocasiones tienen una o más de estas condiciones patológicas asociadas a la enfermedad por la cual van a ser intervenidos quirúrgicamente. El acto anestésico-quirúrgico lleva implícita la generación de una respuesta inflamatoria sistémica que, de no ser modulada adecuadamente, puede activar y amplificar las enfermedades coexistentes que tienen naturaleza inflamatoria de base. Es por ello que muchos estudios encuentran que las primeras causas de muerte a uno, dos y cinco años en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca son cáncer, infarto agudo del miocardio y evento vascular cerebral, todas ellas enfermedades de naturaleza inflamatoria de base.

De modo que tiene relevancia el hallazgo de propiedades antiinflamatorias de la lidocaína, ya que es un fármaco relativamente barato, accesible y podría decirse que universalmente disponible en todos los quirófanos y hospitales de México. Es tentadora la posibilidad de su utilización de rutina como agente modulador de respuesta inflamatoria perioperatoria. He aquí lo que se sabe al respecto:

Se sabe que el marcador por excelencia de respuesta inflamatoria es la IL-6 y que la activación endotelial seguida de adherencia y la migración leucocitaria son las respuestas iniciales de la inflamación sistémica perioperatoria. En modelos animales la lidocaína intravenosa interviene en los primeros pasos de la respuesta inflamatoria sistémica, es decir, modula la marginación, la adherencia y la diapédesis de los leucocitos hacia los sitios de lesión y se inhiben la producción de radicales libres de oxígeno y la liberación de histamina.^{10,11} También disminuye las concentraciones de citocinas proinflamatorias como IL-6 en las secreciones de lavado broncoalveolar de modelos animales de lesión pulmonar pretratados con lidocaína.^{12,13} Las concentraciones alveolares de factores quimiotácticos como C3a, C5a, TNF- α e IL-1 beta igualmente disminuyen en estos modelos. Es decir, se modula tanto la respuesta celular

como la respuesta humoral. La lidocaína bloquea la liberación de leucotrienos, en especial el leucotrieno B4 (LTB4). Los leucotrienos son esenciales para las fases iniciales de la respuesta inflamatoria sistémica al reclutar leucocitos y promover su marginación y adherencia al endotelio.

Otro de los marcadores modulados por la lidocaína es la interleucina 1-alfa (IL-1 α), que ejerce efectos también en los leucocitos, estimulando la fagocitosis, la explosión respiratoria y la degranulación.

La lidocaína también inhibe la liberación de histamina de las células blancas periféricas, basófilos y mastocitos.¹⁴

En conjunto, parece que la lidocaína modula la liberación de ciertos mediadores críticos de la inflamación, además de ejercer efectos directos en los leucocitos y en otras células inmunitarias, lo cual contribuye a sus efectos antiinflamatorios.

OTROS EFECTOS BENÉFICOS PERIOPERATORIOS

Uno de los efectos más firmemente establecidos de la lidocaína intravenosa es el beneficio que ejerce en cirugía abdominal. Como bien se sabe, uno de los efectos indeseables de la cirugía abdominal es el íleo posoperatorio que muchas veces sigue a la cirugía. En algunas ocasiones esta parálisis intestinal complica la recuperación de los pacientes. En 2008 se publicó un metaanálisis en donde se encontró que la lidocaína perfundida sistémicamente durante y después de cirugía abdominal mejora la recuperación del paciente y acorta la estancia hospitalaria. También disminuye el íleo posoperatorio y disminuye la incidencia de náusea y vómito posoperatorios.¹⁵

La exploración y el aprovechamiento de los efectos anteriormente descritos están originando varios estudios en los que se aplica este fármaco a distintos escenarios quirúrgicos, como cirugía laparoscópica, cirugía cardíaca, cirugía cerebral y medular, ortopedia y cirugía ambulatoria.

FARMACOLOGÍA

A propósito se dejan los conceptos farmacológicos hasta el final. Para entender la farmacología y la posología

de un fármaco en cuestión es más deseable conocer primero sus efectos benéficos.

La lidocaína es un anestésico local tipo amida. Se metaboliza extensamente en el hígado por dealquilación a glicinxilidida (GX) y monoetilglicinxilidida (MGX), ambas con 10 y 83% de actividad, respectivamente, con respecto al fármaco parental. Después de un bolo intravenoso se elimina rápidamente del plasma. Sigue una típica curva bifásica de eliminación (cinética de segundo orden) con una fase alfa inicial rápida seguida de una fase beta más lenta. La vida media de la fase inicial se ha calculado en 10 min en promedio. Este comportamiento se ajusta a un modelo farmacocinético de dos compartimentos. La disminución inicial alfa se debe a la distribución de la lidocaína entre los dos compartimentos y al metabolismo hepático. La extracción hepática es de aproximadamente 70% en individuos con función hepática normal. La segunda fase de eliminación (beta) es dependiente (al menos en parte) de la transferencia de fármaco del compartimento periférico (V2) al compartimento central (V1). La típica curva bifásica de eliminación obliga a continuar con una perfusión intravenosa para mantener los efectos farmacodinámicos deseados. El comportamiento farmacocinético de una perfusión de corta duración es distinto al de una de larga duración. El concepto de vida media sensible al contexto se aplica también para este fármaco. LeLorrier ha descrito una vida media beta de 3.2 h para perfusiones mayores de 24 h y de 1.5 h para perfusiones con duración menor de 12 h.¹⁶

Los parámetros farmacocinéticos iniciales fueron establecidos por Rowland en 1971.¹⁷ Sin embargo, se han realizado nuevos estudios en los últimos años para obtener nuevos valores de los establecidos inicialmente por Rowland, con la finalidad de optimizar las concentraciones plasmáticas diana.

Los parámetros farmacocinéticos de lidocaína incorporados en algunos simuladores comerciales añaden los valores derivados del estudio de Schnider en la década de 1990 por predecir mejor las concentraciones plasmáticas deseadas.¹⁸

PERFUSIÓN INTRAOPERATORIA

Los efectos farmacodinámicos que se busca son analgesia, sinergismo hipnótico-opioide, antihiperalgnesia, antiinflamatorios y efectos en motilidad intestinal. Estos

efectos se logran con concentraciones subanestésicas, como ya se mencionó. Estas concentraciones están en el orden de 0.5 a 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Por lo tanto, éstas serán las concentraciones plasmáticas diana buscadas durante una perfusión continua intraoperatoria. Se sabe que la administración intravenosa de un bolo de 1 a 1.5 mg/kg en un lapso de 3 a 5 min antes de la incisión quirúrgica seguida de una perfusión intravenosa de 1.5 a 2 mg/kg/h logrará concentraciones plasmáticas promedio de 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante el tiempo que dure la perfusión.¹⁹ Estos niveles plasmáticos están muy por debajo de los niveles tóxicos. Los efectos colaterales en relación a toxicidad pueden aparecer a partir de los 5 a 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Existen casos especiales en los que el bolo inicial deberá ser reducido a 0.5 a 1 mg/kg, como en pacientes con falla cardíaca congestiva. Los pacientes con falla hepática reciben dosis usuales de carga, pero se reduce a la mitad la perfusión intraoperatoria. Los pacientes con falla renal reciben dosis estándar de lidocaína, así como aquellos con cardiopatía isquémica no complicada. Aunque los estudios han mostrado que la farmacocinética de la lidocaína no se altera en pacientes con falla renal y diálisis, se sugiere precaución, ya que puede haber acumulación de metabolitos activos en perfusiones prolongadas y originar síntomas y signos de toxicidad. Es práctica de algunos anestesiólogos continuar la perfusión en recuperación a un ritmo de 1.33 mg/kg/h en recuperación y hasta 24 h después en unidades de cuidados intermedios o críticos donde hay monitoreo cardiovascular. En el medio mexicano, si los pacientes pasan a sala general sin monitoreo cardiovascular frecuente, se disminuye las dosis a rangos que van de 0.2 a 0.5 mg/kg/h durante 24 h en el posoperatorio. Esta práctica es deseable, ya que la continuación y la permanencia de los efectos antes descritos se ven favorecidas con esta perfusión intraoperatoria.

CONCLUSIONES

La lidocaína en perfusión intravenosa se ubica como un adyuvante adicional en el arsenal del anestesiólogo para aprovechar sus propiedades sinérgicas con hipnóticos y opiáceos, analgésicas, antiinflamatorias, antihiperalgésicas y moduladoras del íleo posoperatorio en diversidad de cirugías. Los costos reducidos y su disponibilidad casi universal la convierten en una opción real y práctica para su uso rutinario en el medio mexicano.

REFERENCIAS

1. **Bernhard CG, Bohm E, Hojeberg S:** A new treatment of status epilepticus: intravenous injections of a local anesthetic (lidocaine). *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1955;74(2):208–214.
2. **Desmond J:** A new concept of general anesthesia evolved from the use of xylocaine hydrochloride administered by the intravenous route. *Can Serv Med J* 1957;13(2):93–95.
3. **Weiss WA:** Intravenous use of lidocaine for ventricular arrhythmias. *Anesth Analg* 1960;39:369–381.
4. **Boas RA, Covino G, Shahnarian A:** Analgesic responses to IV lignocaine. *Br J Anaesth* 1982;54:501.
5. **Himes RS Jr, DiFazio CA, Burney RG:** Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology* 1977;47:437–440.
6. **Kaba A et al.:** Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic surgery. *Anesthesiology* 2007;106:11–18.
7. **Kuo CP et al.:** Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and I. V. infusion of lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006;97:640–646.
8. Intravenous lidocaine infusion reduces bispectral index–guided requirements of propofol only during surgical stimulation. *Br J Anaesth* 2010;105(4):471–479.
9. **Koppert W:** Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004;98:1050–1055.
10. **Schmidt W, Schmidt H, Bauer H, Gebhard MM, Martin E:** Influence of lidocaine on endotoxin–induced leukocyte–endothelial cell adhesion and macromolecular leakage *in vivo*. *Anesthesiology* 1997;87:617–624.
11. **Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H et al.:** Effect of lidocaine pretreatment on endotoxin–induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology* 1994;81:689–699.
12. **Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, Hashiba E, Kubota T et al.:** Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1999;91:187–197.
13. **Hoidal JR, White JG, Repine JE:** Influence of cationic local anesthetics on the metabolism and ultrastructure of human alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1979;93:857–866.
14. **Hollmann MW:** Local anesthetics and the inflammatory response. *Anesthesiology* 2000;93:855–875.
15. **Marret E et al.:** Meta–analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 2008;95(11):1331–1338.
16. **LeLorier J, Grenon D, Latour Y et al.:** Pharmacokinetics of lidocaine after prolonged intravenous infusions in uncomplicated myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1977;87(6):700–702.
17. **Rowland M, Thomson PD, Guichard A, Melmon KL:** Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects. *Ann N York Acad Sci* 1971;179:383–398.
18. **Schnider TW et al.:** Derivation and cross–validation of pharmacokinetic parameters for computer–controlled infusion of lidocaine in pain therapy. *Anesthesiology* 1996;84:1043–1050.
19. **Koppert W et al.:** Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004;98:1050–1055.

Benzodiazepinas en anestesia total intravenosa

Juan José Capria

HISTORIA

Hace ya más de cinco décadas que las benzodiazepinas (BZD) son empleadas en la clínica para una gran variedad de situaciones. El diazepam fue el paradigma de este grupo de fármacos y también ha tenido un rol muy importante en anestesiología.

Con el advenimiento de la analgoanalgesia a base de altas dosis de opioides (morfina primero y fentanilo después), el manejo de la conciencia se realizaba con una dosis de inducción seguida de bolos para el mantenimiento de la hipnosis con diazepam. Esa anestesia, que permitió desarrollar la cirugía cardiovascular al prescindir de los agentes inhalados por la depresión ventricular que éstos provocaban, tenía como característica una recuperación extremadamente prolongada debido a la farmacocinética de los fármacos que se usaban. Este fenómeno se vivía con resignación, ya que se aceptaba que los recuperadores despertaran y extubaran a los pacientes entre 24 y 48 h después del acto quirúrgico.¹

Ya en esa época, cuando el auge del catéter de Swan-Ganz permitía analizar y estudiar el intraoperatorio desde otra óptica, se verificaron claramente las bondades de las BZD para el manejo de la hipnosis. Cuando se las emplea en la década de 1980, numerosos trabajos publican que había desaparecido el fantasma del miocardio aturdido poscirculación extracorpórea, ya que gracias al diazepam podía evitarse el halotano o minimizar su uso, lo que beneficiaba el funcionamiento del ventrículo en la salida de la bomba extracorpórea.²

Al mismo tiempo se desarrollan nuevas variantes

moleculares de BZD, consiguiéndose de esta manera mejorar sus perfiles farmacocinéticos y también modificar efectos farmacodinámicos, al conseguirse derivados más ansiolíticos, más hipnóticos, más anticonvulsivantes y más antipsicóticos. En efecto, se había desarrollado una verdadera familia de BZD, con indicaciones y dosis precisas para cada tratamiento, por el momento limitándose en la especialidad al midazolam en sus indicaciones.

La mayoría de las BZD son muy liposolubles, sus moléculas forman cristales con facilidad (alta incidencia de tromboflebitis en los bolos intravenosos de diazepam),³ se comportan como bases y en general son alteradas con la luz. Como se disuelven mal en agua deben emplearse solventes para su administración inyectable.

FAMILIA DE BENZODIAZEPINAS

Un sinnúmero de moléculas de síntesis componen la familia de las benzodiazepinas, clasificadas habitualmente por su farmacocinética y su tiempo de duración. En anestesiología la que realmente tiene vigencia es midazolam, con perfiles cinéticos y dinámicos acordes con los requerimientos de la especialidad.

Clasificación de las benzodiazepinas según su vida media

- **Acción ultracorta**
- Bentazepam.

- Brotizolam.
- Midazolam.
- Triazolam.
- **Acción corta:**
 - Alprazolam.
 - Bromazepam.
 - Flunitrazepam.
 - Loprazolam.
 - Lorazepam.
 - Lormetazepam.
 - Oxazepam.
- **Acción larga:**
 - Clobazam.
 - Cloracepato.
 - Diazepam.
 - Flurazepam.
 - Halazepam.
 - Ketazolam.
 - Nitrazepam.
 - Quazepam.

En el contexto de la anestesia sólo se describirán las características y la forma de uso del midazolam, dado que el resto de la familia de las benzodiazepinas tienen su aplicación por vía oral o presentan poca utilidad durante el perioperatorio.

MIDAZOLAM

Es una BZD de acción corta. Es un fármaco soluble en agua, a diferencia del diazepam. En el organismo es liposoluble, lo cual le confiere una elevada potencia de acción.⁴

La hidrosolubilidad que posee este fármaco en su presentación minimiza las posibilidades de dolor en el sitio de inyección y las trombosis venosas, y asegura una absorción constante que permite que sea administrado por vía IM e IV, y preparada para su infusión constante en una solución salina.⁵

Sitio de acción

Las BZD actúan sobre el receptor del GABA_A, aumentando la frecuencia de apertura y cierre de los canales de cloro.

Potencian, por lo tanto, la acción del GABA sólo si este se encuentra presente.⁶⁻⁸

Acciones farmacológicas

Produce una depresión selectiva subcortical, hipotálamo, SARA y sistema límbico (a diferencia del TPS y otros agentes, que producen una depresión no selectiva del sistema nervioso central [SNC]).

Dosis crecientes

Producen ansiólisis, sedación, hipnosis y también efectos anticonvulsivantes, miorelajantes a nivel central y amnesia.⁹

Características farmacocinéticas

Luego de su administración intravenosa sus efectos comienzan en forma rápida a los 2 o 3 min en dosis de inducción. Este fármaco se comporta según un modelo farmacocinético bicompartimental.¹⁰

Luego de su administración intravenosa tiene una fase inicial de desaparición rápida debida a su distribución (fase $t_{1/2} = 10$ a 20 min). La siguiente fase, más lenta, se debe a la biotransformación (vida media de eliminación $t_{1/2} \beta = 1.7$ a 4 h). Su fijación a proteínas es alta, así como su volumen de distribución.^{11,12}

Farmacodinamia

Efectos sobre el sistema nervioso central

Como ya se mencionó, por su depresión selectiva el midazolam produce un efecto ansiolítico, sedante, hipnótico, amnésico, anticonvulsivante y relajante muscular.¹³

Sobre la fisiología cerebral produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral y del consumo metabólico de oxígeno y mantiene estables los niveles de PIC.¹⁴

Tiene la capacidad de conservar las respuestas de los potenciales evocados somatosensoriales y auditivos, lo que es muy útil en ciertas cirugías.

El midazolam no posee ninguna propiedad analgésica *per se*, pero potencia notablemente la acción analgésica de los opiáceos.

Efectos respiratorios

Al igual que otros fármacos anestésicos, el midazolam produce una depresión ventilatoria que luego de su administración intravenosa rápida puede desencadenar apneas de corta duración, pero que deben ser tenidas en cuenta en su utilización. Estas acciones son más pro-

nunciadas cuando se utilizan otros fármacos depresores. Además, produce una disminución del volumen corriente respiratorio y una disminución de la respuesta al aumento de los niveles de CO₂, que se observa aun utilizando dosis bajas.

Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares de las BZD, y en especial del midazolam administrado solo, son escasos o nulos.

El midazolam produce una disminución de las cifras de tensión arterial en aquellos pacientes que previamente han presentado un tono vascular alto (hipertensos, hipovolémicos, estrés emocional), esto debido sobre todo al aumento de la capacitancia venosa y a la disminución del retorno venoso. Los efectos benéficos del midazolam sobre las fibras miocárdicas hacen que se disminuyan los principales determinantes del consumo de oxígeno y se provoque cierto grado de vasodilatación coronaria. La potenciación de los efectos depresores del midazolam con los opiáceos está mediada fundamentalmente por la disminución del tono simpático que estos dos fármacos producen.^{21,22}

Efectos endocrinometabólicos

Reduce la respuesta al estrés emocional y físico, sin incremento de ACTH ni betaendorfinas, con lo que los valores de cortisol no se modifican.²³

Efectos adversos

- **Apnea.** Tener en cuenta que es dependiente de la dosis y de la velocidad de inyección del fármaco.
- **Depresión cardiovascular.** Es dependiente de la administración en conjunto con otros fármacos depresores cardiovasculares.
- **Retardo del despertar.** Cuando se asocia a otros agentes depresores y en especial con agentes inhalatorios.
- **Efectos paradójicos.** Observables sobre todo en tomadores crónicos de BZD y en niños.²⁴

Metabolismo

El midazolam es metabolizado en hígado por oxidación microsomal vía citocromo P450 3A5 y conjugación con glucurónido, y posteriormente se excreta por orina.²⁴

Ventajas de la utilización del midazolam en una anestesia total intravenosa

Inducción suave y con escasa repercusión hemodinámica. Permite emplear altas concentraciones plasmáticas

de remifentanilo cuando se emplea para el mantenimiento de la hipnosis.

Mayor estabilidad hemodinámica intraoperatoria, ya que no deprime la contractilidad cardíaca.

Preservación de la función ventricular y mantenimiento del flujo coronario (efecto benéfico en pacientes hemodinámicamente comprometidos y cardiópatas).

Menor incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios comparado con TPS e inhalatorios.

Elevada seguridad para su utilización en pacientes con porfirias y sujetos susceptibles a hipertermia maligna.

1. Protección cerebral frente a la isquemia.
2. Disminución del recuerdo intraoperatorio.
3. Disminución de los fenómenos de escape de la ketamina.²⁵
4. Baja incidencia de reacciones de hipersensibilidad.
5. Baja incidencia de tos, laringoespasma y broncoespasmo.
6. Adecuado equilibrio del sistema nervioso autónomo.
7. Posibilidad de reversión de sus efectos con el empleo de su antagonista específico, flumazenil.
8. Estable para la preparación de una solución para una TIVA.
9. Permite la realización de anestésias de bajo costo.

Preconceptos en el uso de midazolam

Si farmacodinámicamente posee una estabilidad hemodinámica muy superior a cualquiera de los hipnóticos empleados en la actualidad en anestesia, ¿por qué no ha transitado una historia natural como hipnótico seguro en la especialidad? Luego del desarrollo de su antagonista específico, ¿por qué no ha sido empleado como hipnótico de rutina revirtiendo su efecto, de ser necesario, con flumazenil? Tres son los motivos que impidieron que ello sucediera, y merecen ser analizados:

1. Como premedicación, midazolam retarda el despertar de los pacientes. Esto probablemente debe haber sido la mayor dificultad hallada por los profesionales. En efecto, esto es lo bastante contundente como para que no se lo considere un aliado en el arsenal perioperatorio. Lo cierto es que este fenómeno sucede sólo si se asocia con un agente inhalatorio.^{26,27} Su actividad se desarrolla al ocupar un sitio de fijación especial ubicado en la sub-

unidad alfa del receptor GABA, provocando que la proteína moduladora de actividad inhibitoria del complejo, la gabamodulina, disminuya su efecto, generando una expresión gabaérgica mayor y haciendo que el cloro provoque la hiperpolarización neuronal. La presencia de agentes inhalatorios que afecten la cinética molecular de las uniones dependientes de voltaje hace que el midazolam se mantenga más tiempo unido a su sitio específico, por lo que su manifestación clínica es el retraso del despertar.^{28–30} Sin embargo, cuando se emplea solo o en asociación con otros agentes intravenosos, su cinética es suficientemente predecible como para que al final de la cirugía se pueda conseguir un despertar rápido que permita en cuestión de minutos descargar al paciente de la unidad quirúrgica.

2. Posee una variabilidad interindividual que lo hace muy complicado de dosificar. Esto también es real. La sensibilidad a este grupo de fármacos varía considerablemente entre los pacientes debido a que la expresión génica de la presencia de sitios específicos de acción molecular a la benzodiazepina cambia durante el desarrollo, y puede modificarse con la toma periódica de esta familia de fármacos que condiciona un contacto habitual de estas moléculas con las membranas neuronales gabaérgicas.³¹ La prueba de sensibilidad a la benzodiazepina permite, con un análisis simple cinético clínico, establecer la dosis adecuada para la inducción y el mantenimiento de la hipnosis (anexo 1). El resultado de este análisis determina que una dosis de 0.04 mg/kg de midazolam seguida de un tiempo de espera de 5 min permite evidenciar el estado de conciencia mediante la escala de Ramsay³² y decidir la dosis requerida para una inducción estable. La correlación fármaco-clínica evalúa al paciente luego de transcurrido el tiempo referido: con un Ramsay 2 la dosis requerida será de 0.20 mg/kg, con un Ramsay 3 de 0.15 mg/kg, y con un Ramsay 4 de sólo 0.10 mg/kg. De esta manera, se acota la dispersión de los resultados del efecto hemodinámico provocado por sobredosificaciones o subdosificaciones, consiguiéndose intubaciones estables con una asociación adecuada de narcótico para la misma.³³
3. Su vida media de eliminación es muy larga. Esto es cierto si se compara con otros inductores intravenosos. La manera de corregir o limitar este problema radica en emplear una estrategia sinérgica para el mantenimiento y la recuperación de la anestesia. Las concentraciones plasmáticas em-

pleadas que aseguran la hipnosis de un paciente sometido a anestesia general con midazolam varían de 150 a 250 ng/mL de plasma. Con el empleo simultáneo de altas dosis de remifentanilo la potenciación BZD-opioide es lo suficientemente poderosa para poder disminuir de manera significativa el piso de ventana de la dosis hipnótica, por lo que la concentración requerida baja notablemente.^{34–36}

Por otra parte, la infusión continua a velocidades adecuadas para mantener concentraciones hipnóticas, superada la hora de cirugía, conduce irremediablemente a un fenómeno de acumulación significativa, y si esto va asociado a una vida media contexto sensible prolongada, el despertar tenderá a prolongarse, haciéndose complicada la recuperación en tiempo y forma. Bolos reglados cada 40 min de también 0.04 mg/kg de peso permiten, con la modificación del piso de ventana que da la asociación con remifentanilo, un mantenimiento adecuado de la hipnosis intraoperatoria con un rápido despertar. Si el tiempo indica uno de estos bolos y se prevé que la cirugía finalice antes, el recurso sinérgico aumentando la concentración plasmática del remifentanilo será suficiente para mantener la potencia hipnótica requerida. Al suspender el remifentanilo el despertar será sumamente rápido.

CONCLUSIÓN

De todas las BZD existentes midazolam es la de perfil más adecuado para su empleo en anestesiología. Su farmacodinamia es muy superior al resto de los inductores disponibles, por su gran estabilidad hemodinámica. Las dificultades inherentes a su cinética pueden ser resueltas con estrategias como la prueba de sensibilidad y la sinergia adecuada con un opioide potente como el remifentanilo.

ANEXO I

Atento a la importancia de este concepto y dado que la publicación original de “Prueba de sensibilidad a la benzodiazepina” se presentó en el Congreso Andaluz-Extremeño realizado en España en 2004, y como puede ser que las actas del mismo no sean de fácil acceso, a continuación se presenta el trabajo original.

PRUEBA DE SENSIBILIDAD A LA BENZODIAZEPINA. UNA CORRELACIÓN FARMACOCINÉTICO-CLÍNICA DE MIDAZOLAM PARA LA INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL

Juan José Capria, Marcelo Gómez Roca

INTRODUCCIÓN

Entre las alternativas para la inducción anestésica midazolam ocupa hoy un rol muy importante como hipnótico por su gran margen de seguridad,¹ sus escasos efectos adversos y su gran estabilidad hemodinámica.² A pesar de estas ventajas, la variabilidad interindividual dosis-respuesta surge como una dificultad para el manejo apropiado del fármaco, generando una gran dispersión en las dosis utilizadas.

Esta característica complica la posibilidad de calcular la dosis requerida, obligando a titular su administración. Dado que su tiempo de comienzo de acción es de alrededor de 12 min, la titulación para realizar una inducción empleándose como hipnótico único se torna lenta y compleja.

Se describe a continuación una prueba clínica, de sencilla realización, que permite optimizar la dosis de midazolam para la inducción anestésica, obteniendo una correlación farmacocinética con la clínica del paciente, evitando infradosificar (estado parcial de inconsciencia, taquicardia e hipertensión arterial al intubar) o sobredosificar (retardo en los tiempos de la recuperación, hipotensión) cuando se utiliza como hipnótico asociado a un narcótico.

OBJETIVO

Calcular con una prueba simple de evaluación clínica la dosis requerida de midazolam como inductor a la anestesia general que permita, asociado a un narcótico, bloquear los fenómenos simpaticomiméticos de la intubación endotraqueal sin sobredosificación o infradosificación, y definir el nivel de las ventanas terapéuticas

relativas de la sedación y la hipnosis para este fármaco en cada paciente.

Material y métodos

Se trata de un trabajo prospectivo, aleatorizado y controlado.

Se seleccionaron 52 pacientes programados para someterse a cirugía general electiva. La pertenencia de los pacientes a cada uno de los grupos fue aleatorizada al azar antes de iniciarse el procedimiento. Como criterios de inclusión se consideraron:

- a. Pacientes programados para someterse a cirugía general electiva.
- b. De edad entre 18 y 80 años.
- c. Clasificación de ASA I, II y III.
- d. Requerimiento de anestesia general.

Como criterios de exclusión se consideraron:

- a. Pacientes con sospecha de imposibilidad o dificultad para la maniobra de intubación.
- b. Estómago ocupado.
- c. Cirugía de urgencia.
- d. Pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.
- e. Alteraciones neurológicas que dificulten la evaluación del estado de conciencia.
- f. Pacientes con hipersensibilidad conocida o alergia a alguno de los fármacos por utilizar.

El grupo control recibió una dosis de inducción de midazolam de 0.15 mg/kg,³ y dado su *onset time* prolongado se espera 10 min para administrar el relajante muscular, para facilitar la intubación orotraqueal. Simultáneamente a la administración de midazolam se comienza con una infusión de 0.1 µ/kg/min de remifentanilo.⁴

En el grupo tratamiento (pacientes por evaluar) todos los pacientes recibieron 0.04 mg/kg⁻¹ como dosis de prueba de sensibilidad a las benzodiazepinas. A los 5 min de administrada esta dosis los pacientes eran evaluados para establecer la profundidad de la sedación obtenida, utilizando la escala de sedación de Ramsay.⁵ Si el paciente se encontraba alerta y despierto, en algunos casos sin haber recibido sedación alguna (escala de Ramsay grados I-II: ojos abiertos, conversa espontáneamente, responde órdenes, puede referir algo de sueño), se le completaba la dosis administrada hasta llegar a 0.20 mg/kg⁻¹ para la inducción; si presentaba sedación moderada (escala de Ramsay grado III: ojos cerrados,

Cuadro 7–1. Escala de Ramsay⁶

I: despierto, ansioso y agitado
II: despierto, cooperador, orientado y tranquilo
III: sedado, responde a estímulos verbales
IV: dormido, responde a golpeteo en la glabella (entrecejo) o a estímulos auditivos intensos
V: responde a presión en el lecho ungueal, no responde a IV
VI: no responde

responde lentamente, no conversa espontáneamente, refiere mucho sueño), se utilizaba 0.15 mg/kg⁻¹, y si el paciente se encontraba con sedación profunda (escala de Ramsay grado IV: ojos cerrados, no responde, hipoventilación) se le inyectaba para completar 0.10 mg/kg⁻¹ y lograr la hipnosis previa a la intubación endotraqueal. Estos pacientes también recibieron una infusión de remifentanilo en dosis iguales que el grupo control. Luego de completada la dosis de midazolam la administración del relajante muscular se realizaba al constatar la pérdida del reflejo corneano como indicador fiable de haberse alcanzado los niveles plasmáticos adecuados para la intubación. En la totalidad de los pacientes la dosis se calculó con base en el peso real del paciente (TBW) (cuadro 7–1).

Se registraron, de acuerdo con el modelo matemático farmacocinético utilizado de rutina en el servicio de los autores (Rugloop[®] por Tom De Smet y Michel Struys, *University Hospital* de Gante, Bélgica), la concentración plasmática máxima obtenida, la concentración en el sitio de efecto en el momento de la pérdida del reflejo corneano y el tiempo desde la inyección hasta la pérdida del reflejo. Se continuaron las anestias con una técnica de anestesia intravenosa total (TIVA) basada en la infusión de remifentanilo, continuando con el mantenimiento de la hipnosis con midazolam.

Cada grupo incluyó a 26 pacientes. Se registraron las siguientes variables: dosis total de midazolam (DO-SIST); dosis por kilogramo de peso de midazolam (DO-SISK); dosis por kilogramo de peso magro (DO-SISKM); presión sistólica basal (SIS1) y posintubación (SIS2); presión diastólica basal (DIA1) y posintubación (DIA2); frecuencia cardiaca basal (FC1) y posintuba-

ción (FC2); concentración de midazolam en sitio de efecto en el momento de la intubación (IOTse calculada); concentración de midazolam en plasma en el momento de la intubación (IOTp calculada). También se evaluaron las siguientes características antropométricas de los pacientes: sexo, edad, talla y peso real, y se calculó el peso magro (PESOM).

Resultados

El grupo control estaba compuesto por 18 mujeres (69% de la muestra), mientras que en el grupo tratamiento había 15 mujeres (57% de la muestra). La comparación de las proporciones de mujeres entre los dos grupos resultó no significativa (p-valor = 0.5653, test exacto de Fisher).

En el cuadro 7–2 se observan las características de los grupos por comparar.

No se evidencian diferencias significativas para los valores medios en ninguna de estas variables entre ambos grupos. Para analizar edad y talla se utilizó el test de suma de rangos de Wilcoxon para muestras independientes, ya que en ambos casos se violaba el supuesto de normalidad obteniéndose p-valor de 0.4310 y 0.8689 respectivamente.

En el caso del peso se usó un test de t para muestras independientes con varianzas heterogéneas y se obtuvo un p-valor de 0.9774.

El cuadro 7–3 presenta un resumen de los resultados obtenidos para las variables SIS (sistólicas), DIA (diastólicas) y FC (frecuencia cardiaca) en los dos tiempos de análisis, considerando la diferencia existente entre la registrada posintubación inmediata y la basal.

Teniendo en cuenta que los datos de estas variables fueron analizados con distintos métodos, las medidas resúmenes más apropiadas en las casillas con (*) son la mediana (Med) y la distancia intercuartil (DI), mientras que en el resto de las casillas son representativas las medias y las desviaciones estándar (DS) obtenidas.

Para comparar estas variables en condición basal y posintubación se utilizó para cada uno de los grupos el test t para muestras apareadas, excepto en los casos que se indican con (*), para los cuales se usó el test de rangos signados de Wilcoxon.

Cuadro 7–2. Resultados antropométricos de la población estudiada

Grupo	Edad (años)				Talla (cm)				Peso (kg)			
	Media	DS	Mín	Máx	Media	DS	Mín	Máx	Media	DS	Mín	Máx
Tratamiento	41.6	16.8	18	74	166.1	9.9	150	185	68.9	19	36	108
Control	44.1	14.5	21	66	167.1	10	155	190	69.1	7.8	55	88

Cuadro 7-3. Variables hemodinámicas analizadas

Grupo	S1S2 – S1S1				DIA2 – DIA1				FC2-FC1			
	Media	DS	Mín	DI	Media	DS	Mín	DI	Media	DS	Mín	DI
Tratamiento	-1.46	15.1	-1.5	13.8	0.23	15.2	-0.50	16.25	0.04	8.4	0.0	7.8
		p-valor 0.6253				p-valor 0.9464*				p-valor 0.9353*		
Control	-17.9	24.2	-24	42.7	-8.7	14.4	-8.5	23.2	-4.2	15.9	-3.5	18.2
		p-valor 0.0009				p-valor 0.0080*				p-valor 0.1933		
p-valor		0.0053				0.0320				0.2085**		

La comparación entre el nivel basal y la posintubación de SIS, DIA y FC no fue significativa para el grupo tratamiento, mientras que en el grupo control las presiones sistólica y diastólica disminuyeron de manera significativa, no observándose cambios estadísticamente significativos en FC.

Finalmente se analizaron las diferencias posintubación–basal entre los dos grupos (tratados vs. controles) utilizando tests t para muestras independientes de acuerdo a si sus varianzas eran homogéneas o no según correspondiere y, para el caso (**), el test de suma de rangos de Wilcoxon para muestras independientes.

De la aplicación de estos tests, cuyos p-valores se informan en la última fila del cuadro, se concluye que las diferencias posintubación–basales entre los dos grupos resultaron significativas, exceptuando la correspondiente a la frecuencia cardiaca.

Del cuadro 7-4 se concluye que no hay evidencia significativa en la diferencia de la variable IOTpl entre los grupos, mientras que IOTse es significativamente mayor en el grupo control.

Los p-valores informados se deducen de la aplicación del test de suma de rangos de Wilcoxon para muestras independientes.

El cuadro 7-5 muestra las correlaciones de rangos de Spearman entre algunas de las variables para cada uno de los grupos y el p-valor correspondiente al test de no correlación. Se puede concluir que en todos los casos las correlaciones son significativamente distintas de cero, salvo en el grupo tratamiento, donde para las variables

DOSIST y PESOM el p-valor que se obtiene es mayor a 0.05. También se calculó la correlación de Spearman entre DOSISK y DOSISM para el grupo tratado, obteniéndose una estimación de 0.8590, y de la aplicación del test correspondiente se concluyó que resulta significativamente distinta de cero (p-valor = 0.0000).

También se ha investigado la comparación entre los dos grupos del comportamiento del doble producto como un índice del manejo de la descarga adrenérgica durante la intubación endotraqueal. Esta variable comparativa se obtuvo con la siguiente fórmula:

$$DP = SIS2 \times FC2 - SIS1 \times FC1$$

De la cual se presenta a continuación alguna información.

Tanto en el grupo control como en el grupo tratamiento se observa una disminución del producto SIS x FC al pasar del nivel basal al posintubación.

Sin embargo, esta disminución es significativamente mayor en el grupo control. Para concluir lo anterior se aplicó el test de suma de rangos de Wilcoxon para muestras independientes y se obtuvo un p-valor = 0.0037. Los resultados de esta comparación se expresan claramente en la figura 7-1, donde se puede observar cómo la mayor parte de los pacientes que fueron dosificados con la prueba de sensibilidad a la benzodiazepina mantienen los valores de presión arterial y de frecuencia cardiaca más cercanos a los valores basales, con un comportamiento diferente al grupo control con valores más dispersos.

Cuadro 7-4. Comparación entre las concentraciones plasmáticas y en sitio de efecto durante la intubación

Grupo	IOTse		IOTpl	
	Mediana	DI	Mediana	DI
Tratamiento	106.9	51.4	132.9	42.4
Control	149.6	41.9	153.4	66.9
p-valor	0.0000		0.0837	

Cuadro 7-5. Relación dosis peso total y peso magro

Grupo	Dosis T vs. peso	Dosis T vs. peso M	Peso vs. peso M
Tratamiento	0.6486	0.3813	0.7628
	p-valor 0.0005	p-valor 0.0551	p-valor 0.0000
Control	0.9827	0.9107	0.8896
	p-valor 0.0000	p-valor 0.0000	p-valor 0.0000

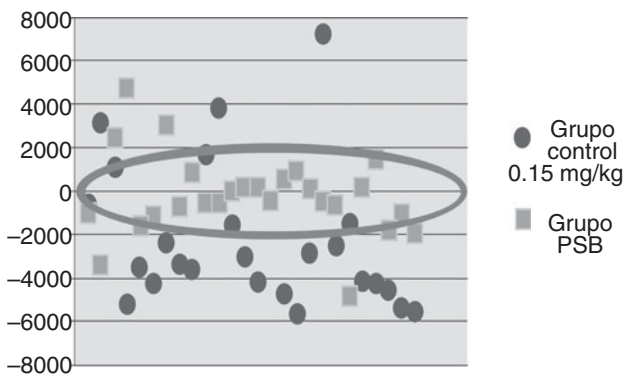


Figura 7-1. Doble producto: diferencia entre basal posIT con 0.15 mg/kg⁻¹ y basal-posIT con PSB con 0.10, 0.15, 0.20 mg/kg⁻¹.

Discusión

El estudio farmacocinético del midazolam, calculando la dosis plasmática y en el sitio de efecto (cerebro) segundo a segundo y correlacionándolo con la profundidad de la sedación, revela datos interesantes.

El pico máximo plasmático de midazolam se produce en menos de 30 seg en todos los pacientes luego de una inyección en bolo.

Muy por el contrario, la concentración máxima en el sitio de efecto se alcanza no antes de los 10 min, lo que se corresponde farmacocinéticamente con el punto denominado estado de equilibrio de efecto máximo, relacionándose este punto con la máxima cantidad de receptores GABA modulados por las moléculas de midazolam.

A los 30 min de efectuado el bolo I, la concentración en el sitio de efecto ya se encuentra a menos de 50% del pico máximo obtenido a nivel del sistema nervioso central, correlacionado con la rápida finalización del efecto sedohipnótico del fármaco. Esto permitiría relacionar adecuadamente los fenómenos farmacoclinicos de manera directa.

El primer concepto que surge claramente es el de la concentración plasmática máxima obtenida, la cual se alcanza muy rápidamente y su diferencia no es signifi-

cativa entre todos los pacientes estudiados. La variabilidad interpersonal no pasaría por un fenómeno de concentración, puesto que a pesar de los diferentes pesos de los pacientes la correlación con el volumen de distribución es constante. Debe aclararse que un fenómeno de hipoproteinemia podría desviar esta constante, aumentando la disponibilidad de fármaco libre en plasma, alteración que se prevé en la prueba de sensibilidad, puesto que también estaría modificada la respuesta a la dosis de prueba.

El tiempo de comienzo de acción (*onset time*) o la concentración máxima cerebral tarda 10 min en alcanzarse. Esto explicaría algunos fenómenos clínicos que muchas veces también son atribuidos a la variabilidad de respuesta.

Luego del bolo IV se deberá esperar el tiempo adecuado para determinar el nivel de sedación buscado en cada paciente. Cuando se titula el midazolam buscando ajustar la dosis según la profundidad del sueño deben aguardarse 10 min para reinyectar de nuevo una dosis complementaria de la primera.

En la figura 7-2 se aprecia claramente cómo, si la sedación deseada se alcanza a los 60 ng/mL en el sitio de efecto, se la alcanza esperando el tiempo sugerido, y si se reinyectan 3 mg la concentración alcanzada superará ampliamente la que se buscaba.

Como se comentó en la introducción de este trabajo, es conocida, en especial por los médicos anestesiólogos, la gran variabilidad interindividual de los pacientes a la administración de benzodiazepinas. Este fenómeno, desde el punto de vista de la farmacología, se denomina idiosincrasia. Se define idiosincrasia como la reactivi-

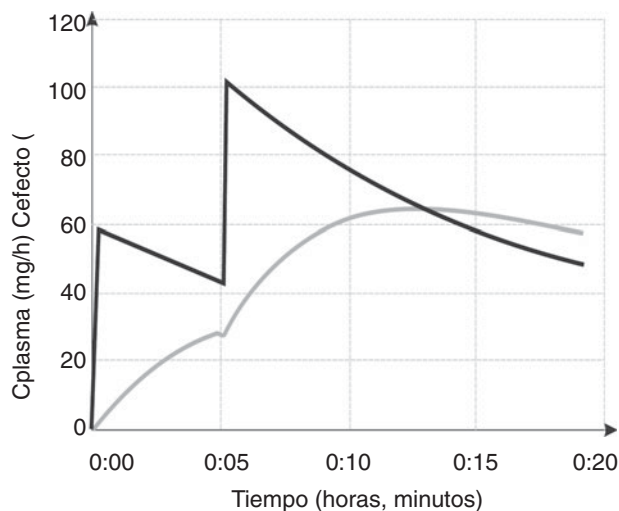


Figura 7-2. Reinyección anticipada de midazolam con aumento significativo de la Cse (modo simulado con *software* Rugloop).

Cuadro 7-6. Comparación de doble producto entre los grupos

Grupo	Doble producto			
Tratamiento	-186	1 889	-393	1 693
Control	-2 096	3 280	-3 152	4 077

dad anormal a una sustancia química determinada por mecanismos genéticos.⁶

Las benzodiazepinas no se escapan de la definición farmacológica anteriormente expuesta. Dada la importancia que conlleva la utilización de esta clase de fármacos en la práctica de la anestesia total intravenosa, se cree que es útil la prueba de sensibilidad que se ha descrito.

Es bien conocida la importancia del receptor GABA_A en la práctica anestésica como mediador de la respuesta sináptica inhibitoria. También se ha demostrado el posible paralelismo entre las variaciones de distintos agentes anestésicos y la variación regional en subtipos del receptor GABA_A. Estos resultados se deben a la expresión diferente de aproximadamente 18 subunidades de genes. Al haber receptores con variable composición de sus subunidades se ve una diferente sensibilidad al GABA, a los efectos moduladores de los fármacos sobre el receptor.⁷

Phillips⁸ y col. demostraron que la utilización de benzodiazepinas disminuía la incidencia de despertares intraoperatorios de 8.9% a 1.14% en 700 pacientes estudiados que se sometieron a cirugía de revascularización miocárdica. Si bien este tipo de cirugía tiene características que le son propias, es oportuno señalar el importante papel de las benzodiazepinas en evitar los recuerdos intraoperatorios, máxime teniendo en cuenta la gran estabilidad hemodinámica que estos fármacos brindan.

Se han publicado trabajos en los que se demuestra que el efecto terapéutico de la benzodiazepina se halla en relación directa con la cantidad de receptores ocupados a nivel del SNC.⁹ Estos autores no sólo describen cambios clínicos, sino también cambios a nivel del EEG, y también se describe correlación entre la dosis y los cambios en el EEG. Otros trabajos demuestran que la dosis efectiva es 50% menor en pacientes ancianos si se los compara con pacientes jóvenes. Sin embargo, esta diferencia no se debe a cambios farmacocinéticos, sino a cambios en la afinidad fármaco-receptor.¹⁰ También refieren los autores que hubo una gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas necesarias para llegar al objetivo de sedación propuesto (abolición de la respuesta a estímulos verbales y ondas

del EEG con frecuencias menores de 4 Hz) sin tener en cuenta la edad.

Otra publicación¹¹ concluye que no hay una gran variabilidad interindividual en la farmacocinética del midazolam en pacientes sometidos a *bypass* aortocoronario, con lo que se reforzaría la hipótesis de la afinidad fármaco-receptor. Sin embargo, no es el único factor de interés, ya que los mecanismos anticolinérgicos centrales también han sido involucrados en las acciones sedativas del midazolam.¹²

Asimismo, otro componente importante y útil en anestesiología de esta familia de fármacos es la amnesia. La concentración de benzodiazepina en sitio de efecto para lograr este fin es menor que para lograr hipnosis. Esto surge de la práctica diaria. Sin embargo, también debe personalizarse la ventana terapéutica para este componente, ya que es distinta en cada paciente (siendo tal vez distinta en el mismo paciente ante situaciones quirúrgicas diferentes).

Como ya se ha expuesto, la respuesta del paciente a la administración de benzodiazepinas en general y a midazolam en particular es dependiente de la afinidad fármaco-receptor. En la actualidad esto no puede cuantificarse en el intraoperatorio; sin embargo, los autores son optimistas en el sentido de la aparición de nuevos monitores que indiquen el grado de hipnosis del paciente. En la actualidad se ha correlacionado la profundidad de la anestesia (cuantificada por el índice biespectral) con la concentración en sitio de efecto dada por simuladores farmacocinéticos,¹³ pero debe tenerse en cuenta que estos índices que consideran el análisis eléctrico de la actividad cortical cerebral no se encuentran validados para todos los fármacos empleados en anestesiología, careciendo de valor predictivo del estado de conciencia para opioides y benzodiazepinas.

CONCLUSIÓN

La prueba de sensibilidad descrita es predictiva de la dosis necesaria para obtener una adecuada hipnosis durante la intubación orotraqueal.

REFERENCIAS

1. **Tydén H, Westerholm CJ:** Cardiovascular effects of neurolept anaesthesia in patients with coronary artery disease. *Anaesthesiol Scand* 1979;23(5):471-479.
2. **Raza SM:** Midazolam causes no adverse hemodynamic effects in cardiac patients. *Clin Ther* 1987;10(1):40-43.
3. **Tornetta FJ:** A comparison of droperidol, diazepam, and hydroxyzine hydrochloride as premedication. *Anesth Analg* 1977;56(4):496-500.
4. **Whitman JG:** Midazolam en anestesiología. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(Suppl 108):15-20.

5. **Lichter JL:** *Drugs and other methods of premedication*. San Francisco, Annual Resresher Course Lectures, ASA, 1994: 124–126.
6. **Prichett DB, Sontheimer H et al.:** Importance of level of the GABA receptor subunit for BZD. *Pharmacology Nature* 1989;338:582–585.
7. **Scharwartz R, Skolnik P et al.:** Demonstration of GABA barbiturate–receptor mediated chloride transport in rat brain synaptoneuroosomes. A functional assay of GABA receptor–effector coupling. *A Biochen Psychopharmacol* 1986;41: 33–49.
8. **Richard JG, Schoch P:** Benzodiazepine receptors: new vistas. *Semin Neurosci* 1991;3:191–203.
9. **Greemblatt DJ, Divall M et al.:** Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepine. *Clin Pharmacol* 1983;8:233–252.
10. **Ziegler WH, Schalach E et al.:** Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam, and their hydroxy metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:635–695.
11. **Dundee JW, Halliday NJ:** Midazolam: a review of the pharmacological properties and therapeutic use. *Drug* 1984;28: 519–543.
12. **Quinlan JJ, Firestone L:** Clinical pharmacology and applications of benzodiazepine. Agonist and antagonist. En: *The pharmacologic basis of anesthesiology*. Nueva York, 1994: 271–293.
13. **Bunder N:** Utilisation du midazolam en neurochirurgie. *Cahier d'Anesthesiologie* 1995;43:177–178.
14. **Thiel A, Zickman B:** Effects of intravenous agents on middle cerebral artery blood. Flow velocity during induction of general anesthesia. *J Clin Monit* 1995;11:92–98.
15. **Durueil B:** Pathologie respiratoire et midazolam. *Cahier d'Anesthesiologie* 1995;43:181–184.
16. **Gomar Sancho C:** Benzodiazepinas y anestesia. *Anestesia Intravenosa Total* 1997;143–144.
17. **Samuelson PN, Reves JG:** Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam in the anesthetized patient with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1981;60: 802–806.
18. **Marty J:** Utilisation du midazolam chez le patient atheroma-teux. *Cahier d'Anesthesiologie* 1995;43:167–169.
19. **Crozier TA, Beck D et al.:** Endocrinological charges following etomidate, midazolam or methohexital for minor surgery. *Anesthesiology* 1987;66:628–635.
20. **Yamamura T, Haracka K, Okamura A:** Is the site of action of ketamine anesthesia the N–methyl–D–aspartate receptor? *Anesthesiology* 1990;72:704–710.
21. **Lodge D, Aris NA:** Effects of phencyclidines on excitatory amino acid activation of spinal interneurons in the cat. *J Pharmacol* 1982;77:203–204.
22. **Loscalzo LM:** Opioid receptors are involved in the sedative and antinociceptive effects of hesperidin as well as in its potentiation with benzodiazepines. *Eur J Pharmacol* 2008;580 (3):306–13. Publicación electrónica: 13 de noviembre de 2007.
23. **Elena GA:** Hemodynamic, immunologic and systemic stress response during surgery under total intravenous anesthesia with midazolam–ketamine–fentanyl or remifentanyl–midazolam: a randomized clinical trial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006;53(5):275–282.
24. **Chaobal HN:** Single–point sampling for assessment of constitutive, induced, and inhibited cytochrome P450 3A activity with alfentanil or midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(5):529–539.
25. **De Castro J:** The use of midazolam and opioid associations in anesthesia (ataranalgesia). *Acta Anaesthesiol Belg* 1987; 38(3 Suppl 1):33–44.
26. **Shorrab AA, Atallah MM:** Total intravenous anaesthesia with ketamine–midazolam versus halothane–nitrous oxide–oxygen anaesthesia for prolonged abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(11):925–931.
27. **Sekine S:** Changes in expression of GABAA alpha4 subunit mRNA in the brain under anesthesia induced by volatile and intravenous anesthetics. *Neurochem Res* 2006;31(3):439–48. Publicación electrónica: 3 de mayo de 2006.
28. **Khan KK, He YQ, Domanski TL, Halpert JR:** Midazolam oxidation by cytochrome P450 3A4 and active–site mutants: an evaluation of multiple binding sites and of the metabolic pathway that leads to enzyme inactivation. *Mol Pharmacol* 2002;61(3):495–506.
29. **Waugh DJ, Gaivin RJ, Damron DS, Murray PA, Pérez DM:** Binding, partial agonism, and potentiation of alpha(1)–adrenergic receptor function by benzodiazepines: a potential site of allosteric modulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291(3):1164–1171.
30. **Frenkel C, Urban BW:** Interactions of intravenous anesthetics with human CNS ion channels. Electrophysiologic studies with a new type of voltage clamp technique. *Anaesthesist* 1994;43(4):229–234.
31. **Li S:** Further studies on the mechanism of action of the endogenous benzodiazepine receptor ligand octadecaneuropeptide on gonadotropin–releasing hormone gene expression in the rat brain. *Neuroendocrinology* 1996;64(2):79–84.
32. **Haberthur C, Lehmann F, Ritz R:** Assessment of depth of midazolam sedation using objective parameters. *Intens Care Med* 1996;22(12):1385–1390.
33. **Capria JJ:** *Midazolam en TIVA (experiencia argentina). La anestesia intravenosa II*. 2006:171–180.
34. **Miyake W:** Effect of remifentanyl on cardiovascular and bispectral index responses following the induction of anesthesia with midazolam and subsequent tracheal intubation. *J Anesth* 2010;24(2):161–167. Publicación electrónica: 26 de febrero de 2010.
35. **Schmidt J:** Early recovery from anesthesia and extubation in an infant with very long chain acyl–CoA dehydrogenase deficiency using midazolam, mivacurium, and high dose remifentanyl. *Paediatr Anaesth* 2009;19(9):909–910.
36. **Schmartz D:** Haemodynamics during remifentanyl induction by high plasma or effect–site target controlled infusion. *Acta Anaesthesiol Belg* 2007;58(1):15–18.

Anexo 1

1. **Carrasco Jiménez MS:** *Anestesia intravenosa*. Pág 156.
2. **Dahlgren G, Settergren G, Ribeiro A, Brodin LA:** Changes in left ventricular diameter during intravenous induction of anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:399–401.
3. **Reves JG, Glass PSA:** Anestésicos intravenosos no barbitúricos. En: Miller RD (ed.): *Anestesia*. Barcelona, Doyma, 1993:219–252.
4. **Dershwitz M, Rande GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors**

- PM et al.:** Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995;81: 619–623.
5. **De Jonghe B, Cook D, Appere De Vecchi C, Guyatt G, Meade M et al.:** Using and understanding sedation scoring system: a systematic review. *Intens Care Med* 2000;26(3): 275–285.
 6. **Goodman & Gilman:** *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª ed. Vol. I:74.
 7. *Toxicol Lett* 1998;100–101:193–201.
 8. **Phillips AA, McLean RF, Devit JH, Harrington EM:** Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1993;40:922–926.
 9. *Neuropharmacology* 1996;35(9–10):1483–1491.
 10. **Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, Geisslinger G, Dingemans J et al.:** The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(6):630–639.
 11. **Zomorodi K, Donner A, Somma J, Barr J, Sladen R et al.:** Population pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion for sedation following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1998;89(6):1418–1429.
 12. **Ebert U, Oertel R, Kirch W:** Physostigmine reversal of midazolam-induced electroencephalographic changes in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67(5):538–548.
 13. **Hoymork SC, Reder J, Grimsmo B, Steen PA:** Bispectral index, predicted and measure drug levels of target-controlled infusions of remifentanyl and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta Anesthesiol Scand* 2000;44:1138–1144.

Analgesia multimodal

Arizbe Rivera Ordóñez

INTRODUCCIÓN

La sensación de dolor es una de las funciones vitales del organismo humano que aportan información acerca de la existencia de una lesión sobre él. Todas las intervenciones quirúrgicas van seguidas de la aparición de dolor, pudiendo incrementarse las respuestas metabólicas endocrinas, los reflejos autonómicos, las náuseas, el íleo, el espasmo muscular, y también la morbilidad y la mortalidad posoperatorias.

El tratamiento óptimo del dolor es imprescindible para conseguir una pronta movilización y rehabilitación, una completa recuperación y una reducción de la morbilidad. La búsqueda continua por parte de los anestesiólogos de un mejor tratamiento del dolor ha llevado a la asociación de diversos fármacos y técnicas, con mejores resultados que la monoterapia.

El control adecuado del dolor agudo constituye una de las piedras angulares para conseguir una recuperación acelerada, lo que en términos de gestión implica una disminución de la estancia hospitalaria y, por lo tanto, de los costos, y desde el punto de vista médico implica una disminución de la morbimortalidad.¹

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

La definición de dolor posoperatorio resulta complicada debido a la gran cantidad de factores que participan en su producción. Se podría considerar como un dolor

de carácter agudo secundario a una agresión directa o indirecta que se produce durante el acto quirúrgico, de modo que se incluiría no sólo el dolor debido a la técnica quirúrgica, sino también el originado por la técnica anestésica, las posturas inadecuadas, contracturas musculares, distensión vesical o intestinal.

Existen dos mecanismos implicados en la producción del dolor posoperatorio: el primero por una lesión directa sobre las fibras nerviosas de las diferentes estructuras afectadas por la técnica quirúrgica, y el segundo por la liberación de sustancias algógenas capaces de activar y sensibilizar los nociceptores. Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de dos tipos: los mecanorreceptores A6 (mielínicos) y los receptores C poli-modales (amielínicos); ambos tienen un alto umbral de activación. La sensación de dolor se produce por la estimulación directa de estas terminaciones nerviosas, pero también la inflamación producida por el procedimiento quirúrgico producirá una sensibilización periférica que aumenta la sensibilidad de estos nociceptores o, lo que es lo mismo, disminuye su umbral de activación.

En este fenómeno de sensibilización periférica participan diversas sustancias, como prostaglandinas, potasio, bradisinina, sustancia P, péptido asociado al gen de la calcitonina, histamina, etc.

Estas sustancias aumentan la sensibilidad del nociceptor al aumentar la permeabilidad de canales iónicos por acción de segundos mensajeros, dando lugar a la expresión de nuevas proteínas o a la inducción de nuevas enzimas que afectan a las propiedades del nociceptor y a su capacidad para transmitir la señal dolorosa.²

Junto con el fenómeno de sensibilización periférica existe también un fenómeno de sensibilización central, que se produce en las neuronas del asta posterior de la

médula espinal, y es lo que se denomina fenómeno de *wind-up*. Esta sensibilización central se produciría por la estimulación nociceptiva mantenida sobre las neuronas del asta posterior, dando lugar a la liberación, en la sinapsis del asta posterior, de neurotransmisores, sobre todo sustancia P y glutamato, que actuarían respectivamente sobre receptores lentos NK1 y rápidos AMPA, dando lugar a una despolarización de la neurona; por el flujo mantenido de neurotransmisores el receptor NMDA, que se encontraba bloqueado por una molécula de magnesio, se desbloquea permitiendo que el glutamato se pueda unir a él. Esta unión hace que la membrana neuronal disminuya de manera importante su umbral de excitación, de forma que mínimos estímulos producen grandes descargas en las neuronas del asta posterior. En este proceso intervienen también el óxido nítrico y prostaglandinas sintetizadas a este nivel.²

El control de estos dos fenómenos fisiológicos (sensibilización periférica y central) es el objetivo que se busca en la clínica para lograr un adecuado control del dolor posoperatorio.

RESPUESTA CORPORAL AL DOLOR

El dolor posoperatorio es una variante del dolor agudo; es uno de los peor tratados, pudiendo durar horas o días, y produce ansiedad y angustia. Condiciona comportamientos posteriores ante una nueva intervención. Tradicionalmente su tratamiento ha sufrido limitaciones y carencias y en muchas ocasiones lo han considerado “normal”.

La deficiencia o ausencia de analgesia va a producir efectos deletéreos en el paciente a nivel respiratorio, cardiovascular y del sistema neuroendocrino.³

Los cambios fisiopatológicos al dolor se acompañan típicamente de alteraciones neuroendocrinas sistémicas y de una respuesta inflamatoria local directamente relacionada con la intensidad del trauma quirúrgico y modulada por la técnica anestésica. Esta respuesta se traduce en modificaciones de otros órganos y sistemas con afectación de la coagulación, sistema inmunitario y sistema cardiovascular.

La activación del sistema nervioso simpático aumenta la frecuencia cardiaca, la contractilidad y la presión arterial con aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. La vasoconstricción coronaria secundaria a la activación simpática puede comprometer el aporte miocárdico de oxígeno.

Las complicaciones cardiovasculares más frecuentes son la hipertensión arterial y las arritmias; sin embargo, la inclusión de pacientes con patología coronaria estable en programas de cirugía sin ingreso y la realización de cirugías más complejas deben ir seguidas de un manejo adecuado de dolor, para no exponer al paciente a un riesgo aumentado de presentar complicaciones de tipo isquémico.⁴

Las complicaciones pulmonares graves son poco frecuentes en concordancia con el tipo de cirugía que se realiza habitualmente; no obstante, la aceptación de pacientes de edad avanzada, enfermedad pulmonar previa, fumadores y con obesidad podría facilitar el desarrollo de complicaciones respiratorias si además coexiste la presencia de dolor severo en el periodo posoperatorio.⁵

Las alteraciones gastrointestinales y el íleo posoperatorio se asocian especialmente con la cirugía abdominal debido a reflejos inhibitorios simpáticos, respuesta inflamatoria local intestinal y opioides. La presencia de una estimulación intensa del sistema simpático por dolor inhibirá el retorno de la función gastrointestinal. La aparición de náusea y vómito posoperatorio está relacionada con el enfoque del tratamiento del dolor basado en técnicas ahorradoras de opioides.⁶

NIVELES DE ACTUACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR POSOPERATORIO

Para la mejor comprensión de las alternativas terapéuticas que se tienen en relación con el tratamiento del dolor posoperatorio pueden considerarse cuatro fases desde la producción de la lesión hasta la percepción de la misma: transducción, transmisión, modulación y percepción.

La transducción es el proceso que ocurre en el nociceptor, donde el estímulo doloroso se convierte en estímulo eléctrico.

La transmisión es la conducción de este estímulo a través de las fibras nerviosas aferentes hasta la médula espinal.

La modulación consiste en una serie de procesos que acontecen en la médula espinal y que pueden suprimir o amplificar el estímulo nociceptivo. Desde el asta dorsal de la médula espinal la señal nociceptiva es transmitida por las vías ascendentes hasta los núcleos del tálamo y la corteza sensorial, donde el estímulo produce una respuesta asociada con la percepción de la sensación dolorosa.⁷

Las técnicas para el tratamiento del dolor deben ir dirigidas a actuar sobre alguno de los escalones ya citados.

ANALGESIA MULTIMODAL Y ANALGESIA PREVENTIVA

La analgesia multimodal o balanceada tiene como objetivo alcanzar un alto nivel de analgesia con el menor número de efectos no deseados. Este concepto propone claramente la necesidad de utilizar en forma combinada dos o más fármacos o estrategias de tratamiento del dolor que exalten las acciones analgésicas y reduzcan los efectos adversos.^{8,9}

Las técnicas de analgesia multimodal pueden reducir la sensibilización central, mejorar el control del dolor y finalmente reducir las secuelas a largo plazo.

La escalera analgésica es la mejor demostración de la utilización multimodal de los analgésicos y recomienda el manejo progresivo de los diferentes tipos, con una evaluación continua del dolor.

El enfoque de la analgesia multimodal para el manejo del dolor agudo posoperatorio es facilitar la rehabilitación del paciente. Los abordajes multimodales combinados con protocolos de recuperación acelerada pueden reducir el tiempo de estancia hospitalaria; se ha demostrado que esto funciona con equipos quirúrgicos, anesestesiólogos, enfermeras y pacientes que trabajan juntos con guías clínicas bien establecidas.¹⁰

El concepto de analgesia preventiva (es decir, aplicar analgésicos antes de que se produzca el daño quirúrgico, para así aumentar el umbral posoperatorio al dolor) ha ganado rápida difusión entre los médicos. Sin embargo, hasta el momento no hay estudios controlados que hayan demostrado beneficios de la analgesia preventiva respecto a otras técnicas. La analgesia preventiva busca evitar la hiperalgesia de las heridas o fenómenos de *wind-up* que se dan con motivo del incremento de la respuesta al dolor por una estimulación subsecuente.⁸

TIPOS DE ANALGESIA MULTIMODAL

La analgesia posoperatoria multimodal es la más empleada en la actualidad y comprende la combinación de varias técnicas y analgésicos, como por ejemplo:

- a. Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y opioide intravenosos.
- b. Opiode vía endovenosa con sistema de PCA (analgesia controlada por el paciente).

- c. Opiode más AINE endovenosos más bloqueos nerviosos periféricos o de plexos.
- d. AINE endovenoso más bloqueos nerviosos periféricos o de plexos.
- e. Epidural continua con bomba de infusión o en bolos más AINE endovenoso.
- f. Infiltración de campo con anestésicos locales más AINE, opioides o ambos.

Con la analgesia posoperatoria multimodal se emplean dosis menores debido a que la combinación de técnicas y medicamentos potencia el efecto analgésico, brindando una mejor analgesia posoperatoria.¹¹

BASES DEL MANEJO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR

- a. Seleccionar el fármaco y la vía apropiados.
- b. Realizar una adecuada titulación del fármaco.
- c. Pautar el intervalo de dosis de acuerdo con la duración del medicamento.
- d. Prevenir el dolor persistente, dejando indicadas las dosis de rescate.
- e. Anticipar, prevenir y tratar los efectos secundarios.
- f. Usar fármacos adyuvantes adecuados cuando estén indicados.
- g. Establecer la respuesta al tratamiento a intervalos regulares utilizando las escalas de medición del dolor.¹²

MONITOREO DEL DOLOR

Para una mejor efectividad la unidad de dolor debe contar con personal profesional que se encargue del monitoreo de los pacientes y de los ajustes de los medicamentos según las necesidades de cada paciente. Como el servicio debe funcionar las 24 h del día, se hace indispensable entrenar a todo el personal de enfermería y disponer de un anesestesiólogo durante todo el tiempo, tomando en cuenta los siguientes puntos:

- 1. Evaluar la intensidad del dolor inicial y su evolución en reposo y con los movimientos. En la primera hora posoperatoria se evalúa cada 10 min hasta que el dolor sea menor de 4/10. Posteriormente se

evalúa al menos cada hora durante las primeras 4 h y después se continúa evaluando cada 4 h.

2. Evaluar simultáneamente la escala de sedación, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria.
3. Registrar complicaciones del manejo del dolor, como retención urinaria, náuseas, vómito, prurito, sedación, depresión respiratoria.
4. Consignar al final el grado de mejoría del paciente con el manejo del dolor.¹³

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR

Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos forman un numeroso grupo de fármacos que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos. No producen depresión respiratoria y no inducen tolerancia ni dependencia física. Su eficacia analgésica es limitada (efecto techo) y no es dependiente de dosis (el incremento de la dosis puede prolongar el efecto, pero no produce más analgesia y aumenta la incidencia de efectos secundarios). Son efectivos para el tratamiento del dolor de leve a moderado y en algunos casos pueden controlar el dolor intenso de componente inflamatorio, posquirúrgico y cólico.

Su mecanismo de acción se debe a la inhibición periférica y central de la ciclooxigenasa (COX) y a disminución de la producción de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico.

En el sistema nervioso central (SNC) su mecanismo de acción es sobre la actividad de células inflamatorias, liberación de enzimas, liberación de radicales libres de oxígeno y otros mecanismos, revelando que los efectos de los AINE pueden ser independientes de la síntesis de PG.¹³

Se han descrito dos isoenzimas de la ciclooxigenasa:

1. La COX-1, que es constitutiva, responsable de la agregación plaquetaria, la hemostasia y la protección de la mucosa gástrica, pero que también aumenta de dos a cuatro veces en el proceso inicial inflamatorio y en líquido sinovial de procesos crónicos como la artritis reumatoide.
2. La COX-2, que es inducida, causante de dolor (al aumentar de 20 a 80 veces en la inflamación), fie-

bre y carcinogénesis. Sin embargo, ambas formas son constitutivas en el ganglio de raíz dorsal y en la sustancia gris de la médula espinal.¹⁴ Por ello, aunque la administración espinal de inhibidores de la COX-1 no se ha mostrado eficaz, los fármacos inhibidores de la COX-2 (coxib) tienen un papel importante en la sensibilización central y en el efecto antihiperálgico al bloquear la forma constitutiva a nivel medular y disminuir la producción central de prostaglandina E.¹⁵ Si bien los fármacos coxib presentan un menor riesgo hemorrágico gastrointestinal y un nulo efecto sobre la función plaquetaria, no está demostrado que reduzcan las complicaciones renales (hipertensión, edema y nefrotoxicidad).

La inactivación de estas enzimas bloquea la sensibilización y la activación de las fibras nerviosas periféricas, disminuyendo el número de impulsos hacia el sistema nervioso central.

Las COX1 se utilizan para el tratamiento del dolor de leve a moderado; en el tratamiento del dolor posoperatorio son llamadas ahorradores de opioides.

Ventajas de los AINE tradicionales:

- Son útiles en una gran variedad de dolores de leve a moderada intensidad.
- Diversidad de AINE.
- Venta libre.
- Se pueden dar simultáneamente con opioides.
- Bajo costo.

Desventajas de los AINE tradicionales:

- Tienen efecto techo.
- Pueden producir trastornos gástricos.
- Pueden producir trastornos renales.
- Pueden incrementar el riesgo de sangrado.

La administración de inhibidores específicos de COX2, como el celecoxib, reduce la excreción urinaria de metabolitos de prostaglandinas.

Todos los coxib, dependiendo de la dosis y farmacocinética del producto, producen un incremento de la presión arterial y retención hídrica. Su uso en pacientes con patología cardiovascular necesita constante vigilancia y precaución.

En general, todos los inhibidores específicos de COX2 deben ser utilizados con mucha cautela en caso de ser necesarios en aquellos pacientes que tengan alguna alteración de la función renal y trastornos cardiovasculares (como insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial).¹²

Paracetamol

El paracetamol o acetaminofén es un coadyuvante eficaz para la analgesia con opioides, disminuyendo en 20 a 30% las necesidades de estos últimos o las puntuaciones de dolor. Se considera que tiene efectos analgésicos y antipiréticos, pero no se le considera antiinflamatorio.

Parece que podría actuar bloqueando la COX-3 detectada en la corteza cerebral, disminuyendo así el dolor y la fiebre. Esta tercera isoenzima, similar a la COX-1 mARN, presenta un intrón-1 retenido que altera su expresión genética en humanos y puede hacer dudar que ésta sea la vía de su acción terapéutica, que a nivel central podría favorecerse por una menor presencia de endoperoxidos en las células nerviosas.

El paracetamol inhibe la liberación de prostaglandinas a nivel del cordón espinal y tiene efectos sobre los mecanismos serotoninérgicos para inhibición del dolor. Por otra parte, ambos reducen la producción de óxido nítrico en el SNC.¹³

Opioides

Los opioides constituyen la piedra angular del tratamiento del dolor agudo posoperatorio, en especial para aquellos procedimientos que causan dolor de moderado a severo.

Son considerados analgésicos por excelencia, ya que se unen específicamente a los receptores opioides endógenos del SNC, y alteran la percepción y la respuesta emocional del dolor sin afectar otras modalidades táctiles. La neuromodulación del dolor secundaria a la activación de receptores μ , κ y δ se produce por inhibición de las neuronas presinápticas y postsinápticas a nivel tanto espinal como supraespinal.¹⁶

Su utilización de forma parenteral en el dolor de moderado a severo consigue un buen efecto analgésico en un corto espacio de tiempo, siendo preferible la vía intravenosa a la intramuscular por su mayor biodisponibilidad. La vía oral con fármacos de liberación sostenida está demostrando también su utilidad en este campo.

El aspecto que limita el uso de los opioides es la presencia de efectos adversos asociados; en el caso de la activación de receptores μ se presenta depresión respiratoria, bradicardia, prurito, náusea, vómito, dependencia física, tolerancia, aumento del tono musculoesquelético y disminución del peristaltismo gastrointestinal y genitourinario; en el caso de activación de los receptores κ y δ se describe sedación, disforia y efectos psicomiméticos.

Debido a sus propiedades farmacocinéticas, la morfina agonista μ se ha usado principalmente para la analgesia posoperatoria debido a su acción lenta y progresiva (entre 15 y 60 min) y su duración prolongada (6 a 24 h); sin embargo, su empleo es limitado por la presencia de efectos adversos.¹⁶ La dosis de morfina en el control del dolor posoperatorio depende de las características clínicas de cada paciente, y van de 2 a 5 mg cada 5 a 30 min según necesidades; algunos pacientes requieren dosis de mantenimiento de 4 a 8 mg cada 4 a 6 h.

Para su uso epidural en el adulto va de 3 a 5 mg de impregnación seguida de 0.1 a 0.7 mg/h.

Para uso intratecal la dosis debe ser 10% de la dosis total epidural o en adultos de 0.2 a 1 mg en dosis única.¹⁷

La meperidina se utiliza en dolor agudo posoperatorio en aquellos pacientes que deban recibir morfina, como en el caso de espasmo biliar y del esfínter de Oddi. Por su metabolito activo la normeperidina, que es causante de neurotoxicidad, no debe utilizarse en pacientes con función renal comprometida.

El tramadol es un opioide sintético con una afinidad débil por el receptor μ (6 000 veces menor que morfina) y también por los receptores κ y δ , que presenta un mecanismo no opioide, como es la inhibición de la recaptura de serotonina y adrenalina en el sistema nervioso central, lo que potencia las vías inhibitorias del dolor.¹⁸ Produce un número menor de efectos secundarios, destacando entre ellos las náuseas, debido a su menor potencia respecto a la morfina (1/5 a 1/10 según su administración: oral o parenteral). Se ha demostrado su utilidad en una gran variedad de procesos con dolor moderado, recomendándose de 50 a 150 mg intravenosos con una equipotencia con la morfina de 5 a 15 mg.¹⁸

El fentanilo produce una excelente analgesia posoperatoria, aunque de corta duración. La administración en infusión continua debe vigilarse, ya que se corre el riesgo de sobredosificación. Cuando se combina la infusión continua con PCA habiendo establecido previamente la mínima concentración efectiva (MEC) se puede obtener un adecuado control del dolor posoperatorio.¹⁹

Se puede utilizar con esquemas ya establecidos, como el de PCA con las siguientes dosis: carga: 0.02 a 0.1 mg; infusión: 0.02 a 0.1 mg/h; bolos de rescate: 0.02 a 0.5 mg.

Una de las principales bases para la administración de opioides es la realización de adecuada titulación y vigilancia y hacer ajuste de dosis cada 24 h.¹⁹

Anestésicos locales

Son los analgésicos más eficaces y poderosos en el dolor localizado cuando se pueden administrar para blo-

quear los impulsos neurales que provienen de la zona quirúrgica. El mecanismo de acción más aceptado para los AL es la inhibición directa de los canales de sodio activados por voltaje, que se inicia por la unión de la molécula anestésica con uno o más receptores localizados en el canal de sodio mismo, lo cual impide el flujo necesario de ion sodio para el inicio y la propagación del potencial de acción a nivel neural.²⁰ La lidocaína 2% y la bupivacaína 0.5% son los fármacos más utilizados. La lidocaína tiene una vida media más corta y ambos fármacos comparten los mismo efectos adversos, aunque éstos son menos frecuentes con la bupivacaína. Las acciones adversas de estos fármacos se observan en general cuando se las administra en forma inadvertida por vía intravascular o por sobredosis, predominando las acciones sobre el sistema cardiovascular (arritmias de baja frecuencia y paro cardíaco) y en el SNC (convulsiones, depresión respiratoria, etc.). Los AL pueden ser utilizados para procedimientos quirúrgicos superficiales o en heridas de escasa magnitud, infiltrando los bordes o el tejido circundante.

Los AL más utilizados son la bupivacaína (0.125%), la ropivacaína (0.20%) y la levobupivacaína (0.125%), junto con fentanilo (2 a 4 µg/mL) o sufentanilo (0.5 a 1 µg/mL), que potencian su acción analgésica y permiten disminuir su dosis total. Esta vía de administración se ha comprobado superior a la fórmula de PCA con opioide.²¹

FÁRMACOS ADYUVANTES DE ANALGESIA

Son agentes que sirven de adyuvantes en la analgesia; aunque provienen de diferentes grupos farmacológicos, son complementarios a la analgesia y en combinación con los anestésicos locales. Algunos de ellos son los agonistas alfa 2 adrenérgicos y los inhibidores del NMDA, como la ketamina.

Clonidina

La clonidina es un alfa 2 agonista cuyo efecto analgésico está relacionado con la estimulación de los adrenorreceptores alfa 2 presentes en el asta dorsal medular, modulando de esta manera el mensaje nociceptivo. Además, produce liberación de neuromoduladores como la noradrenalina y la acetilcolina, ejerciendo un efecto

de inhibición de la transmisión nociceptiva en el asta dorsal medular (antinocicepción). La clonidina inhibe la liberación de la sustancia P y actúa sobre las neuronas nociceptivas.²²

La clonidina posee gran liposolubilidad, lo cual hace que alcance una alta concentración en el SNC, independientemente de la vía de administración; una vez allí inhibe en forma general la secreción de catecolaminas, lo cual explica su acción antihipertensiva, sedante y analgésica. Los efectos colaterales que limitan su uso en la práctica son su acción hipotensora, bradicardizante y sedante.

Se ha demostrado que la administración epidural es más eficaz que la administración sistémica. La clonidina epidural en dosis altas (8 µg/kg) en bolo único y para infusión (2 µg/kg) se ha utilizado con muy buenos resultados como analgésico único.²¹

Dexmedetomidina

Es un agonista alfa 2 adrenérgico con propiedades ansiolíticas, sedantes y analgésicas. También disminuye la respuesta simpaticoadrenal. Ha sido utilizada en anestesia y cuidados intensivos por vía endovenosa, y en la actualidad se han realizado algunos trabajos como adyuvante en anestesia y analgesia regional.

Como agonista alfa 2 adrenérgico utilizado por vía espinal o epidural causa analgesia por liberación espinal de acetilcolina y óxido nítrico (NO).

La dexmedetomidina en dosis de 2.5 µg/kg potencia los efectos analgésicos de opioides y de anestésicos locales.²¹

Ketamina

La activación del receptor NMDA desempeña una función importante en el fenómeno de sensibilización central. Se ha descrito la presencia de estos receptores en axones amielínicos en la periferia, lo que indica que los aminoácidos excitadores (glutamato, aspartato) desempeñan también un papel importante en el inicio del estímulo nociceptivo que acontece en la periferia. Existe una teórica interacción entre el receptor NMDA y los receptores opioides en el asta dorsal de la médula espinal. La ketamina podría ser benéfica en combinación con opioides, en especial viendo la reducción de tolerancia que se produce tras los tratamientos prolongados con opioides.²³

Una desventaja de la ketamina reside en sus propiedades alucinógenas, que pueden ser muy trastornables

para los pacientes, incluso cuando se usa en las tasas bajas requeridas para el bloqueo del receptor NMDA.²³

TÉCNICAS ANALGÉSICAS REGIONALES

Los bloqueos locorreregionales en la anestesia multimodal provocan de un modo muy importante la consecución de una analgesia posoperatoria eficaz y de larga duración.

Analgesia epidural

La analgesia posoperatoria por vía epidural brinda un excelente control del dolor. La analgesia puede mantenerse mediante la perfusión continua de un anestésico local, ya sea lidocaína a 1% o bupivacaína a 0.25%. Si esta última se usa a 0.125% en una infusión de 6 a 8 mL/h, se conserva mejor la función motora. La taquifilaxia que se desarrolla disminuye la efectividad analgésica, por lo que se debe aumentar el volumen de la infusión a 2 mL/h, llegando hasta los 16 o 20 mL/h. Si esto no mejora el tratamiento se incrementa la bupivacaína a 0.25% y el volumen en 8 mL/h. La dosis máxima no debe exceder los 1.5 mg/kg/h, y si es necesario debe reforzarse el bloqueo con dosis bolos de AL. La hipotensión es un inconveniente que debe tratarse con hidratación adecuada o con vasoconstrictor (cuadro 8-1).

Se recomienda colocar la punta del catéter cerca de las metámeras del campo operatorio, ya que permite mejorar la analgesia con menores dosis del AL y del opioide liposoluble. La técnica de la PCA puede ser aplicada en la analgesia con catéter epidural.

Un amplio metaanálisis demuestra la reducción global de la morbimortalidad posoperatoria con el uso de técnicas de bloqueo neuroaxial, ya que comparada con la analgesia sistémica con opioides disminuye la aparición de complicaciones posoperatorias de tipo gastrointestinal, pulmonar o cardíaco.²¹

Cuadro 8-1. Analgesia epidural

Fármaco	Dosis única	Infusión	Inicio
Morfina	1 a 5 mg	0.1 a 0.2 mg/h	30 a 60 min
Fentanilo	25 a 150 µg	25 a 100 µg/h	5 min
Sufentanilo	10 a 50 µg	10 a 50 µg/h	5 min

Analgesia intratecal

La administración intratecal de opioides puede proporcionar un excelente control del dolor agudo posoperatorio. Cada vez se asocian con más frecuencia vía intradural dos opioides de diferentes características, uno lipofílico como el fentanilo (20 a 40 µg) y otro hidrofílico como la morfina (100 a 300 µg), en forma de bolo antes de la cirugía junto con AL, para conseguir cubrir con garantías tanto el periodo posoperatorio inmediato (2 a 4 h) como el tardío (12 a 24 h). Se ha tratado de definir la dosis y el fármaco óptimos para una serie de procesos quirúrgicos con las siguientes recomendaciones:

Morfina

500 a 600 µg para cirugía mayor abdominal, cirugía vascular y cirugía cardíaca; 500 µg para toracotomía; 200 a 300 µg para cirugía mayor ortopédica; 100 µg para cesárea; 50 µg para resección transuretral de próstata.²⁴

Bloqueos de nervios periféricos

Este grupo incluye múltiples abordajes, desde grandes troncos nerviosos del miembro superior o inferior, pequeños nervios periféricos o infiltración de la zona de la herida quirúrgica (eficacia sólo comprobada tras herniorrafia inguinal). Se puede conseguir un bloqueo de hasta 24 h de duración tras inyección única, aunque lo más apropiado es mantener una perfusión continua a través de un catéter. La utilización de esta técnica de manera ambulatoria puede ser muy válida, con buena aceptación del paciente y bajo índice de efectos adversos.²⁵

TÉCNICAS NO FARMACOLÓGICAS

La percepción del dolor, así como su respuesta, puede ser completamente diferente de un paciente a otro. El dolor agudo se asocia a una liberación de catecolaminas y, por ende, a alteraciones cardiorrespiratorias, así como también a alteraciones en el sistema inmunitario y alteraciones endocrinológicas. Psicológicamente se caracteriza por ansiedad. Los objetivos de las modalidades no farmacológicas son:

- Proveer confort.
- Corregir la disfunción física.
- Alterar las respuestas fisiológicas.

- d. Reducir el temor al dolor asociado con movilidad física tras restricción prolongada de la actividad.³

Los agentes físicos más utilizados incluyen aplicación de calor y frío, masajes, ejercicios, reposo o inmovilización. El frío y el calor se aplican para modificar el umbral de dolor, reducir el espasmo muscular y reducir la congestión de la zona lesionada. El masaje y el ejercicio son útiles para elongar y recuperar longitud musculotendinosa. Varias de estas terapias no se aplican para tratar específicamente el dolor posoperatorio inmediato, salvo que se espere que este periodo sea prolongado.

El uso de la estimulación eléctrica transcutánea (TENS) es la modalidad física más usada en el posoperatorio inmediato para tratar el dolor. Su aplicación es útil en cirugía de pared abdominal, torácica, ortopédica y operación cesárea. El TENS ejercería su efecto a través de la liberación de endorfinas endógenas por la estimulación eléctrica de las fibras nerviosas periféricas, aunque se han reportado alivios similares del dolor con la sola aplicación de los electrodos sin estimulación, lo que representa una respuesta placebo efectiva.

La acupuntura también ha sido probada, con resultados variables. El posible mecanismo de acción de esta

técnica, que provoca impulsos aferentes, pudiera ser una estimulación de las vías descendentes inhibitorias, inhibición de la síntesis de sustancia P y estimulación de la producción de opioides endógenos en el sistema nervioso central.²⁶

CONCLUSIONES

La analgesia multimodal es una combinación de analgésicos y técnicas que con mecanismos diferentes reducen los efectos adversos de los mismos y las cantidades empleadas para aliviar el dolor de tipo agudo.

La analgesia multimodal facilita la adopción de programas de rehabilitación aguda después de la cirugía. La rehabilitación debe ser el objetivo real en cualquier tipo de cirugía, con el fin de reducir la morbimortalidad posoperatoria y lograr una mejor recuperación funcional del paciente. Se ha demostrado que esto funciona con equipos quirúrgicos, anestesiólogos, enfermeras y pacientes que trabajan juntos con guías clínicas bien establecidas.

REFERENCIAS

1. **Reyes FA, De la Gala GF, Garutti I:** Dolor posoperatorio: analgesia multimodal. *Patología Aparato Locomotor* 2004;2(3):176–188.
2. **Kehlet H:** Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78:606–617.
3. **López Álvarez S:** *Manejo del dolor agudo en cirugía ambulatoria*. Madrid, Ergon, 2006:11–14.
4. **Wu CL, Cadwell MD:** Effect of postoperative analgesia on patient morbidity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002;16(4):549–563.
5. **Chung F, Mezei G:** Adverse outcomes in ambulatory anesthesia. *Can J Anaesth* 1999;46(5):R18–R34.
6. **Kehlet H, Wilmore DM:** Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183(6):630–641.
7. **Kehlet H:** Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain? *Drugs* 1999;58(5):793–797.
8. **Bonfiglio FC:** Guía de práctica clínica: tratamiento multimodal del dolor en procedimientos quirúrgicos menores y cirugía ambulatoria. Evidencia. *Actualización en la Práctica Ambulatoria* s/a;6(4):120–121.
9. **Hartrick CT:** Multimodal postoperative pain management. *Am J Health Sys Pharm* 2004;61(Suppl 1):S4–S10.
10. **Aréchiga OG, Mille JE, Ramírez GA:** Abordaje multimodal para el manejo del dolor agudo. *Rev Mex Anesthesiol* 2010; Supl 1:S18–S21.
11. **Crews JC:** Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures. *JAMA* 2002;288:629–632.
12. **González de Mejía N:** Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12:112–118.
13. **Rivera Ordóñez A:** AINES: su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. *Rev Mex Anesthesiol* 2006;29(1):36–40.
14. **Stephens JM, Pashos CL, Haider S, Wong JM:** Making progress in the management of operative pain: a review of the cyclooxygenase 2 specific inhibitors. *Pharmacotherapy* 2004;24(12):1714–1731.
15. **Ghilardi JR, Svensson CI, Roger SD:** Constitutive spinal cyclooxygenase 2 participates in the initiation of tissue injury-induced hyperalgesia. *J Neurosci* 2004;24(1):2727–2732.
16. **Torres A, Herrera F, Páez L, Castillo C:** Analgesia preventiva. *Rev Venezol Anesthesiol* 2002;7(1):15–26.
17. **Godínez CN:** Morfina. En: Godínez CN: *Opioides: uso clínico en el alivio del dolor*. México, PyDesa, 2009:47–60.
18. **Kassian RA, Corral KL:** Tramadol. En: Godínez CN: *Opioides: uso clínico en el alivio del dolor*. México, PyDesa, 2009:102–108.
19. **Ramírez DJ:** Fentanilo. En: Godínez CN: *Opioides: uso clínico en el alivio del dolor*. México, PyDesa, 2009:73–77.
20. **Rivera OA:** Farmacología de los anestésicos locales y sus adyuvantes. En: Carrillo ER: *Clínicas Mexicanas de Anestesiología. Anestesiología en ginecología y obstetricia*. México, Alfil, 2006:1–14.

21. **Mugabe BB, Traque B, González S, Adrian G:** Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperación postoperatoria. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007;54:29–40.
22. **Garber J, Hasse AT, Bursch M:** *Spinal administration of nonopioid analgesics for pain management*. 2ª ed. 2001: 621–626.
23. **Rivera Ordóñez A, Rivera Flores J:** Analgesia postoperatoria vía epidural: ketamina más bupivacaína contra bupivacaína en cirugía de cadera y fémur. *Rev Mex Anesthesiol* 2005; 28(1):14–19.
24. **Rathmell JP, Lair TP, Nauman B:** The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005;101 (Suppl 5):530–543.
25. **Ilfeld BM, Enneking FK:** Continuous peripheral nerve blocks at home: a review. *Anal Analg* 2005;100(6):1822–1833.
26. **Joshi GP:** Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol Clin N Am* 2005;23(1):185–202.

Anestesia basada en analgesia

Juan José Capria

FISIOPATOLOGÍA INTRAOPERATORIA

El estudio de la fisiopatología intraoperatoria es uno de los capítulos más interesantes de la anestesiología; se ocupa de explicar todos los cambios que se suceden en el organismo bajo los efectos de la cirugía y la anestesia. La comprensión de los mismos permite una lógica en la toma de decisiones para el mantenimiento adecuado de este trance tan particular desde que se suceden cambios cardiovasculares, neuroendocrinos, respiratorios, musculares, etc., que se interconectan entre sí, pero sólo se hará referencia a los que se provocan a nivel de la microcirculación, desencadenados por un estímulo doloroso, para poder entender la importancia de planear una anestesia basada en la analgesia (ABA).

Cuando un paciente es sometido a una cirugía o expuesto a un estímulo doloroso y no es controlado farmacológicamente de manera adecuada se desencadena una cascada de eventos disparados por el sistema simpático:

1. Por un doble mecanismo (nervioso y humoral) aparecen taquicardia e hipertensión en todos los casos. Se sabe que esta combinación de variables es sinónimo de dolor, dado que se monitorean ambas. Éste es sólo el primer escalón de las manifestaciones relacionadas con este estado. Mínimamente debe apuntarse a controlarlos con los métodos con que se cuente, aunque son la expresión superficial de lo que está sucediendo.
2. Esta estimulación simpática provoca alteración de la microcirculación a nivel periférico. Hace dos o tres décadas los profesores en anestesiología,

maestros en el arte de la semiología anestésica, recalcan la condición de la piel fría y pálida, así como también la piloerección, como signos de falta de control del dolor durante un procedimiento. La sudoración también depende de este fenómeno simpático.

3. La alteración evidente en la piel se manifiesta también en todos los órganos de la economía. La vasoconstricción se produce en forma general y fisiológicamente es diferente a nivel regional, dado que diferentes órganos poseen diferentes mediadores químicos que la provocan o son más o menos sensibles a ellos. Esto da lugar a la redistribución del flujo sanguíneo en el afán de preservar los órganos nobles por excelencia: cerebro, corazón, hígado y riñones.¹
4. El territorio más sensible a estos cambios y que primariamente se afecta en el funcionamiento de la perfusión tisular es el tejido esplácnico. Los trabajos de Gutiérrez y col. en la década de 1990² pusieron de manifiesto que en determinadas situaciones de choque y durante el intraoperatorio existía a nivel de la mucosa intestinal una alteración compleja en la circulación que afectaba a la disponibilidad de oxígeno a nivel celular, y que la misma era directamente proporcional al tiempo intraoperatorio. Curiosamente, 30 años antes Shoemaker ya había llegado a la misma conclusión mediante el empleo del catéter de Swan-Ganz, y su correlato bioquímico se ponía de manifiesto con el aumento del ácido láctico en sangre durante el intraoperatorio.³
5. Este sacrificio del territorio intestinal de reducción de la perfusión para privilegiar a los órganos

nobles es sufrido por las células de la mucosa de esa región, que son afectadas por la reducción del aporte de oxígeno, disminuyendo su disponibilidad a ese nivel. La célula debe protegerse de esto alterando su metabolismo. Toda célula que es sometida a una falta del aporte adecuado de oxígeno en función de sus requerimientos cambia su metabolismo de aeróbico a anaeróbico parcial antes de llegar a la muerte celular. Este cambio que se realiza en la fase aguda de la hipoxia y que puede durar en este estado algunas horas (dependiendo de la cantidad de nutrientes celulares y del nivel de actividad mitocondrial que posea) crea condiciones de supervivencia molecular especiales.

6. Las células de la mucosa intestinal en anaerobiosis parcial recurren a la producción de energía para subsistir a la baja de disponibilidad de oxígeno con un mecanismo metabólico poco eficiente. El consumo de oxígeno baja, pero se producen muchas moléculas de CO₂ por cada ATP conseguido como fuente de energía y, por supuesto, la función celular original es dejada de lado, dedicándose íntegramente a preservarse. Este fenómeno, que comienza en la mucosa intestinal, es el que se verifica con el aumento del CO₂ medido por tonometría gástrica o colónica y con el aumento de ácido láctico que se observa en el intraoperatorio directamente proporcional al tiempo quirúrgico.⁴
7. Como acaba de verse, la célula deja de cumplir con su función esencial en ese órgano y cambia su metabolismo. Independientemente de que deje de actuar en su rol como absorbedor de nutrientes y agua a nivel intestinal, deja de funcionar de manera adecuada como barrera. Es probable que esto sea el gatillo definitivo que dispara una de las peores y silenciosas complicaciones del acto anestésico. La mucosa intestinal deja pasar al torrente circulatorio bacterias y toxinas que se diseminan con rapidez por el organismo, lo que se denomina translocación bacteriana.⁵
8. La translocación bacteriana es fisiopatológicamente una de las causas más frecuentes de un estado particular de vulnerabilidad del organismo que condiciona la falla multiorgánica, deterioro continuo de la economía que en más de 80% de los casos lleva a la muerte.⁶

Esta cascada de eventos ocurre en función del tiempo y empeora a medida que la cirugía se prolonga. Claro que el lector atento se preguntará si en todas las anestесias donde el dolor no se maneja de manera adecuada se provocará translocación bacteriana o falla multiorgánica

Definitivamente la respuesta es no. En pacientes menores de 60 años de edad, sanos, con cirugías de menos de 2 h, simples sin complicaciones y de bajo impacto doloroso, estos fenómenos son pasajeros, son compensados por el organismo y no pasan a más de una simple febrícula posoperatoria, ya que los tiempos no consiguen alterar la condición de barrera de manera significativa.

En cambio, el paciente añoso, que ingresa a quirófano con antecedentes menores de aterosclerosis para ser sometido a una cirugía de más de 4 h y que hemodinámicamente se ha comportado en forma estable en sus valores tensionales, y que pasa a cuidados críticos en un estado adecuado cuando a las 72 h comienza con un débito urinario bajo, fiebre, ictericia leve, alteraciones en los gases en sangre y una placa de tórax comprometida, probablemente termine en una falla multiorgánica cuyo comienzo se podría explicar en muchos casos basándose en el mal manejo del dolor intraoperatorio.⁷ La anestesia basada en la analgesia apunta a garantizar que esto no suceda o por lo menos a minimizar su desenlace, asegurando que no suceda el comienzo de esta cascada que se desencadena con el mal manejo del control del estrés provocado por el dolor. El anestesiólogo moderno debe encarar su estrategia en el planteo de su anestesia con una postura filosóficamente diferente de lo clásico, dado que está demostrado que ésa es la manera de minimizar los efectos indeseables que pudiera provocar la anestesia. Esta postura radica en priorizar la analgesia.⁸

Así como a la gran mayoría de los especialistas les enseñaron sus maestros que debían “dormir” a su paciente y complementar la hipnosis con analgésicos opioides, hoy en día se debe asegurar el control del dolor y complementarlo con hipnóticos para controlar la conciencia de los pacientes. Para muchos probablemente este cambio de orden no sea significativo o no le haga cambiar su manera de encarar una anestesia general, pero este planteo sólo pretende poner énfasis en asegurar el control del dolor. Queda claro que es inadmisibles y puede causar problemas muy graves un estado parcial de inconsciencia, pero también debe saberse que el mal manejo de la analgesia puede provocar, horas después de la cirugía, consecuencias potencialmente graves e incluso mortales en los pacientes.

DIFERENTES OPCIONES PARA REALIZAR UNA ANESTESIA BASADA EN ANALGESIA

Basar una anestesia en la analgesia implica priorizar y garantizar que los estímulos dolorosos no impacten en

el sistema nervioso central, para que la respuesta de estrés generada por el sistema simpático no se dispare y en consecuencia comience la cascada de eventos narrados más arriba. Por lo tanto, sea con el fármaco que sea, el blindaje del asta posterior de la médula espinal debe ser el objetivo. Si esta situación se encuentra asegurada, se evaluará qué combinación sinérgica es la más adecuada para conseguir el manejo de la conciencia del paciente.⁹

Aquí es donde se presenta una condición diferente a lo habitual para el manejo de la anestesia general. Cuando uno es efectivo y disminuye a cero el estímulo reconocido como dolor por el sistema nervioso central, con muy poca potencia hipnótica se consigue manejar de manera adecuada la conciencia. En otras palabras, cualquiera que sea el método que se emplee para asegurar la analgesia, el piso de la ventana terapéutica relativa del hipnótico usado habrá descendido significativamente.

Esto refuerza el concepto de un manejo diferente en cuanto al planteo de la estrategia del balance de la anestesia: inducción de la hipnosis y el máximo poder analgésico que permitan la cirugía y los fármacos con que se cuente, y complementar éstos con la mínima concentración efectiva de hipnóticos (intravenosos o inhalatorios) que aseguren que no habrá un estado parcial de inconsciencia ni recuerdos intraoperatorios.

Como publicó Vuyk en 2001 en su estudio de sinergia opioide/propofol, en dosis equipolentes para conseguir bloquear el mismo estímulo doloroso se requería menos concentración plasmática de propofol con alfentanilo que con fentanilo, y mucho menos aún con remifentanilo que con alfentanilo. Las concentraciones $CAM_{despertar}$ piso de las ventanas terapéuticas relativas de los agentes halogenados también pueden emplearse como estrategia global.^{10,11}

DIFERENTES TÉCNICAS

Mucho hay publicado sobre las diferentes técnicas anestésicas balanceadas, sus ventajas, sus desventajas y sus limitaciones. A continuación sólo se describirán aquellas con las cuales se puede conseguir una ABA y se harán algunos comentarios sobre las mismas.

1. Bloqueo regional central (peridural o raquídeo) + anestesia general superficial.¹² La anestesia combinada ofrece una calidad superior en el manejo del estrés intraoperatorio. Las aferencias dolorosas no atraviesan las conexiones en el neuroeje,

bloqueadas por los anestésicos locales, y la anestesia general requerida es mínima en cuanto a su potencia, ya que sólo requiere conseguir la tolerancia al tubo endotraqueal y a la ventilación mecánica. Las dosis usadas para esto son similares en eficacia a las empleadas para adaptar al paciente al ventilador en la sala de cuidados críticos (las concentraciones plasmáticas de hipnóticos, opioides y relajantes son de 5 a 10 veces menores que las requeridas para una anestesia general balanceada). Se verifica claramente una gran estabilidad en los marcadores bioquímicos de estrés.

2. Altas dosis de opioide (20 a 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso de fentanilo o más) antes del comienzo de la cirugía, complementado con bajas dosis de hipnóticos intravenosos o inhalatorios.¹³ Esta técnica desarrollada hace más de 50 años puso de manifiesto la necesidad de contar con alternativas a los agentes inhalados, para poder manejar adecuadamente el estrés intraoperatorio. La depresión de la ventilación posoperatoria prolongada por las altas dosis de opioides era el precio que había que pagar por la estabilidad hemodinámica que se consigue en situaciones donde la depresión del miocardio puede hacer peligrar el resultado de la cirugía. Mucho ha avanzado la anestesia cardiovascular gracias a esta técnica.
3. Remifentanilo en concentraciones superiores a los 10 ng/mL de plasma combinado con hipnóticos inhalatorios en dosis $CAM_{despertar}$ o una asociación de midazolam y propofol (este último en TCI).¹⁴ La condición de esta técnica requiere una concentración efectiva de remifentanilo adecuada para bloquear completamente el estímulo doloroso y de esta manera no disparar los fenómenos de estrés. Se recomienda tratar de llegar a concentraciones superiores a 10 ng/mL de plasma. La dificultad en el manejo de esta sinergia es que la depresión de la contractilidad cardíaca de los inhalatorios y del propofol limita el empleo de estas concentraciones. Es en esos casos donde la asociación de midazolam y propofol desempeña un rol importantísimo, puesto que permite bajar al mínimo la cantidad de propofol requerida sin poner en riesgo el manejo de la conciencia, y de esta manera no se sacrifica la actividad cardíaca central.
4. Remifentanilo en altas concentraciones + midazolam reglado según técnica. Probablemente sea la técnica que permita con más probabilidad conseguir condiciones intraoperatorias libres de estrés. La asociación de remifentanilo en dosis altas con midazolam para el manejo de la hipnosis consigue

una sinergia de seguridad muy interesante que debe ser aprovechada. Dado que el midazolam no afecta la contractilidad cardiaca como lo hacen los inhalatorios y el resto de los agentes empleados para el control de la conciencia, la ventana terapéutica relativa es sólo afectada descendiendo el piso, lo que genera como particularidad un aumento del rango (mayor seguridad) y menor requerimiento para asegurar la inconsciencia y que no existan recuerdos intraoperatorios.¹⁵ Lo más importante es que con esta asociación se puede emplear el remifentanilo hasta conseguir una anestesia libre de estrés sin que se modifiquen hormonalmente aquellos indicadores que indican que el simpático está activado por el mal manejo del dolor.

VENTANAS TERAPÉUTICAS RELATIVAS

Para una mayor comprensión y aplicación de estos conceptos de sinergia aplicada a la asociación de fármacos para conseguir una ABA se han diseñado las ventanas terapéuticas relativas de los fármacos, que resumen en un cuadro simple cómo se comporta una asociación de fármacos y si esto beneficia o perjudica su utilización.

Las estrategias para el manejo de la anestesia general requieren el conocimiento claro de las concentraciones efectivas de los fármacos empleados en las distintas técnicas que se van a utilizar. Queda claro que la sinergia es el mecanismo común que aparece durante cualquier tratamiento de polifarmacia, y es imprescindible conocer sus mecanismos y el comportamiento dinámico de este fenómeno.

Cuando se estudia exhaustivamente el mecanismo de acción de los fármacos empleados en la especialidad rara vez se analizan las consecuencias que devienen de las asociaciones farmacológicas, ya sea a nivel cinético o dinámico. Si bien es verdad que las condiciones con que se expresan las diferentes moléculas al entrar en contacto con los diferentes receptores se modifican cuando esto ocurre combinado con dos o más fármacos, los estudios farmacológicos han tratado de explicar y clarificar cómo se debe considerar esto para su correcta implementación.¹⁶

No se detallará el concepto de sinergia, ya sea de potenciación o de suma, dado que es un concepto clásico muy fácil de encontrar en los textos de farmacología tradicionales. Sólo se pretende cambiar la visión tradicio-

nal y la manera de explicar la asociación de fármacos y sus efectos combinados.

EL ISOBOLOGRAMA

Ha sido la forma clásica de graficar fenómenos de asociaciones de fármacos y sus efectos. Un isoblograma no es más que un gráfico de ejes cartesianos que intenta representar en dos dimensiones las equipotencias de los fármacos en estudio. Deben considerarse fármacos de un mismo efecto terapéutico o definir con parámetros particulares el resultado obtenido, para poder obtener una resultante.

El ejemplo típico de este tipo de gráfico es la asociación sinérgica de midazolam y propofol, que explica el comportamiento de la asociación de estos dos fármacos en la coinducción. En la figura 9–1, en el eje horizontal se representa la concentración plasmática efectiva 50 C_{e50} de la benzodiazepina y en el eje vertical la del propofol, ambas indicadas con marcas. La unión de éstas indicaría las distintas concentraciones con estos fármacos asociados (línea llena) requeridas para obtener el efecto hipnótico. Esto sería así si la sinergia fuese de suma (simple aditividad). Pero la línea de puntos indica el verdadero comportamiento (sinergia de potenciación o supraaditivo), donde se observa un requerimiento significativamente menor de ambos fármacos al emplearlos juntos. Es sencillo entender el análisis del efecto hipnótico, ya que ambos fármacos provocan lo mismo.¹⁷

La figura 9–2 muestra la asociación opioide–propofol, cuyo resultado es más complejo de explicar puesto que los efectos de ambos fármacos son diferentes y el

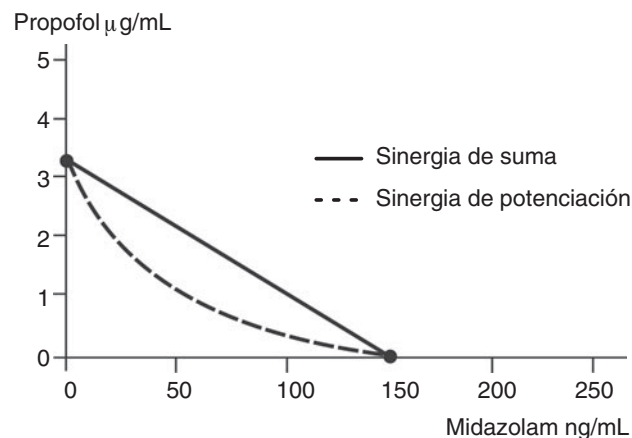


Figura 9–1. Isoblograma propofol–midazolam, concentraciones plasmáticas.

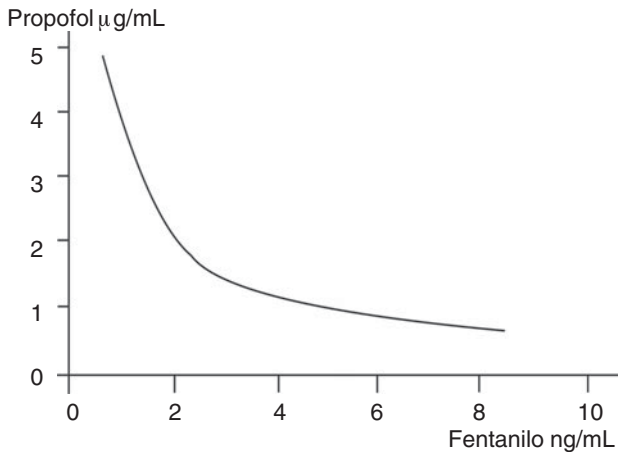


Figura 9-2. Isoblograma propofol-fentanilo, concentraciones plasmáticas.

resultado no puede definirse con una acción determinada, sino por un resultado por describir, ya que para este tipo de isoblograma se emplean habitualmente parámetros clínicos con capacidad de inhibir la respuesta adrenérgica a la laringoscopia.

Correlacionar estados complejos para medir en forma objetiva en función de las concentraciones obtenidas de los fármacos asociados hace que el ejercicio sea engorroso y poco claro.

MODELOS DE SUPERFICIE DE TIPO SIGMOIDAL

Los modelos de superficie se han desarrollado para poder correlacionar dos fármacos de diferente efecto y una variable como el resultado que represente la sinergia entre ambas.

Dichos modelos grafican en forma tridimensional las asociaciones en relación con el efecto. El ejemplo más común utilizado es la figura 9-3, donde se observan las concentraciones plasmáticas de un hipnótico, un opioide y el efecto obtenido con el índice bispectral (BIS), tratando de encontrar un correlato con la profundidad anestésica.¹⁸

Este esquema es de difícil comprensión, su construcción requiere un *software* complejo y, lo más importante, su interpretación es dificultosa, no pudiendo realizar una correlación clínica de la sinergia de fármacos, ya que identificar un punto en la superficie del modelo que simbolice el estado del paciente requiere una curva de aprendizaje determinada.

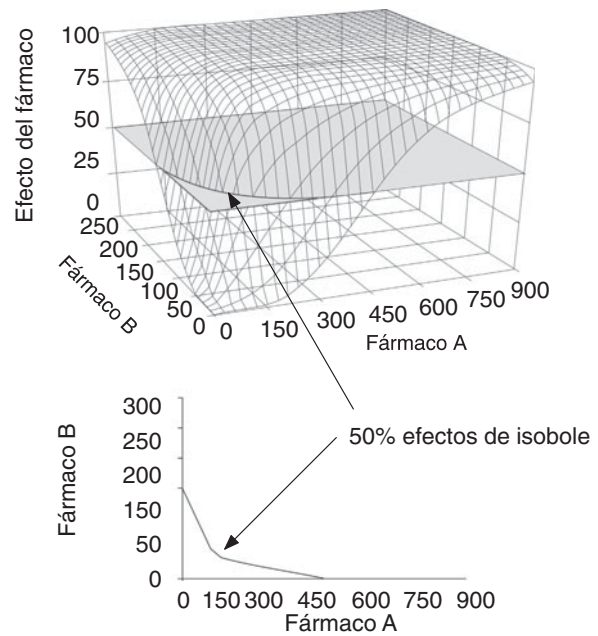


Figura 9-3. Concentraciones plasmáticas de un hipnótico y un opioide, efecto con el índice bispectral.

CONCEPTO DE VENTANA TERAPÉUTICA RELATIVA

El concepto de ventana terapéutica es claro y concreto. La ventana se define con parámetros de concentraciones plasmáticas que van a obtenerse para el efecto buscado. El ancho de la misma lo determina la función tiempo del análisis; el límite inferior, la mínima concentración efectiva obtenida con el fármaco, y el límite superior lo define la concentración plasmática donde aparecen efectos adversos, los que dependen del fármaco por analizar. Estos límites, superior e inferior, determinan el rango terapéutico, el rango de concentraciones plasmáticas que deberán mantenerse durante el procedimiento para poder garantizar que el efecto buscado continúe el tiempo deseado. En la figura 9-4 aparece una ventana terapéutica clásica y en línea de puntos la concentración plasmática del fármaco, conseguida con un bolo seguido de una infusión.

Si se agrega un segundo fármaco los límites de la ventana se modifican en función de la sinergia provocada por la asociación. Pero... ¿cómo se modifica? La relatividad de las ventanas está dada por la capacidad diferencial de cambiar sus rangos en forma independiente. La potenciación reduce por lo general el límite inferior, permitiendo utilizar una dosis menor de ambos

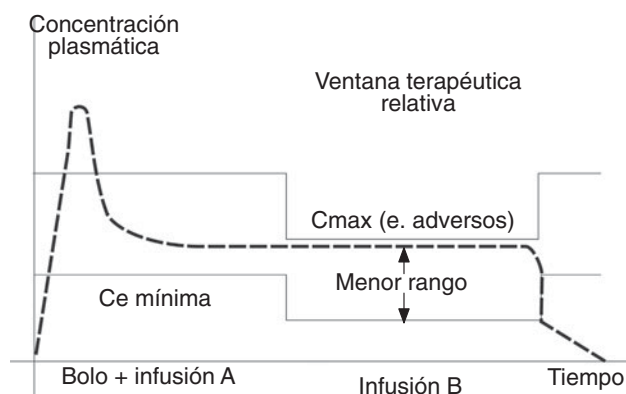


Figura 9-4. Aumento del riesgo sinérgico.

para provocar el efecto buscado. Algunas asociaciones reducen el rango terapéutico descendiendo el límite superior, haciendo más peligroso su empleo en forma asociada, ya que el riesgo de provocar efectos adversos aumenta. Otras asociaciones descienden ambos límites de ventana, manteniendo el rango de seguridad pero obligando a emplear concentraciones por debajo de la mínima efectiva, aumentando el riesgo de subdosificar el fármaco sin tener la garantía del efecto. Si el fármaco

carece de techo de ventana (benzodiazepinas), su ventana relativa se puede modificar a expensas de su piso, siendo la asociación ideal, puesto que aumenta el rango terapéutico de seguridad.

Un ejemplo por considerar es la asociación de un agente inhalatorio (sevoflurano) con un opioide potente (remifentanilo). Esta combinación genera una ventana terapéutica relativa particular por sus perfiles farmacodinámicos. La sinergia provoca un descenso obligado de la fracción inspirada del agente anestésico a valores iguales o inferiores a la $CAM_{despertar}$, ya que debe emplearse en concentraciones alejadas del techo de ventana por la depresión de la contractilidad miocárdica que provoca esta sinergia. El sevoflurano utilizado con dosis importantes de remifentanilo modifica sustancialmente su ventana relativa, no pudiendo superar Fi_{aa} 1.5%, con el riesgo potencial de un estado parcial de inconsciencia o un recuerdo intraoperatorio.

El conocimiento de las modificaciones de las ventanas terapéuticas con las distintas asociaciones y la priorización del objetivo analgésico por sobre el hipnótico harán que las anestésias generales sean más seguras y simples y no aumentarán la morbilidad asociada al mal manejo del dolor perioperatorio.

REFERENCIAS

1. **Bracco G:** Surgical stress and anesthetic protection. *Minerva Ginecol* 1989;41(9):451-453.
2. **Taylor DE, Gutiérrez G:** Measurement of gastric mucosal carbon dioxide tension by saline and air tonometry. *J Crit Care* 1997;12(4):208-213.
3. **Waxman K, Shoemaker WC:** Management of postoperative and posttraumatic respiratory failure in the intensive care unit. *Surg Clin North Am* 1980;60(6):1413-1428.
4. **Carlesso E, Taccone P, Gattinoni L:** Gastric tonometry. *Minerva Anesthesiol* 2006;72(6):529-532.
5. **Salman FT:** The effect of surgical trauma on the bacterial translocation from the gut. *J Pediatr Surg* 1992;27(7):802-804.
6. **Swank GM, Deltch EA:** Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996;20:411-417.
7. **Carrico CJ:** The elusive pathophysiology of the multiple organ failure syndrome. *Ann Surg* 1993;218:109-110.
8. **Roizen M, Horrigan RW, Frazer BM:** Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision-MAC BAR. *Anesthesiology* 1981;54:390-398.
9. **Hino H:** Anesthetic management in a patient with severe acute pancreatitis during pregnancy. *Masui Japan J Anesthesiol* 2000;49(1):45-48.
10. **Vuyk J:** Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1997;87(6):1549-1562.
11. **Eger EI II:** Age, minimum alveolar anesthetic concentration and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg* 2001;93(4):947-953.
12. **Hong JY:** Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after a radical retropubic prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010.
13. **Kietzmann D:** Comparison of sufentanil-propofol-anesthesia with fentanyl-propofol in major abdominal surgery. *Anaesthesist* 1996;45(12):1151-1157.
14. **Romiæ P:** Total intravenous anesthesia using remifentanil and propofol with midazolam co-induction in laparoscopic surgery of the gallbladder. *Acta Chir Iugosl* 2001;48(1):48-51.
15. **Elena GA, Acosta AP, Antoniazzi S, Tettamanti V, Méndez F et al.:** Hemodynamic, immunologic and systemic stress response during surgery under total intravenous anesthesia with midazolam-ketamine-fentanyl or remifentanil-midazolam: a randomized clinical trial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006;53(5):275-282.
16. **Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E, Romberg RR, Sarton E, Ward D et al.:** Response surface modeling of remifentanil-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology* 2003;98(2):312-322.
17. **Hetzl W, Allen SR:** Co-induction of anaesthesia: the rationale. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;12:5-11.
18. **Minto CF, Schneider TW, Short TG, Gregg KM, Gentilini A et al.:** Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology* 2000;92(6):1603-1616.

Monitoreo en anestesia intravenosa y despertar transoperatorio

Maricruz Pérez Amador

MONITOREO DE CONCIENCIA EN ANESTESIA

Al someter a un paciente a un procedimiento bajo anestesia general se espera que la conciencia se suprima; sin embargo, en un número reducido de pacientes (0.1 a 0.2%) esta supresión no ocurre durante todo el procedimiento. El despertar transoperatorio causa en el paciente serias repercusiones a nivel psicológico, como el estrés postraumático.

La anestesia es un estado de inconsciencia inducido por fármacos en el cual el paciente no percibe ni recuerda los estímulos nociceptivos.⁷

Hay diferentes conceptos para definir la anestesia general, lo que significa que existe una supresión de la respuesta autonómica refleja (con una adecuada analgesia); la atenuación o alteración del tono muscular y la supresión de la conciencia son esenciales para hablar de anestesia general.

El despertar intraoperatorio es el recuerdo en el posquirúrgico de lo ocurrido durante el evento quirúrgico; los pacientes pueden recordar la manipulación quirúrgica, las conversaciones ocurridas, la percepción de la parálisis y su incapacidad para pedir ayuda o expresar dolor. Posteriormente pueden presentar pesadillas, alteraciones del sueño y trastornos de ansiedad.

Existen factores de riesgo para el despertar intraoperatorio:

- a. Abuso de sustancias psicotrópicas.
- b. Antecedentes previos de despertar intraoperatorio.

- c. Pacientes que estén recibiendo opioides en dosis altas para el manejo del dolor, cirugía cardíaca (1.1 a 1.5%), en especial en pacientes con una fracción de eyección < 30%, índice cardíaco < 2 L/min, estenosis aórtica, hipertensión pulmonar o en bomba extracorpórea.
- d. Cirugía obstétrica (0.4%).
- e. De trauma (11 a 43%).

La incidencia se incrementa cuando se usa óxido nítrico a 70% como agente único y cuando se da menos opioide del requerido.³⁴

Pueden ser causas del despertar intraoperatorio:

- a. Suministro de anestésico insuficiente para el paciente.
- b. Requerimientos mayores de lo esperado.
- c. Fallas en el dispositivo que administra el anestésico (bomba de infusión o vaporizador).

El uso de bloqueadores neuromusculares llega a enmascarar los movimientos intencionales o reflejos que impiden valorar de manera clínica la dosificación anestésica. Las técnicas de monitoreo cerebral basadas en potenciales evocados auditivos y las variables electroencefalográficas (o combinaciones de ambas) se han ido introduciendo en la práctica clínica para precisar la hipnosis en anestesia.

El monitoreo de conciencia permite evaluar de manera objetiva el estado de alerta de un paciente y los efectos cerebrales de los anestésicos. Sin embargo, aún no se ha definido cuál es el monitor definitivo para prevenir el despertar intraoperatorio y valorar la hipnosis.

Tradicionalmente el anestesiólogo se ha basado en parámetros clínicos como cardioscopia y presión arte-

rial para suponer que el paciente se encuentra en un adecuado plano hipnótico, pero se ha demostrado que esto es insuficiente para determinarlo.

CONCIENCIA Y ANESTESIA

Los mecanismos precisos mediante los cuales los anestésicos suprimen la conciencia no son bien conocidos. Por desgracia, en ocasiones el paciente puede tener permanencia de la conciencia de forma temporal o durante todo el procedimiento.

El desarrollo de tecnología que mida la actividad electroencefalográfica en diferentes modalidades es un avance en el monitoreo de la hipnosis, así como los diversos estudios para esclarecer la manera en que actúan los fármacos en la abolición de la conciencia. Los anestésicos generales se dividen en dos grandes grupos:

1. Agentes intravenosos inductores, que por lo general se emplean con opioides.
2. El grupo de agentes volátiles para el mantenimiento de la anestesia.

Los anestésicos actúan mediante canales iónicos que regulan la transmisión sináptica y los potenciales de membrana en ciertas regiones del cerebro y la médula espinal.¹ Estos canales son sensibles en diversos grados a los agentes anestésicos, los cuales hiperpolarizan las neuronas aumentando o inhibiendo la actividad neuronal, aunque no se ha definido con precisión cuáles son los canales determinantes.²

Se piensa que los anestésicos generales interrumpen la acción neuronal a nivel de las membranas lipídicas de las neuronas que tienen proteínas plegadas en zonas hidrofóbicas, y que disuelven el anestésico cuando entra en contacto con ellas² y alteran la membrana celular.

Existe un mecanismo dual de brote—supresión de actividad observado también en el sueño sin movimientos oculares rápidos.¹ Cuando alcanza sus concentraciones máximas el anestésico inicia la oscilación neuronal, seguida de la despolarización hasta llegar a un estado de hiperpolarización a la que, cuando se incrementan las dosis de anestésicos, le sigue un periodo de brote excitatorio seguido de un periodo refractario que se alarga progresivamente. Estos cambios neuronales se ven reflejados en los patrones de electroencefalograma (EEG) como cambios de amplitud y frecuencia de onda caracterizados por sueño profundo sin movimientos oculares

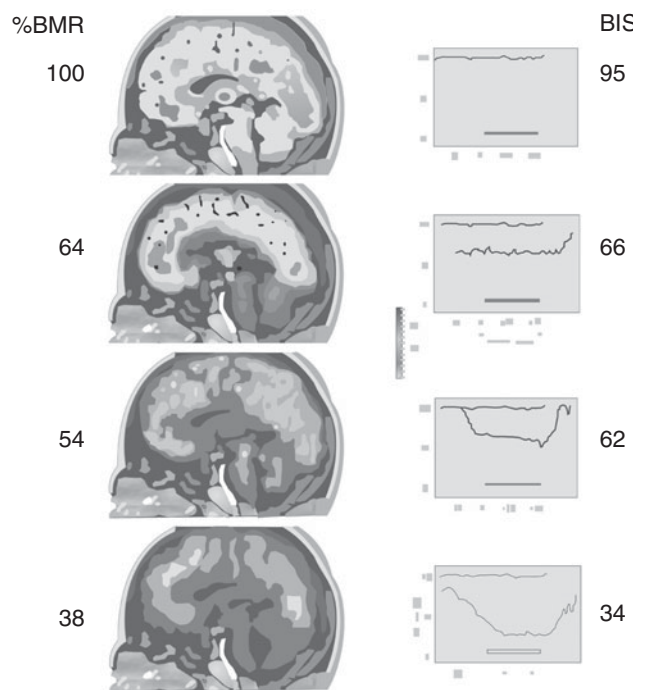


Figura 10-1. Tomado de: Alkire M: *Anesthesiology* 1998; 89:323–333

rápidos. De acuerdo con las dosis de anestésicos que se administran el paciente tiene una respuesta clínica que se va incrementando sutilmente hasta la pérdida de la conciencia; cuando esto se observa con estudios de neuroimagen se puede correlacionar con un decremento en la tasa metabólica de captación de glucosa (figura 10-1). Se piensa que el efecto causado por los anestésicos para la abolición de la conciencia tiene una acción importante en el tálamo, disminuyendo su metabolismo y el flujo sanguíneo, de manera que el tálamo funciona como un interruptor o *switch* de la conciencia manipulado a través de neurotransmisores.

Sin embargo, la actividad talámica no disminuye con todos los anestésicos; por ejemplo, la ketamina incrementa el metabolismo cerebral global, en particular a nivel del tálamo, en tanto que otros causan sólo sedación, sin llegar a la inconsciencia. El sevoflurano empleado en sedación reduce sólo 23% el metabolismo cerebral.^{1,5,32}

Los efectos de los anestésicos en el tálamo pueden representar una descarga de la actividad cortical global desencadenada por un interruptor, aunque esto no es suficiente para determinar las bases de la conciencia.

La ausencia de respuesta no se traduce en ausencia de conciencia. El empleo de bloqueadores neuromusculares puede impedir las reacciones que caracterizan a la presencia de conciencia.

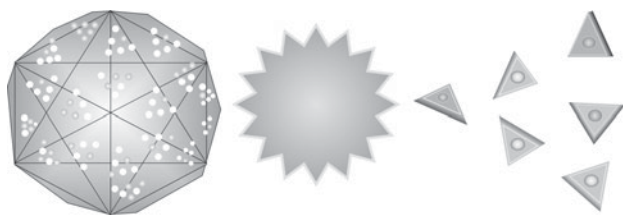


Figura 10-2.

La acción a nivel de la corteza varía con los diferentes anestésicos, de manera que con dosis hipnóticas equivalentes el tiopental y el propofol desactivan áreas posteriores del cerebro, pero sólo el propofol desactiva la corteza frontal. Además, las lesiones extensas a nivel frontal no producen inconsciencia.

La inconsciencia inducida por anestésicos se asocia habitualmente con la desactivación de la corteza parietal media y el cíngulo cortical. Éstas son las mismas áreas que se inactivan en los pacientes en estado vegetativo, pero también son las primeras en activarse cuando se recuperan,⁵ y además son áreas que se alteran cuando se presentan convulsiones tónico-clónicas con pérdida de conciencia, así como en el sueño fisiológico.

Para que exista pérdida de conciencia no se requiere necesariamente que las neuronas del área posterior del cerebro se inactiven; es suficiente con que existan cambios en la dinámica neuronal que modifiquen la capacidad de integrar la información (figura 10-2).

Cuando la conciencia se desvanece por medio de los anestésicos se puede detectar una caída en la actividad cortical mediante EEG en las diferentes áreas de la corteza, en especial en las regiones frontal y occipital,⁶ y principalmente en las estructuras que facilitan las interacciones corticocorticales de acción larga, como las conexiones corticales posteriores y algunos núcleos del tálamo.

Los fármacos anestésicos pueden interrumpir la sincronía de la respuesta neural entre diferentes áreas del cerebro, en particular en áreas corticotalámicas, afectando la información recibida y aboliendo la capacidad de discriminar e integrar los estímulos.

Los anestésicos tienen capacidad de modificar el patrón de EEG, de manera que se observan periodos de “explosión” y pausas cercanas a la inactividad dependiendo de las dosis empleadas.

El sueño fisiológico es el único periodo en el cual el ser humano es capaz de autorregular la conciencia y no es exactamente igual al producido por los anestésicos. En el caso del sueño por anestésicos se observa un patrón de estabilidad dual en la oscilación neuronal en estados de incremento y disminución de onda en el EEG;

se cree que la diferencia radica en la integración de la información, que se fragmenta en la anestesia general.

Los anestésicos desencadenan diferentes tipos de acción en el cerebro para producir inconsciencia, en diferentes sitios anatómicos como el complejo corticotalámico posterolateral, los lóbulos parietales en su porción inferior y probablemente en la corteza media. Estos fármacos pueden causar supresión de la conciencia desactivando el complejo corticotalámico, pero también ocasionando una desconexión funcional en regiones de este sustrato anatómico.

Existen diversas teorías sobre la forma en que se suprime la conciencia.

Los agentes que ocasionan depresión del sistema reticular ascendente del tronco cerebral pueden disminuir la actividad del mismo activando o inhibiendo diferentes zonas del núcleo del tálamo y la corteza. La acción depresora en el tálamo también puede ocasionar una disminución de GABA.

Cuando esto ocurre en estructuras como la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal se bloquea el almacenamiento de la memoria y se presenta amnesia de eventos recientes.

La depresión de la corteza parietal en sus conexiones prefrontales se manifiesta como disminución de la atención y la vigilia, reduciendo la actividad de los sistemas que regulan el habla y el movimiento

A continuación se menciona la teoría de Roy sobre los mecanismos por los cuales los anestésicos suprimen la conciencia; se resume en seis etapas:²

1. La depresión a nivel del tallo encefálico disminuye la influencia del sistema reticular ascendente sobre el tálamo y la corteza.
2. La disminución de actividad en las regiones mesolímbica y dorsolateral de la corteza cerebral conduce al bloqueo de la memoria.
3. El incremento de la depresión del sistema reticular ascendente causa que haya una inhibición del núcleo reticular del tálamo que resulta en el cierre de las vías y canales talámicos, hiperpolariza canales en el núcleo reticular mediados por la acción de GABA y causa incremento del ritmo theta.
4. Hay propagación de la señal hacia el sistema tálamo-córtico-tálamo cortical que causa alteraciones en la percepción y decrece la actividad eléctrica, manifestándose en el ritmo del EEG.
5. El intercambio de información a nivel frontoparietal es incompleto y bloquea la cognición.
6. Hay una depresión en la corteza prefrontal que causa la disminución de la vigilia; se detecta un predominio de ondas theta y delta a nivel frontal.

MONITOREO DE CONCIENCIA

Existen dos tipos de monitoreo; uno basado en el análisis de las ondas de electroencefalograma (EEG) y otro basado en los potenciales evocados auditivos.

Monitoreo basado en el análisis de onda del electroencefalograma

El nivel de conciencia en un sistema físico se relaciona con la información que puede discriminar e integrar un sistema como un total formado por distintos estímulos.

Se llama phi una medida de información integrada que puede emplearse para cuantificar la información que genera un sistema en un estado particular de su repertorio, más allá de la información generada de forma independiente por cada una de sus partes. Phi sólo puede medirse estrictamente en sistemas simulados; sin embargo, las medidas empíricas obtenidas pueden emplearse para evaluar la información integrada en los datos de un electroencefalograma en reposo o en potenciales evocados. Este enfoque ha permitido el desarrollo de monitores que evalúan la pérdida y la integración de la conciencia.⁵

Las ondas cerebrales registradas en el EEG presentan variaciones en amplitud (determinada por el voltaje) y en amplitud (medida en microvoltios). Las ondas cerebrales normales en el humano tienen una amplitud pequeña que varía en el rango de 20 a 200 microvoltios.^{2,5}

La frecuencia es el número de ciclos que ocurren por segundo y se mide en hertz (Hz), que pueden ir de 0 a 50. Las variaciones normales de frecuencia en el EEG generan cuatro diferentes patrones: beta, alpha, theta y delta. Las ondas beta son las de frecuencia más alta (14 a 30 Hz). La disminución de la frecuencia produce el patrón de onda alfa (8 Hz).

La frecuencia theta varía de 4 a 8 Hz y la delta de 0 a 4 Hz. Las variaciones ocurren por cambios en la actividad neuronal a nivel de la corteza; el decremento en la frecuencia se presenta en el periodo de transición de vigilia a sueño, manifestándose en el registro EEG con una disminución de la frecuencia y una mayor amplitud de onda. Este mismo patrón se observa cuando el sueño se induce por medio de fármacos. Por lo tanto, el desarrollo de un sistema accesible que permita el análisis del EEG en tiempo real hace que el anestesiólogo pueda evaluar el nivel de hipnosis.

El EEG es una señal fisiológica compleja que puede dividirse en dos componentes que a su vez se analizan,



Figura 10–3. Electroencefalograma normal.

y se les asignan uno o varios números que caracterizan a cada señal. Esto puede traducirse en una tendencia numérica que permite elaborar una gráfica del estatus intraoperatorio de la actividad cortical (figura 10–3).

La técnica empleada para analizar la señal y sus componentes numéricos se llama análisis del poder del espectro. Para calcular los parámetros procesados del EEG se estudia la frecuencia de sus componentes, que se traduce en el “poder espectral” que refleja la actividad cerebral. Se analiza el espectro de onda al cual 95% de ellas decrecen.

Los cambios en la frecuencia del EEG disminuyen de acuerdo con el nivel de hipnosis que resulta de la administración de los fármacos anestésicos.

En el área de la anestesiología y cuidados intensivos el monitoreo de conciencia ha beneficiado a los pacientes al brindar un mayor bienestar, la hipnosis adecuada, así como la reducción del riesgo del despertar intraoperatorio y una medicación acorde con las necesidades de cada paciente y adecuada al procedimiento que se esté realizando, ya sea anestesia general, sedación o cuidados intensivos. La dosificación adecuada se verá reflejada en la disminución de los efectos colaterales de los medicamentos empleados.

El índice biespectral (BIS) es una variable fisiológica creada a partir de la transformación rápida de Fourier, que establece que toda onda compleja periódica se puede representar como la suma de ondas simples; esto equivale a decir que se puede construir una onda compleja periódica mediante la suma sucesiva de ondas simples. Asimismo, se basa en el análisis biespectral y en la detección de “brotes-supresión” para expresar en un número la actividad cerebral.^{1,7}

El análisis biespectral es una técnica de análisis que examina la relación entre los componentes individuales

del electroencefalograma y cuantifica su nivel de sincronización. Esta información, que combina el análisis del poder espectral de la frecuencia y la amplitud de onda, se traduce en una medida válida de los efectos hipnóticos de los anestésicos en el cerebro. El complejo análisis se traduce en un número obtenido mediante un algoritmo (transformación rápida de Fourier).

El índice biespectral (BIS) es el monitoreo de conciencia empleado en pacientes bajo anestesia general o sedación; es un parámetro de EEG procesado que proporciona una medición directa de los efectos de los agentes sedantes en el cerebro. Se obtiene colocando un sensor adherible en la frente del paciente y el número BIS obtenido indica el nivel de conciencia, siendo 100 el indicador de completamente despierto y cero el de ausencia de registro electroencefalográfico.^{1,5,7,15}

Se ha demostrado que la reducción de conciencia bajo anestesia cuando se mantiene BIS en valores de 45 a 60 se correlaciona de manera adecuada con el estado hipnótico y la concentración del anestésico empleado.

El registro de BIS se obtiene prácticamente en tiempo real, con una diferencia aproximada de 0.15 seg entre la obtención y el registro gráfico de la medición.

El uso de este tipo de monitoreo puede dar orientación clínica en diferentes etapas del proceso anestésico que faciliten el adecuado balance de los fármacos, su titulación adecuada y una pronta recuperación del paciente.

BIS también puede ser un indicador útil para conocer el retorno a la conciencia del estado hipnótico. Se ha visto que un valor menor de 65 presenta menos de 5% de posibilidades de emersión de la conciencia en los siguientes 50 seg. BIS mide dos canales de EEG.

Al monitorear con BIS se despliegan en pantalla otros datos clínicos que pueden ser de utilidad, como:

- Tendencia de EEG, que es la imagen continua de la forma de onda en bruto del EEG en tiempo real. Los patrones de EEG diferentes se asocian a diferentes niveles de conciencia.
- SR o tasa de supresión, que es el porcentaje de tiempo en el último minuto en que el EEG ha permanecido isoelectrónico, debe permanecer en cero y puede proporcionar una orientación clínica útil.

Los monitores actuales permiten además hacer mediciones en ambos hemisferios, lo cual puede tener utilidad especial en algunos casos (p. ej., en endarterectomía carotídea) y en procedimientos que requieran realizar un análisis comparativo de la situación de ambos hemisferios cerebrales (figura 10-4).

Su uso se recomienda en niños a partir de un año de edad y en adultos.

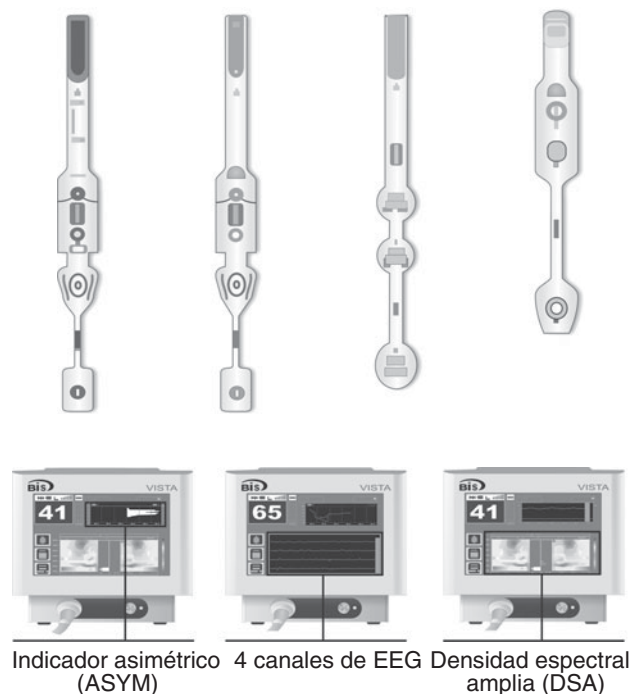


Figura 10-4.

La optimización en el empleo de fármacos anestésicos, opioides y bloqueadores neuromusculares con el empleo del monitoreo adecuado permite dar un procedimiento anestésico más personalizado y disminuir los posibles efectos colaterales, como náusea, vómito, sedación excesiva o excitación.

ENTROPÍA

La entropía también tiene su fundamento en el análisis de mediciones a partir del EEG. Se basa en la aleatoriedad de un sistema físico y su comportamiento en desorden temporal.

Los sistemas neuronales tienen un comportamiento no lineal y las ondas de EEG se comportan como un modelo caótico. Se pueden aplicar modelos matemáticos de la teoría de la dinámica no lineal para analizar las señales de entropía.^{7,9,15}

El cálculo de entropía tiene como finalidad la valoración del grado de desorden, es decir, del caos existente en el registro de EEG y su asociación con el estado hipnótico inducido por los anestésicos.

La entropía calcula dos índices: la entropía de estado y la entropía de respuesta. El cálculo de la entropía de respuesta incluye las frecuencias de EEG hasta los 47

Hz para reflejar la actividad de los músculos faciales (FEMG) y lograr una respuesta rápida. Su tiempo de respuesta es de menos de 2 seg.

La FEMG se registra en el estado de vigilia pero puede activarse en el sueño inducido por fármacos. Su incremento puede interpretarse como el despertar del paciente.

La entropía de estado es la obtenida a partir de la señal EEG calculada hasta 32 Hz. Sus parámetros de medición van del 0 al 100, considerando 100 el estado máximo de alerta y 0 la ausencia de registro eléctrico de la corteza cerebral. El nivel óptimo de hipnosis oscila entre 40 y 60.

Para medirla se coloca en la frente del paciente un sensor adherible. En un inicio se verá una diferencia entre la entropía de estado y la de respuesta debido a la presencia del tono muscular del paciente en vigilia; esta diferencia se acortará paulatinamente durante la inducción y se verá la disminución de ambas entropías.

La aceptación de los anestesiólogos para el uso del monitoreo de conciencia es un indicador de la importancia que se les da a un evento como el despertar transoperatorio y sus implicaciones potenciales.⁹

La anestesia general se basa en el equilibrio entre hipnosis, relajación neuromuscular y protección neurovegetativa de un paciente bajo los efectos de diversos fármacos: opioides, bloqueadores neuromusculares, hipnóticos, etc.

La dosificación de sedantes y anestésicos debe realizarse de acuerdo con el objetivo deseado (anestesia general, sedación, etc.), según sea el estado general del paciente y el procedimiento por realizar.

El empleo personalizado de fármacos puede producir un despertar más rápido y menos efectos adversos de los anestésicos u opioides (como la náusea o el vómito posoperatorios), así como una estancia más reducida en la unidad de cuidados posoperatorios, que resulta de especial utilidad en procedimientos de corta estancia.

Tanto BIS como la entropía utilizan sensores especiales que tienen un *chip* que les permite dar lectura en dos ocasiones, de manera que el monitoreo de conciencia empleado en quirófano se puede conectar nuevamente en el área de recuperación o terapia intensiva.

Monitoreo basado en potenciales evocados

Los potenciales evocados son una serie de oscilaciones de actividad cerebral provocadas por estímulos sensitivos que pueden ser visuales, auditivos o táctiles. Se ori-



Figura 10-5. El monitor Narcotrend® basa su análisis en potenciales evocados

ginan por la estimulación repetida de un mismo estímulo y el resultado es el promedio de éstos, suelen ser de baja intensidad y difíciles de captar.

Permiten conocer el funcionamiento de diferentes funciones cerebrales y de estructuras implicadas en la percepción y la cognición. Son un método de monitorear las respuestas corticales a estímulos periféricos sensoriales.^{2,5,7,21}

En este tipo de monitores se ve que los potenciales se pueden dividir de acuerdo con su latencia. Los evocados auditivos del tronco cerebral tienen una respuesta que varía de 0 a 6 ms y generan una onda con cinco picos. El otro dominio varía de 6 a 60 ms y va del tálamo a la corteza auditiva (figura 10-5).

Los componentes restantes son respuestas de latencia prolongada y reflejan diferentes procesos cognoscitivos a nivel de la corteza frontal y el hipocampo. La respuesta de los potenciales evocados auditivos decrece en la medida en que se incrementa la profundidad de la hipnosis.

Los estudios que comparan la sensibilidad y la especificidad de ambos métodos de monitorear la conciencia no consideran que sean las mismas que para BIS y entropía.

Aún se considera BIS como el estándar de oro para la medición de la profundidad hipnótica.^{2,5} La medición cuantitativa de los parámetros de EEG ha sido bien aceptada.

La evidencia demuestra que la conciencia es un fenómeno neurobiológico cuyo órgano blanco es el cerebro y que puede ser observado y cuantificado por los cambios electroencefalográficos. Se asocian cambios en la actividad eléctrica al administrar fármacos que ocasionan la pérdida de la conciencia.

OTRAS APLICACIONES DEL MONITOREO NO INVASIVO DE CONCIENCIA

Además de conocer el nivel de profundidad hipnótica en el que se encuentre un paciente bajo anestesia o sedación, se han encontrado otros usos y ventajas del monitoreo no invasivo de conciencia, como la optimización de fármacos, un despertar más rápido y menores eventos adversos asociados a los anestésicos, como la náusea, el vómito y el dolor posoperatorio.

Habitualmente el clínico infería la hipnosis de acuerdo con las constantes clínicas y vitales registradas, como frecuencia cardíaca y presión arterial. El uso del monitoreo de conciencia permite deducir la presencia de otro tipo de situaciones clínicas no relacionadas con la hipnosis insuficiente.

El uso de BIS en transoperatorio puede reducir hasta en 82% el riesgo de despertar intraoperatorio y proporciona un despertar más rápido, que se mide en la observación de una pronta apertura de ojos.⁷ El despertar puede ocurrir por un inadecuado balance entre las necesidades del paciente y el suministro de fármacos proporcionado.

Recientemente se han publicado estudios retrospectivos que han encontrado una asociación entre los procedimientos anestésicos y la morbilidad a largo plazo. Aunque todavía no se pueden considerar concluyentes los resultados que arrojan, los autores han encontrado una asociación de mayor morbilidad cuando existe una asociación entre hipotensión y niveles de BIS menores de 40 durante periodos mayores de 5 min. Una probable explicación a esto es que en la mayoría de los pacientes que presentaron esta condición fueron sus malas condiciones clínicas las que determinaron su sobrevida.^{6,8}

Para que hubiera mayor morbilidad y mortalidad resultaron determinantes:

- a. El estado físico.
- b. La cirugía de urgencia.
- c. El estado de ASA.
- d. La edad de los pacientes.
- e. La hipotensión.

Asimismo, se observó un mayor número de pacientes que presentaron niveles de BIS inferiores a 40 con la presencia de neoplasias posteriores a la cirugía en la que se realizó la medición. Se han iniciado estudios en pacientes con diagnóstico de Alzheimer para valorar las fluctuaciones del estado de alerta.⁹

La relación precisa entre BIS y la morbilidad requiere mayores estudios y abre una ventana de oportunidad al mayor conocimiento clínico en anestesiología y sus implicaciones a largo plazo. Sin embargo, lo que es indudable es que los monitores de profundidad hipnótica son una herramienta útil para que el anestesiólogo dé una atención personalizada a sus pacientes.^{8,9}

RECOMENDACIONES PARA DISMINUIR EL DESPERTAR INTRAOPERATORIO³⁴

1. Premedicación con ansiolíticos.
2. Revisar los dispositivos anestésicos (vaporizador o TCI).
3. Dar la dosis adecuada de anestésico.
4. Evitar el bloqueo neuromuscular innecesario.
5. Usar el óxido nitroso acompañado de halogenado o de agente intravenoso para mantenimiento de la anestesia.
6. Cuando se administre solo el agente halogenado, dar por lo menos de 0.8 a 1.0 MAC.
7. Cuando sea necesaria una anestesia “ligera”, siempre prescribir además una benzodiazepina para dar amnesia.
8. Informar al paciente sobre el ruido normal del quirófano y lo que puede llegar a sentir o escuchar.
9. Revisar continuamente el equipo de anestesia.
10. Usar monitoreo de conciencia.

Una de las repercusiones más serias del despertar intraoperatorio es el síndrome de estrés postraumático. El diagnóstico se hace basándose en un grupo de síntomas que prevalecen después de un evento traumático, en este caso el despertar intraoperatorio. Es posible que quienes lo presenten necesiten terapia de apoyo y medicamentos para reducir la ansiedad y otros síntomas de este trastorno.

El uso del monitoreo de profundidad hipnótica queda a juicio del experto; sin embargo, el beneficio potencial que ofrece debe ser accesible para su uso en todos los pacientes que lo requieran.

La Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos establece en su artículo 4º lo siguiente: “Al aplicar y fomentar el conocimiento científico, la práctica médica y las tecnologías conexas, se deberían potenciar al máximo los beneficios directos e indirectos para los pacientes, los participantes en las actividades de investigación y otras personas concernidas y se deberán reducir al máximo los posibles efectos nocivos para dichas personas.”

REFERENCIAS

1. **Alkire M:** Consciousness and anesthesia. *Science* 2008; 876–880.
2. **Roy J:** The anesthetic cascade. *Anesthesiology* 2005;102: 447–471.
3. **Dressler G:** Awareness and the EEG power spectrum: analysis of frequencies. *Br J Anesth* 2004;93(6):806–809.
4. **Sebel P:** The incidence of awareness during anesthesia; a multicenter study. *Anesth Analg* 2004;99(3).
5. **Rampill I:** A premier for EEG signal processing in anesthesia.
6. **Jordan D et al.:** Electroencephalographic order pattern analysis for the separation of consciousness and unconsciousness. *Anesthesiology* 2008;109:1014–1022.
7. **Myes P:** Bispectral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: the B–aware randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757–1763.
8. **Leslie K et al.:** The effect of bispectral index monitoring on long–term survival in the B–aware trial. *Anesth Analg* 2010; 110(3):816–822.
9. **Lindholm ML et al.:** Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg* 2009;108(2).
10. **Kaplan L:** Bispectral index monitoring on ICU patients on continuous infusion of sedatives and paralytics reduces sedative drug utilization and cost. *Crit Care* 2000;Suppl:S110.
11. **Kadol YS:** Comparative effects of propofol vs. dexmedetomidine on cerebrovascular carbon dioxide reactivity on patients with septic shock. *Br J Anesth* 2008;100:224–229.
12. **Bein B et al.:** The reliability of pulse contour–derived cardiac output during hemorrhage and after vasopressor administration. *Anesth Analg* 2007;105(1):107–113.
13. **Hernández Gancedo C et al.:** Bispectral index during intra-hospital transport. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2007;54(3): 169–172.
14. **Le Blanc JM, Kane Gill et al.:** Bispectral index does not correlate with the stress response in critical care patients. *Anesth Analg* 2007;104(6):1616.
15. **Hernández GC et al.:** Comparing entropy and the bispectral index with the Ramsay score in sedated ICU patients. *J Clin Monitor Comput* 2007;21(5):295–302.
16. **Luchinetti E, Aguirre J et al.:** Molecular evidence of late preconditioning after sevoflurane inhalation in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2007;105(3):629–640.
17. **Badeness R, García Pérez et al.:** The role of bispectral index monitoring and sedation scales in postoperative thoracic surgery patients. *Chest* 2006;130:217S.
18. **De Wit M, Best AM:** Lorazepam concentrations, pharmacokinetics and pharmacodynamics in a cohort of mechanically ventilated ICU patients. *Intern J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(10):466–473.
19. **Metha Y, Pawar M et al.:** Bispectral index scale as a quantitative measure of neurological function in critically ill patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19(3):309.
20. **Rinaldi S, Consales G:** State entropy and bispectral index correlation with end tidal sevoflurane concentrations. *Minerva Anesthesiol* 2007;73(1–2):39–48.
21. **Patterson S:** Propofol administration for endoscopies associated with BIS levels equivalent to general anesthesia. *Anesthesiology* 2007;107:44.
22. **Inoue S:** Effects of neuromuscular block on systemic and cerebral hemodynamics and bispectral index during moderate or deep sedation in critically ill patients. *Intens Care Med* 2006;32(3):391–397.
23. **Monk TG:** Anesthetic management and one year mortality after non cardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:104–110.
24. **Iohom G, Sarias V et al.:** Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are predictive of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2004;99(4):1245–1252.
25. **Kankiohana M, Okuro E:** Intravenous ketamine can increase the processed EEG variables but not the sympathetic response during sevoflurane anesthesia in humans. *Anesth Analg* 2004;98(5):282.
26. **Haug E:** Bispectral electroencephalographic analysis of head injured patients in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2004;11(4):349–352.
27. **Koitaishi T, Ouchi T:** The integration of suppression ratio in BIS xp algorithm. *Anesthesiology* 2004;102(529).
28. **White PF:** Is the patient state analyzer with the PSA array a cost–effective alternative to the bispectral index monitor during the perioperative period? *Anesth Analg* 2004;99:1429–1236.
29. **Asharaf A:** Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005;101:765–773.
30. **Vanluchene A:** Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with bispectral index. *Br J Anesth* 2004;93(5):645–654.
31. **Spencer L:** Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101:311–315.
32. **Laverne D:** Monitoring the EEG during bypass procedure. *Semin Cardiothorac Anesth* 2004;8(2).
33. **Ekmann A:** Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anesthesiol Scand* 2004;48:20–26.
34. **Gonheim MM:** Awareness in anesthesia. *Anesthesiology* 2000;92:597–602.

Dispositivos y sistemas de perfusión intravenosa continua

Juan Heberto Muñoz Cuevas, Carolina Frederico Avendaño

Lo que oyes lo olvidas, lo que ves lo recuerdas, lo que haces lo aprendes.
Proverbio chino

Una de las principales preocupaciones del anestesiólogo ha sido el poder contar con las herramientas necesarias que le permitan brindar atención médica de alta calidad, tratando siempre de garantizar la seguridad del acto anestésico en el contexto del estado clínico del paciente. Esta búsqueda insaciable ha permitido el desarrollo de nuevos agentes anestésicos intravenosos con perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos mucho más adecuados, así como también la introducción de sistemas de perfusión que permitan controlar la administración de estos fármacos de forma automatizada, confiable y segura.

En los últimos años, gracias a esta evolución fármaco-tecnológica, la anestesia total intravenosa (TIVA, por sus siglas en inglés) se ha enfocado en la implementación de la infusión continua de medicamentos en lugar de un bolo en forma intermitente, haciendo uso ya sea de dispositivos de perfusión inteligentes (volumétricos o de jeringa) o de los dispositivos de infusión objetivo controlado (TCI, por las siglas en inglés de *target controlled infusion*), que incluyen complejos modelos matemáticos derivados de estudios farmacocinéticos en población sana. Sin embargo, la crisis económica en muchos países de Latinoamérica genera profundas consecuencias en el sector salud, por lo que actualmente no todos los centros de atención hospitalaria cuentan con estos dispositivos inteligentes, o con los sistemas de perfusión automatizados objetivo controlado. A pesar de las adversidades, puede entenderse cómo esta técnica ha generado cambios interesantes en la forma de ver la anestesiología. Hay países como Chile, cuyos avances científicos y tecnológicos en lo que respecta a la técnica

de anestesia total intravenosa y a los dispositivos de infusión controlados por un ordenador (TCI) le han otorgado reconocimiento a nivel mundial. También hay países como México, Argentina y Colombia, donde se ha perfeccionado la técnica de infusión manual basada en la farmacología aplicada a la anestesia.

El objetivo de la administración de fármacos anestésicos durante el acto quirúrgico es lograr el estado anestésico ideal, lo cual se consigue con la combinación de diversos efectos farmacológicos: hipnosis, analgesia, amnesia, bloqueo neurovegetativo, bloqueo neuromuscular.

Dependiendo del tipo de intervención y del momento concreto en cada intervención, puede ser preciso el predominio de uno u otro de dichos efectos. El acto anestésico es un proceso muy dinámico.¹

No existe hasta la fecha ningún anestésico volátil o intravenoso que, utilizado como agente único, logre controlar todos los componentes de la anestesia con el amplio margen de seguridad que se obtiene con las técnicas de combinación de fármacos, ya que con éstas se logra disminuir las dosis necesarias de cada uno por separado, aminorando así el consumo total de fármacos y los efectos adversos. El objetivo es brindarle al paciente lo que se conoce hoy día como anestesia libre de estrés.

La anestesia total intravenosa puede ser administrada bajo dos modalidades: de forma manual o de manera automatizada, haciendo uso de dispositivos de infusión controlados por un ordenador (TCI).

Es de suma importancia tomar en cuenta algunas consideraciones cuando se decida titular un fármaco por vía intravenosa con cualquier dispositivo de perfusión:

1. La inyección de líquido intravascular obedece a leyes fisicoquímicas.
2. El tiempo necesario para que un fármaco alcance el torrente sanguíneo depende de la longitud de la línea de acceso (espacio muerto) y de la velocidad del flujo de la perfusión.
3. El acceso venoso debe encontrarse en una zona anatómica visible (siempre y cuando los campos quirúrgicos lo permitan) y de un diámetro adecuado, de tal forma que la perfusión sea eficiente y segura considerando la resistencia endovascular del sitio de acceso. La presión venosa es de 2 a 20 mmHg, por lo que la perfusión continua depende de algunos factores intrínsecos que modifican su tránsito a través de las venas, como serían:
 - a. Diámetro y longitud del catéter y de la línea de infusión.
 - b. Viscosidad de la solución con el soluto.
 - c. Flujo de infusión.
 - d. Posición del paciente en relación al dispositivo de administración.
 - e. *Compliance* de la línea de infusión. Deben considerarse como factores extrínsecos la oclusión y la desconexión de la línea, sin olvidar el riesgo implícito de la detección oportuna de aire para prevenir el riesgo de microembolias.²
4. Hay que ser prácticos a la hora de diluir los medicamentos; se recomienda preparar las concentraciones de los fármacos anestésicos lo más simple que se pueda, de manera que facilite rápidos cálculos matemáticos, y recordar que cuando se diluyen fármacos en contenedores de volumen pequeño una parte del total de la dosis queda contenida en la línea de acceso, lo cual puede afectar las concentraciones plasmáticas o en sitio efecto.
5. Independientemente de la técnica o del dispositivo de perfusión con el que se decida trabajar, hay que tener presentes dos aspectos fundamentales: el primero y quizá el más importante es el paciente; no sólo se debe conocer las covariables (peso, talla, edad y sexo), sino también el cuadro clínico, lo cual ayudará en la toma de decisiones. El segundo es que hay que brindar la técnica más segura, y esto se logra poniendo en práctica los conocimientos de farmacología aplicada a la anestesia. Por lo tanto, hay que recordar que los fármacos anestésicos se comportan, desde el punto de vista farmacocinético, siguiendo el modelo mamar de tres compartimentos. La distribución inicial del fármaco se hace a un compartimento central (V1) compuesto por el plasma y los órganos ricamente irrigados: corazón, cerebro, riñón, hígado y pul-

mones. Este compartimento recibe 75% del gasto cardiaco y representa 10% de toda la masa corporal. Posteriormente el fármaco se distribuye a otros compartimentos. El compartimento periférico rápido (V2) es aquel donde el fármaco se difunde con rapidez desde el central. Está constituido por territorios relativamente menos irrigados, como la masa muscular. El compartimento periférico lento (V3) está constituido por los tejidos pobremente perfundidos (piel o grasa); es el compartimento donde el fármaco se difunde con mayor lentitud desde el central. Este volumen tiene gran importancia, ya que puede captar a los fármacos muy liposolubles (como el sufentanilo) incluso después de suspenderse su infusión, y puede actuar como reservorio y ser el responsable de los episodios de despertar prolongado y depresión respiratoria en la fase de recuperación. La suma de los tres compartimentos, o volúmenes, es lo que se conoce como volumen en el estado estacionario o de equilibrio. No obstante, para el cálculo de estos volúmenes (excepto para el central), es necesaria la aplicación de modelos farmacocinéticos que, mediante complicadas ecuaciones, permiten predecir la evolución de la concentración plasmática relacionada en el tiempo. En el modelo de tres compartimentos se incluyen las constantes de velocidad: k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , k_{10} , k_{1e} y k_{e0} , que representan el equilibrio entre los diferentes compartimentos. Así, k_{12} representa la constante de velocidad entre el V1 y el V2; k_{21} entre el V2 y el V1; k_{13} entre el V1 y el V3; k_{31} entre el V3 y el V1, y k_{10} es la constante de eliminación renal³ (figura 11-1).

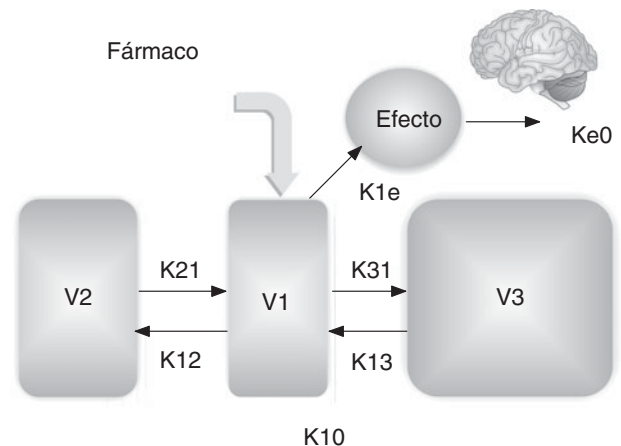


Figura 11-1. Modelo mamar de tres compartimentos.

COMPONENTES DE UN DISPOSITIVO DE PERFUSIÓN

En líneas generales, los sistemas de perfusión intravenosa están formados de tres partes:

1. El reservorio del volumen por perfundir (jeringa/vial/bolsa/bureta).
2. La línea o *set* de infusión.
3. La conexión al acceso venoso.

Modos de administración

La anestesia total intravenosa puede ser administrada de forma intermitente o continua; la forma intermitente también se conoce como bolo intravenoso, y la administración continua se denomina goteo intravenoso. El término “intravenoso” significa “dentro de una vena”. Las alternativas serían las siguientes:

1. Bolo intravenoso único.
2. Bolos intermitentes.
3. Bolo intravenoso seguido de perfusión continua (manual o automatizada).

Bolo intravenoso/bolos subsecuentes

Las pautas de dosificación habitual de una dosis en bolo están diseñadas para alcanzar una concentración plasmática determinada y, debido a que el plasma no es el sitio del efecto del fármaco, es ilógico basar el cálculo del bolo inicial en una concentración plasmática deseada. Sin embargo, conociendo el ke_0 de un anestésico intravenoso y para evitar una sobredosis, hay que seleccionar un bolo que produzca el pico de concentración deseada en sitio efecto. Para el cálculo del bolo inicial debe aclararse el concepto de volumen aparente de distribución ($V_{d_{pe}}$) en el momento del máximo efecto, también conocido como estado de pseudoequilibrio entre el plasma y el sitio efecto del fármaco. El tamaño de este volumen se puede calcular fácilmente partiendo de la observación de que las concentraciones plasmáticas y las concentraciones de sitio efecto son las mismas en el momento del máximo efecto.⁴

$$V_{d_{pe}} = \frac{\text{cantidad del bolo (1)}}{C_{pe}}$$

Cuadro 11–1. Volumen de distribución en el momento del máximo efecto

Fármaco	V_1 (L)	$V_{d_{pe}}$
Fentanilo	12.7	75
Alfentanilo	2.19	5.9
Sufentanilo	17.8	89
Remifentanilo	5.0	17
Propofol	6.7	37
Tiopental	5.6	14.6
Midazolam	3.4	31

V_1 : volumen del compartimento central; $V_{d_{pe}}$: volumen aparente de distribución en el momento del máximo efecto.

donde C_{pe} es la concentración plasmática en el momento del máximo efecto.

Si se reordena la ecuación (1) y se sustituye C_{pe} por C_T (concentración *target* u objetivo), partiendo de la premisa de que esta concentración objetivo es la misma en el plasma y en el sitio efecto en el momento del efecto máximo, se obtiene la ecuación (2), que permite calcular el tamaño del bolo inicial.⁴

$$\text{Dosis de carga} = C_T \times V_{d_{pe}} \quad (2)$$

En el cuadro 11–1 se muestran los volúmenes de distribución y el volumen aparente de distribución en el momento del máximo efecto para los fármacos más usados en anestesia.

Ya se mencionó que el bolo intravenoso puede ser único (p. ej., la inducción) (figura 11–2) o intermitente; este último genera variaciones constantes de la concentración del fármaco en el tiempo (picos y valles) y, por consiguiente, de su efecto clínico, lo que no lo convierte en el método más adecuado. La administración de un bolo único provoca una concentración plasmática alta e incontrolada (pico), con el consiguiente descenso rápido en el tiempo por la fase de redistribución rápida (valle). En la medida en que se repitan los bolos, el resultado será una excesiva concentración plasmática en el momento del pico y concentraciones insuficientes en el momento del valle, con el consiguiente riesgo de sobredosificación o infradosificación (figura 11–3).

El manejo de anestesia total intravenosa con bolos subsecuentes puede ser adecuado en procedimientos breves, pero por la acumulación de la dosis del fármaco se deben administrar dosis menores que la inicial, asociada a la sinergia requerida para abolir el estímulo nocivo.

Las modernas bombas de infusión con las que se cuenta en la actualidad permiten programar bolos manuales o automáticos incluso cuando el dispositivo está funcionando. Sólo es necesario ingresar el valor de la

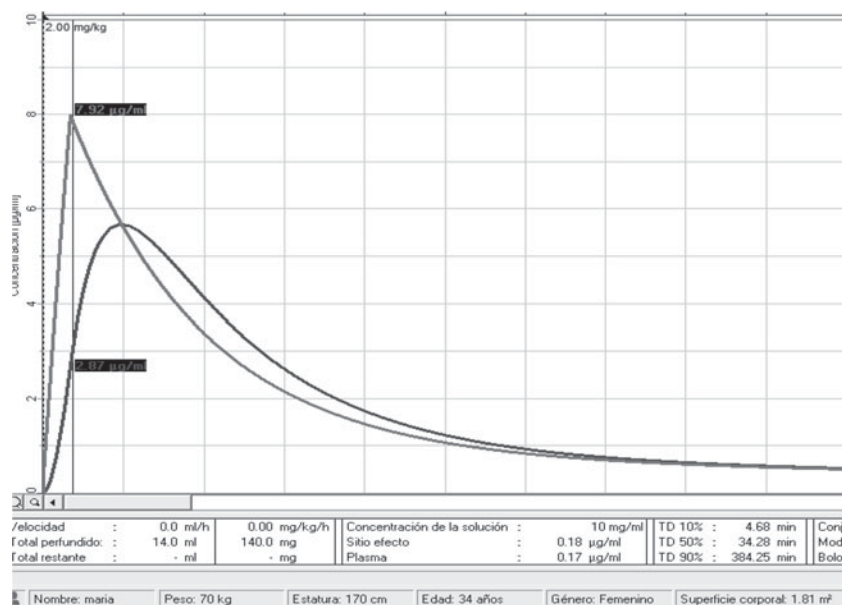


Figura 11–2. Simulación AnestFusor Serie II Standard para propofol. Bolo único de 2 mg/kg. Paciente femenina de 70 kg.

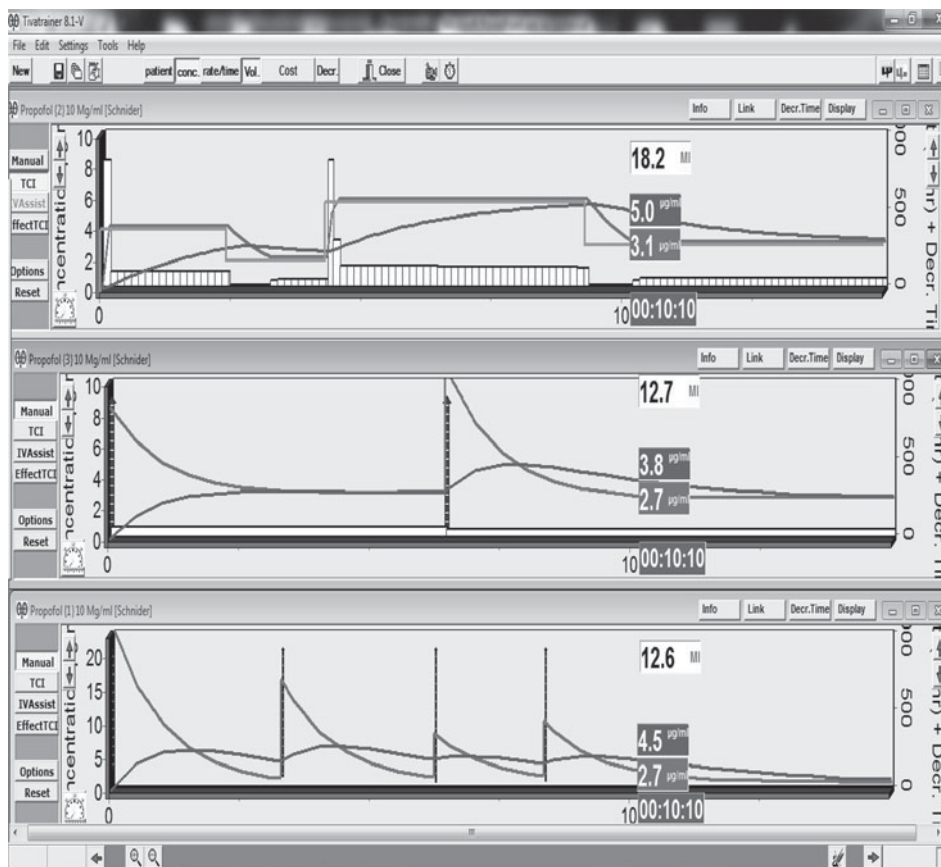


Figura 11–3. Simulación TivaTrainer para propofol. TCI plasma [A], TCI efecto [B] y bolos subsiguientes manuales [C] que muestran picos y valles.

velocidad (flujo) del bolo y el tamaño (volumen) del bolo por infundir; luego que el volumen deseado es administrado, la bomba sigue operando normalmente y el volumen del bolo entregado se suma al volumen que ya se había infundido.

Bolo seguido de infusión intravenosa

Es la técnica que se utiliza con más frecuencia, basada en la administración de un bolo inicial calculado según la concentración plasmática que se desee alcanzar y seguida de una infusión intravenosa que permite mantener concentraciones estables en el tiempo. En la figura 11-4 se muestran las concentraciones plasmáticas de propofol que se alcanzan después de un bolo de propofol calculado a 2 mg/kg y seguido de una tasa de infusión de 4 mg/kg/h, en una paciente femenina de 34 años de edad, peso de 70 kg y talla de 170 cm, en una simulación del AnestFusor.

La ventaja de este método es que el bolo inicial permite acortar el tiempo de histéresis y alcanzar concentraciones óptimas en sitio efecto que posteriormente se mantienen estables gracias a la infusión continua.

Todas estas opciones de perfusión (bolo único, bolos intermitentes, bolo seguido de infusión) se pueden poner en práctica haciendo uso de dispositivos de infusión manual o de dispositivos automatizados, como se describe a continuación.

Dispositivos de infusión manual

Los sistemas de infusión se pueden clasificar como se muestra en la figura 11-3.

PERFUSIONES CONTROLADAS POR GRAVEDAD

Funcionan por física simple, basados en la presión que ejerce un líquido en cierto punto y que es proporcional al peso del líquido sobre este punto; por lo tanto, si un soluto es contenido en una bolsa o bureta, la presión llega a ser mayor que la presión venosa sanguínea y puede ser administrado a un paciente.

De esa manera el flujo de administración se ajusta de acuerdo con el diámetro de la línea usando una pinza (pinza Cair o cuentagotas) que posea una cámara de goteo con la que se pueda regular la velocidad de éste, pudiendo tratarse de macrogoteros (20 gotas/min) o microgoteros (60 microgotas/min).

En este tipo de perfusión intravenosa el empleo de dispositivos ha evolucionado al paso de las innovaciones tecnológicas, y es evidente que se ha tomado en consideración la precisión del volumen administrado, equivalente a la titulación en mililitros de la mezcla del solvente y soluto; es decir, basándose en la dilución en el dispositivo se titula la dosis y la cantidad de fármaco administrada (jeringas, macrogoteros, microgoteros, buretas). Por ejemplo: en el propofol, las ampollas de 200 mg/20 mL representan una dilución equivalente a 10 mg/mL; en el caso del fentanilo (ampolla 500 µg/10 mL) pueden aforarse 500 µg/50 mL en una bureta con microgotero, lo que equivale a una dilución de 10 µg/mL. De acuerdo con la titulación requerida, si ésta fuera de 5 µg/min podría requerirse 30 microgotas/min y se debe ir ajustando según los requerimientos del tipo de cirugía, la intensidad del estímulo nocivo, el estado físico del paciente, el escenario clínico, etc.

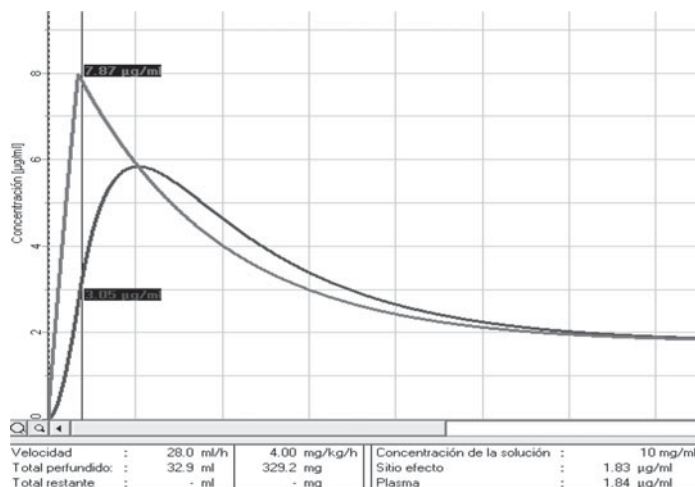


Figura 11-4. Simulación AnestFusor Serie II Standard para propofol. Bolo inicial de 2 mg/kg seguido de infusión de 4 mg/kg/h.

En todos estos casos se conoce el volumen por administrar; sin embargo, la variable del tiempo no es constante a 100%, ya que estos dispositivos dependen de la gravedad, del tipo de pinza, de la altura a la que se coloca el dispositivo, de la extensión o llave de tres vías que se emplee, de vías venosas accesorias, de la velocidad de las soluciones de base, etc. Esto conlleva a que puede existir una modificación del ritmo de perfusión intravenosa, con diferencias importantes en el volumen administrado, con la consecuente modificación de la concentración plasmática y, por ende, con cambios en la concentración en sitio efecto, por lo que la respuesta terapéutica puede no ser la deseada, lo que conlleva riesgo de dolor y despertar transoperatorio al hablar de hipnosis y analgesia como componente del estado anestésico adecuado.⁵

Es indispensable realizar el cálculo de las dosis en bolos y de mantenimiento en relación a:

- a. Los parámetros farmacocinéticos.
- b. El peso ideal del paciente.
- c. Su estado físico.
- d. El tipo de evento quirúrgico.
- e. El sistema de gravedad que se decida emplear.

Pros:

- Grandes volúmenes de perfusión (desde 100 mL a varios litros).
- Dispositivo barato y estéril, libre de pirógenos.
- Uso limitado a no más de 72 h.
- Funciona sin corriente eléctrica.
- Usado en urgencias (paciente en choque, manejo prehospitalario, etc.).

Contras:

- No tienen una alta precisión en el flujo administrado.
- Contador de gotas, sistema de pinzado/clipaje, válvula rotatoria y diafragma.
- Purgar la línea con 10 o 20 mm para el acceso al paciente.
- Indicaciones: carga de volumen, hidratación, dilución de fármacos, vía intravenosa permeable, tratamientos intermitentes.
- No recomendado con fármacos con ventanas terapéuticas estrechas.
- Rotular adecuadamente si las bolsas o buretas contienen algún soluto.
- Calcular de manera matemática la dosis de carga y la tasa de titulación.

- No ajustar en mL/h, sino en ritmo de velocidad de goteo (20 o 60 gotas).

PERFUSIONES INTRAVENOSAS CON BOMBAS VOLUMÉTRICAS

Las perfusoras volumétricas son dispositivos que permiten la administración de un soluto o un fármaco preparados en un recipiente de tipo bolsa o botella para administrar un flujo continuo, lo que permite ajustar la dilución entre el soluto y su continente obteniendo una dosis que se puede ajustar con un rango de velocidad de titulación basada en la masa del fármaco en la relación mL/h.

La implementación de este tipo de equipos electro-mecánicos apoyados en la evolución tecnológica para la administración precisa de un volumen determinado en función de tiempo se considera una alternativa para este fin, ya que aquéllos tienen la capacidad de administrar volúmenes en mL/h, lo que permite que la titulación de soluciones intravenosas de mantenimiento se pueda ajustar con más precisión en la relación volumen/tiempo. Con esto se inicia una revolución en la titulación de fármacos que tienen ventanas terapéuticas estrechas y que requieren ajustes más exactos en su titulación.⁶

Sin embargo, los regímenes de perfusión para el manejo transoperatorio constantemente requieren modificaciones del ritmo de perfusión para ajustar momentos diversos según las necesidades de cada paciente de acuerdo con el estímulo nocivo.⁷

Permiten la titulación de fármacos cardiovasculares (dopamina, dobutamina, epinefrina, noradrenalina, etc.) en las unidades de cuidados intensivos y, por ende, algunos fármacos anestésicos se manejan con este régimen, adecuando la velocidad de administración de mL/h para requerimientos de hipnosis, analgesia o relajación neuromuscular mediante un cálculo matemático que implica conocer primero el perfil farmacológico del medicamento, su dilución, la dosificación requerida, las necesidades del paciente y, por último, los tiempos en que se requiere mayor o menor concentración plasmática de acuerdo con la intensidad del trauma quirúrgico. Se incluyen equipos de última generación (como bombas inteligentes), ya que cuentan con diversos protocolos de perfusión (mL/h, mg/h, µg/h, mg/kg/min, µg/kg/min), haciendo un manejo más versátil, enfocado en la precisión del volumen que se perfunde.

Pros:

- Propulsión continua basada en dispositivo electromecánico (mL/h).

- Maneja flujos diversos (100 mL o más).
- Indicación en soluciones de base, dilución de fármacos y nutrición parenteral.
- Mecanismos: peristaltismo lineal y rotatorio, placa oscilante, pistón, *cassette*.
- Precisión en volumen ($\pm 5\%$).
- Sistema de alarma (volumen infundido–volumen remanente–carga batería).

Contras:

- Perfunde el volumen indicado en mL/h, requiere ajuste a perfusiones rápidas.
- Sistemas especiales de administración según el tipo de bomba.
- Dispensio de soluciones y fármacos por la línea de purga.
- Retraso en la detección de obstrucción o aire, o ambos.
- Uso de líneas de conexión compatibles con la bomba.
- Equipo más caro que los sistemas por gravedad.

PERFUSIÓN INTRAVENOSA CON BOMBAS DE JERINGA

Con la aparición de las bombas o perfusoras intravenosas de jeringa se permite una mayor precisión en el volumen administrado, así como en la masa del fármaco que se infunde, ya que estos dispositivos poseen características diferentes de las bombas de perfusión tradicionales y permiten perfundir soluciones calibradas en jeringas de 5, 10, 20, 50 o 100 cc al calibrar la jeringa con el equipo. No están diseñadas para mantener flujos altos, tienen un rango de perfusión más preciso y cuando se requiere titular fármacos que poseen una ventana terapéutica estrecha, como es el caso de los fármacos anestésicos intravenosos.

Estos dispositivos permiten ajustar la titulación de la ventana terapéutica basándose en las necesidades del escenario clínico y tomando en cuenta la dilución contenida en la jeringa, ya que en muchos casos se manejan fármacos que soportan las funciones vitales (cardiovasculares) o efectos clínicos anestésicos (hipnosis, analgesia, relajación neuromuscular). La respuesta clínica se alcanza en poco tiempo, por lo que su manejo, ajuste de parámetros y ritmo de perfusión deben ser lo más seguros y precisos posible.

Se les ha denominado, al igual que a las últimas generaciones de bombas volumétricas, como dispositivos inteligentes de infusión, ya que permiten una serie de ajustes y parámetros de perfusión que facilitan la dosificación basada en un menú diverso (mL/h, mg/h, $\mu\text{g/h}$, mg/kg/h, $\mu\text{g/kg/h}$, mg/kg/min, $\mu\text{g/kg/min}$). Esto ofrece al médico la posibilidad de alcanzar, mantener y modificar la relación más exacta que sea posible entre dosis del fármaco, volumen administrado y tiempo en relación a las necesidades del evento quirúrgico, basándose en el cálculo de un determinado régimen de perfusión intravenosa.⁸

Estas jeringas deben contener la dilución específica del soluto que se requiera en la solución que la contiene (p. ej., propofol 10 a 20 mg/mL, remifentanilo 20, 40, 50 $\mu\text{g/mL}$, fentanilo 10, 20, 25, 50 $\mu\text{g/mL}$, etc.).

En la mayoría de los casos poseen líneas de conexión del acceso de casi 1 m de longitud, las cuales se purgan con 1 mL de la dilución requerida, minimizando así el dispensio de fármacos y soluciones intravenosas. Se ajusta en sistemas y dispositivos en “Y”.

Se sugiere que la jeringa no se rellene varias ocasiones porque se contamina desde el primer uso. Además, se recomienda que, cuando la dilución sea ajustada con la dosis prescrita, se fije la velocidad de perfusión; o que se estandarice la dilución y se ajuste la velocidad en la dosis prescrita (de acuerdo con el menú) por el fabricante del perfusor, y que permite cambios durante la infusión según las necesidades del paciente, como sería el caso de los agentes anestésicos.

Pros:

- Equipo compacto y versátil.
- Modo en bolo/mantenimiento de inicio rápido, y garantiza la perfusión continua.
- Uso de diferentes tipos y marcas de jeringas.
- Dispositivo electromecánico que permite flujos bajos.
- Ajuste adecuado con fármacos con ventanas terapéuticas cortas.
- En anestesia, un fármaco por dispositivo de perfusión.
- Precisión $\pm 3\%$ – sistemas de alarma.
- Pantalla para detallar información sobre características del paciente, así como del flujo en volumen y masa administrada.
- Poco riesgo de contaminación si se emplean los insumos recomendados.

Contras:

- Vigilancia estrecha por parte del personal médico.

- Propulsión continua que requiere ajuste del flujo y recambio de jeringas.
- Identificación y monitoreo de cada dispositivo.
- Requiere insumos especiales según el tipo de jeringa.
- Retraso en la detección de oclusión y presencia de aire en la línea.

PERFUSIONES INTRAVENOSAS CONTROLADAS POR OBJETIVO (CONCENTRACIÓN DIANA–TCI)

Hasta ahora se han descrito diversos dispositivos de infusión manual; a pesar de su importante evolución desde el punto de vista tecnológico (menor tamaño, fáciles de programar), presentan una gran desventaja, y es que no le brindan al anestesiólogo información precisa sobre las concentraciones plasmáticas del fármaco de manera predecible en respuesta al estímulo quirúrgico y según los requerimientos anestésicos. El desarrollo de nuevos fármacos con perfiles farmacocinéticos ideales para ser usados en anestesia total intravenosa motivó a grupos de investigadores de todo el mundo a diseñar modelos farmacocinéticos de infusión para ciertos fármacos, como propofol y remifentanilo; dichos modelos están ampliamente disponibles en todo el mundo, excepto en EUA.⁴ Shafer y Maitre desarrollaron en Stanford el *STANPUMP* (disponible en <http://anesthesia.stanford.edu/pkpd>), el cual permite realizar simulaciones farmacocinéticas y es conductor de infusoras, e impulsaron la creación de otros simuladores, como Anestfusor (Chile), Rugloop, TivaTrainer, AnestAssist, etc., a los cuales se puede tener acceso por Internet e implementarse en una computadora portátil e incluso en teléfonos celulares móviles inteligentes, permitiendo a los anestesiólogos modelar los escenarios clínicos, ajustar dosis y tasas de perfusión basadas en objetivos clínicos específicos, de tal manera que pueda hacerse una correcta toma de decisiones en el acto anestésico. Es así como, en esa búsqueda de la perfección y la precisión de la técnica surgen los dispositivos de entrega de fármaco objetivo controlada (TCI, *target controlled infusion*).

Los sistemas TCI utilizan una bomba de jeringa o volumétrica en interfaz con un microprocesador, el cual ejecuta un programa que incorpora el modelo farmacocinético tricompartmental (*software*). En el uso del dispositivo, el anestesiólogo introduce variables poblacionales como edad, peso, talla y sexo (que han sido

estudiados por diferentes autores: Marsh, Minto, Schnieder, Gepts, Struys, Shafer), coloca la concentración objetivo en plasma o sitio efecto. Esta concentración objetivo se basa en el conocimiento de la relación entre la farmacocinética–farmacodinámica del fármaco y el efecto deseado, así como también en las respuestas individuales de cada paciente. A intervalos frecuentes (p. ej., cada 9 a 15 seg) el programa compara la concentración objetivo con la actual predicción de la concentración del fármaco en plasma o el sitio efecto, calculada por una simulación en tiempo real de un modelo farmacocinético del fármaco infundido. El ciclo se completa cuando el procesador calcula la velocidad de infusión necesaria en el siguiente intervalo para alcanzar la concentración objetivo deseado y transmite esta tasa a la bomba de infusión,⁴ que proporciona el fármaco al paciente a la velocidad deseada, con un rango de flujo que puede variar de 0.1 a 1 500 mL/h con un rango de volumen de 0.1 a 999.9 mL, ajustables según los estándares internacionales de seguridad.

Los dispositivos TCI muestran una aproximación de la concentración plasmática del fármaco y le permiten al anestesiólogo alcanzar y cambiar la concentración *target* deseada tan rápidamente como sea posible.⁹ A su vez, tienen como objetivo controlar y mantener un nivel terapéutico de los fármacos con un estrecho margen de seguridad y titularlos según el efecto clínico. Su factor limitante es la gran variabilidad interindividual de la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos.¹⁰

Debe tenerse en cuenta que los estudios farmacocinéticos se realizaron en grupos de voluntarios sanos; sin embargo, la mayoría de los pacientes no son voluntarios ni están sanos; por lo tanto, habrá que adaptar el modelo farmacocinético al entorno clínico de cada paciente y saber elegir el fármaco adecuado, lo cual permitirá mejorar la precisión de la administración de fármacos vía TCI.

La mayoría de los anestesiólogos interesados en la anestesia total intravenosa se han enterado de la existencia de los modelos publicados cuando empiezan a trabajar con los sistemas TCI. El uso de un sistema TCI no implica o requiere un conocimiento íntimo de los modelos incorporados en las bombas de infusión. Lo que sí hay que tener claro es que cada fármaco tiene una farmacocinética distinta y por tal motivo cada uno requiere su propio modelo farmacocinético. Hasta la fecha existen cinco modelos diferentes para infusión de propofol vía TCI en adultos y también los hay para la población pediátrica. Para opioides como remifentanilo y sufentanilo (figura 11–5) han sido diseñados usando diferentes parámetros farmacocinéticos, por lo que cada uno predice concentraciones plasmáticas diferentes y, por con-

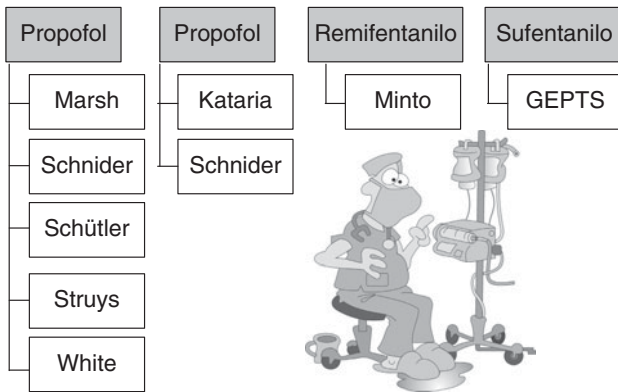


Figura 11–5. Modelos farmacocinéticos.

siguiente, la cantidad de fármaco entregada difiere para un mismo paciente cuando se usa en modo TCI.

Los modelos farmacocinéticos deben estar perfectamente estudiados y validados; es una condición *sine qua non* para que sean incorporados en los dispositivos TCI y que se pueda hacer uso de ellos en la práctica diaria. Esto implica la evaluación de su precisión o exactitud aplicando una serie de medidas estadísticas (MADPE, MDPE), las cuales se utilizan para definir las diferencias que hay entre las concentraciones predichas por los modelos y las concentraciones medidas en el paciente.

Los errores se pueden detectar en el *software*, en el *hardware* o en la administración de fármacos desde la bomba de infusión. Los errores del *software* resultan de la aplicación matemática incorrecta del modelo farmacocinético y es bastante sencillo identificarlos y corregirlos haciendo uso de los simuladores; los errores de la bomba en cuanto a la administración de fármacos son cada vez menos frecuentes gracias a los avances tecnológicos y los estándares de seguridad establecidos por las compañías fabricantes de estos equipos. La variabilidad biológica interindividual es una de las principales causas de inexactitud de estos dispositivos, por lo que el modelo farmacocinético siempre estará errado. La farmacocinética del paciente nunca es la programada en el modelo, porque las personas somos mucho más complejas de lo que implica un simple modelo compartimental, y por lo tanto no existe ningún modelo que pueda predecir con precisión las concentraciones plasmáticas, incluso si los parámetros farmacocinéticos del individuo se conocen con precisión absoluta.⁴

Actualmente están reconocidos para la práctica clínica en anestesiología: propofol 1%, propofol 2% (modelos Marsh, modelo Schnider, Paedfusor), remifentanilo (modelo Minto) y sufentanilo (modelo Gepts) como modelos farmacocinéticos perfectamente estudiados y validados. En la Clínica Alemana, en Chile, el profesor

Pablo Sepúlveda y col. están realizando estudios para mejorar la precisión y lograr incorporar nuevos modelos (para obesos, niños) con otras covariables de la población latinoamericana, que difieren mucho de la que existe hasta la fecha, tratando de disminuir al mínimo los errores de la variabilidad biológica, que siempre estarán presentes.

CONCENTRACIÓN CONTROLADA POR OBJETIVO (PLASMA–EFECTO)

Para hacer uso de las perfusoras en modo TCI es necesario tener un profundo conocimiento de los diferentes parámetros de infusión y de la forma como interactúan. El anestesiólogo no sólo debe conocer la farmacología de los fármacos, sino también la terminología específica que se utiliza en TCI; como ejemplo, el significado de concentración en compartimento efecto y concentración en compartimento plasma, que, en otras palabras, sería el objetivo al cual se van a dirigir las concentraciones plasmáticas.

El comportamiento de la concentración plasmática del fármaco, ya sea en el compartimento efecto o en el compartimento plasma, será similar durante el transcurso de una infusión. Sin embargo, hay diferencias fundamentales en la manera en la que se alcanza la concentración *target* u objetivo. La bomba está programada para alcanzar dicha concentración lo más rápidamente posible, pero sin excederla en ningún momento.

Cuando se trabaja en modo plasma (figura 11–6) el sistema calcula el bolo inicial y alcanza el equilibrio en plasma de manera casi inmediata, pero el equilibrio con el sitio efecto se alcanza más lentamente; esto se debe a que el paso del fármaco desde el compartimento plasma hasta el compartimento efecto toma más tiempo que el de la bomba en sí al compartimento plasma, por lo que el bolo inicial es bastante más pequeño cuando se trabaja con un objetivo de concentración en el compartimento plasma. Esto causa que el paciente se duerma más tarde. Para acortar este tiempo es muy común que al comienzo de la infusión se incremente el valor de la concentración objetivo en el compartimento plasma, logrando que se incremente también la concentración en el compartimento efecto. De esta manera el paciente se quedará dormido casi tan rápidamente como cuando se trabaja con un objetivo de concentración en el compartimento efecto.

Cuando se trabaja en modo efecto el sistema predice un bolo inicial elevado (por encima del *target*) para

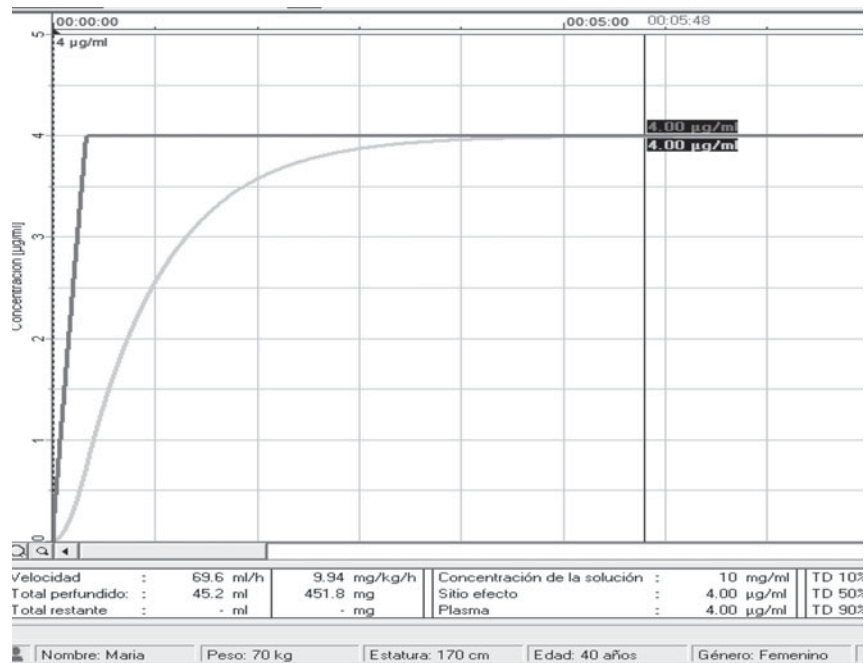


Figura 11–6. Simulación AnestFusor Serie II Standard para propofol. TCI propofol modo plasma, concentración *target* 4 µg/mL.

alcanzar en el menor tiempo posible el equilibrio en el compartimento efecto (figura 11–7). Por esta razón es de suma importancia tener en cuenta lo que va a ocurrir en el momento de elegir el modelo según el compartimento al cual se vaya a dirigir el objetivo del anestesiólogo.

La administración de medicamentos haciendo uso de estos dispositivos se ha mencionado en la literatura con

distintas nomenclaturas a lo largo del tiempo: CCIP: bomba de infusión controlada por computadora; CACI: infusión continua asistida por computadora; CATIA: anestesia total intravenosa asistida por computadora, hasta llegar a TCI infusión objetivo controlada. Todos estos métodos de entrega controlada por computadora son lo que se denomina sistemas de “lazo abierto”, en donde no existe retroalimentación entre la información

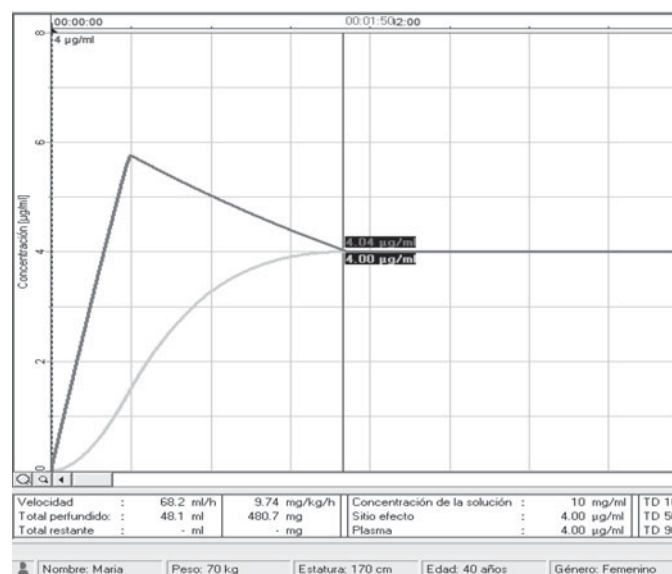


Figura 11–7. Simulación AnestFusor Serie II Standard para propofol. TCI propofol modo efecto, concentración *target* 4 µg/mL.

que brinda el paciente y el mecanismo de control automatizado de la bomba de infusión. La única información que evalúa la bomba es la predicción de la concentración real de fármacos. El anestesiólogo debe evaluar la respuesta del paciente y cambiar la concentración objetivo según sea necesario. Los sistemas de “lazo cerrado” son dispositivos controlados por computadora que evalúan las mediciones en tiempo real del efecto del fármaco y ajustan la administración del fármaco basándose en esa medida; es decir, hay retroalimentación de la señal proveniente de un monitor (BIS, entropía, etc.). Por lo tanto, son infusoras que operan en circuito cerrado. En este sistema el algoritmo controlado por la computadora considera las diferencias entre el objetivo y la señal de retroalimentación, generando una “señal control” que altera la bomba antes de alcanzar el objetivo deseado y modifica la tasa de infusión de ser necesario.⁹

Aunado a esto, el monitoreo cerebral ha permitido que se establezcan parámetros para perfusiones intravenosas con la posibilidad de identificar cambios en los patrones del EEG, e incluso TAC con positrones para identificar la mayor o menor captación de las concentraciones de fármacos anestésicos en diversos sitios del SNC, de tal manera que en la práctica clínica se ha tratado de implementar el monitoreo cerebral del estado anestésico como la medición estándar del efecto terapéutico de fármacos anestésicos. Con ello se pretende implementar un circuito de asa cerrada donde se monitoree el efecto clínico por observaciones medidas en relación a la concentración en plasma y sitio efecto, para mantener un rango terapéutico de perfusión acorde a las necesidades del escenario clínico, ajustarlo en relación al tiempo que se requiera y predecir la emersión anestésica objetiva para el manejo perioperatorio racional y seguro que permita dosificar de manera racional aprovechando las interacciones farmacológicas.¹¹

SEGURIDAD CON PERFUSIONES INTRAVENOSAS CONTINUAS

Entre las actividades del ser humano se ha catalogado la anestesiología como una alternativa equiparable con actividades muy seguras o muy riesgosas, de tal manera que el trabajo sistematizado mediante protocolos de manejo del equipamiento y aparataje en la práctica de la especialidad es fundamental para una adecuada toma de decisiones, procurando alcanzar los mejores resultados. Sin embargo, siempre existirán factores de riesgo

que deben ser considerados como detonadores de error en la práctica de la anestesia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha implementado estrategias para el adecuado manejo de la cirugía segura, ya que la incidencia del error médico siempre es un riesgo latente en cualquier situación médica y quirúrgica. Si uno se enfoca en el manejo de la interacción de fármacos que tienen efectos adversos entre la dosificación y el modo de titulación durante un periodo de tiempo específico para cubrir el objetivo terapéutico, se podrá concluir que siempre existirá el riesgo de error médico en la práctica de la medicina.

Cuando se manejan perfusiones continuas se debe pensar en un cambio de actitud, por lo que el conocimiento, el razonamiento y la capacitación continua basados en la experiencia de la práctica clínica con diferentes dispositivos y fármacos se convierten en una responsabilidad ineludible del médico anestesiólogo del siglo XXI.

Estudios clínicos han hecho evidente que en una práctica de 44 874 procedimientos donde se reportaron 786 incidentes críticos, se demostró que en 165 casos se trató de error en la administración de fármacos (21%) y de error en el sistema de administración (19%), concluyéndose que 56% de estos reportes se debieron al factor humano.¹²

Se pueden resumir las siguientes causas como factores detonantes en la génesis del error en la administración de fármacos, dependiendo siempre del modo de preparación, titulación y prescripción de los mismos, y no sólo hablar de contaminación bacteriana y, en algunos casos, de reutilización de jeringas y líneas intravenosas.

FACTORES DE ERROR EN LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS INTRAVENOSOS

Los errores pueden deberse a múltiples causas, como se presenta en la figura 11–8.

La evidencia clínica ha demostrado que el manejo correcto del equipo y el aparataje puede por sí solo producir deficiencias y diferencias en la concentración del fármaco requerido para alcanzar un efecto clínico, y con base en el escenario clínico y los insumos con que se pretende trabajar según el país, la ciudad, el tipo de hospital público o privado, etc., se ha demostrado que el modo de perfusión puede verse modificado por una variedad de factores, entre ellos:¹³

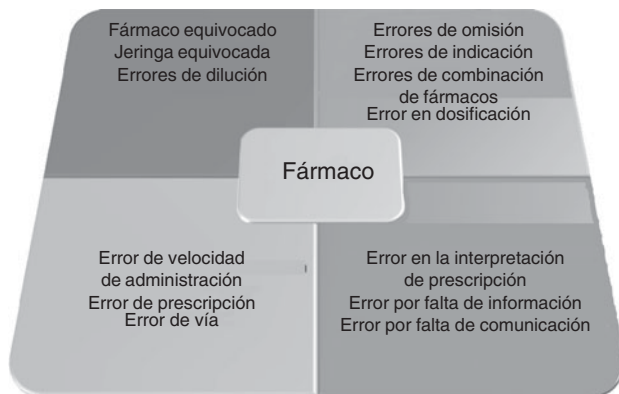


Figura 11–8. Causas de errores en la administración de fármacos intravenosos.

- Desconocimiento del equipo (gravedad, bomba de perfusión, sistema computarizado).
- Equipo defectuoso o improvisado.
- Múltiples conexiones/líneas intravenosas muy largas/aire en la línea (figura 11–9).
- Fenómeno de purga.
- Equipo sofisticado sin capacitación del personal.
- Uso inadecuado de la información del equipo.
- Desconexión/oclusión.

Para el correcto y racional manejo de las perfusiones intravenosas en la práctica de la anestesiología es importante tener en mente que la seguridad de las acciones por realizar al enfrentarse a cualquier escenario clínico es un derecho del paciente y una obligación para quien lo atiende.

El conocimiento de las bases farmacocinéticas en anestesia total intravenosa es un factor clave y esencial que abre la puerta a un mundo de grandes posibilidades; es desconocido por algunos, ya que en ocasiones se cataloga como una técnica complicada, difícil de entender y que amerita la preparación de varios fármacos en dis-

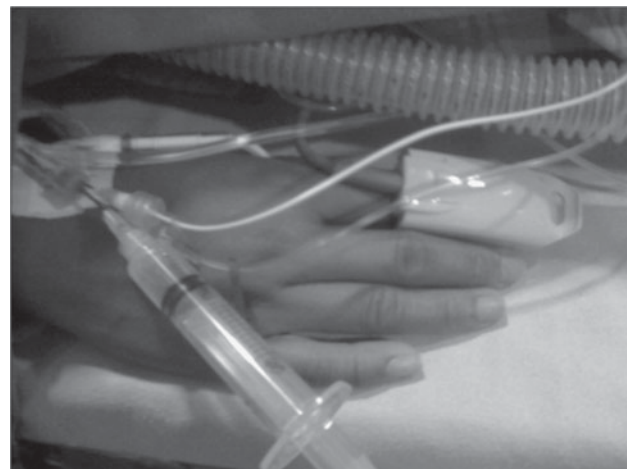
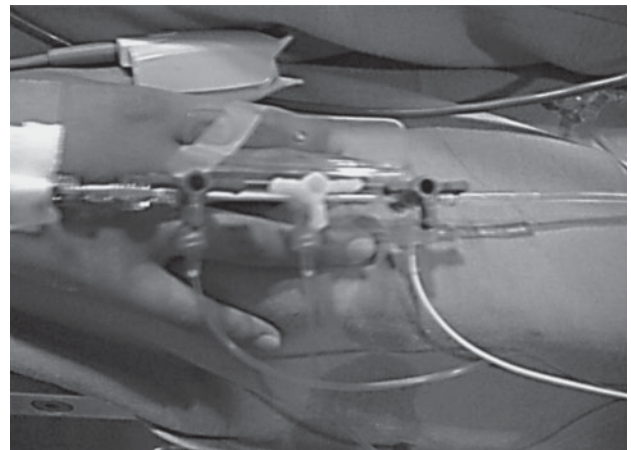


Figura 11–9. Múltiples conexiones en una línea intravenosa durante el mantenimiento de una perfusión continua.

tintas bombas de infusión de jeringas o volumétricas, o dispositivos de infusión inteligente (TCI). Sin embargo, cuando se logra aplicar la farmacología de manera adecuada, se le brinda al paciente una de las técnicas anestésicas que ofrecen los mejores beneficios y con muy buenos resultados en la recuperación posoperatoria.

REFERENCIAS

1. **Gambus P, Seiz A:** Bases farmacológicas de la administración continua de anestésicos: administración automatizada y retroalimentada de fármacos. En: *Farmacología en anestesia*. 2ª ed. 2003.
2. **Billiard V:** *Practical instructions for infusions. Good medical practice for infusions*. Fresenius Vial, 2005:67–75.
3. **Aguilera L:** *Conceptos básicos de farmacocinética y farmacodinamia en TIVA* [Internet]. Grupo de Anestesia Total Intravenosa; 1 de junio de 2006 [citado el 3 de noviembre de 2009]. Disponible en: <http://www.tivabcn.org/ponencias.html>.
4. **Miller R:** *Miller's anesthesia*. 7ª ed. Churchill Livingstone, 2009.
5. **Muñoz JH:** Propofol ayer y hoy. *Rev Mex Anesthesiol* 2005; 28:148–158.
6. **Muñoz Cuevas JH:** Anestesia basada en analgesia. Perfusiones intravenosas. *Rev Mex Anest* 2007;30(Supl):S180–S184.
7. **Kazama T:** The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision and abdominal wall retraction. *Anesthesiology* 1998;89: 894–906.

8. **Leal N, Rodríguez M, Calvo R, Aguilera L:** Principios de farmacocinética aplicada a los fármacos administrados en anestesia por vía intravenosa, espinal, nasal, rectal y transcutánea. En: *Farmacología en anestesiología*. Madrid, FEEA, Ergon, 2003:17–27.
9. **Gavin NC:** *Drug administration with target controlled infusion systems and future applications*. 29–34.
10. **Águila MC:** Anestesia total intravenosa (TIVA) basada en propofol–remifentanil para neurocirugía electiva en adultos. *Rev Chil Anestesia* 2008;37:100–112.
11. **Egan TD:** Target–controlled drug delivery progress toward an intravenous “vaporizer” and automated anesthetic administration. *Anesthesiology* 2003;99(5):1214–1219.
12. **Barash P:** What’s new in patient safety and how it will affect your practice. *IARS. Supl Anesth Analg* 2007:1–12.
13. **Deborah B:** Reengineering intravenous drugs and fluids administration process in OR. *Anesthesiology* 2002;97:139–147.

Seguridad en perfusiones intravenosas

Claudia M. Morineau Chávez, Javier Márquez Gutiérrez de Velasco

INTRODUCCIÓN

Desde su reconocimiento en la mortalidad asociada a la anestesia, el surgimiento de los protocolos de vigilancia y monitoreo intraoperatorio¹ ha impactado favorablemente la disminución de aquella. Ahora se ha empezado a desarrollar medicamentos, sistemas y modelos de administración farmacológica más eficientes, seguros y con una mejor predictibilidad en su acción, eliminación y efectos secundarios.²

Según los dictámenes médicos atendidos entre 2002 y 2006 en México, existe una serie de acciones u omisiones que conllevan al aumento de la morbimortalidad en la práctica anestésica³ en relación con el uso de la anestesia total intravenosa (TIVA); algunas de estas omisiones son el desconocimiento de los sistemas de infusión, las interacciones medicamentosas y la falta de integración en los sistemas de monitoreo.

Uno de los eventos adversos asociados a la seguridad en la práctica de la anestesia ocurre en la preparación y dilución por errores en la interpretación de la nomenclatura (miligramos, microgramos, decilitros, etc.) en la administración y dosificación de fármacos. De los errores cometidos tanto por enfermería como por los anesthesiólogos en la administración de medicamentos, tan sólo 5% se relacionan con el uso de perfusores o bombas inteligentes endovenosas; de ahí la importancia de mantener un alto control en todos los procesos de infusión endovenosa.⁴

En enero de 2010 la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) y la Fundación Americana para la Seguridad de los Pacientes (APSF) publicaron en conjunto

las conclusiones sobre el foro de discusión denominado *Medication safety in the operating room; time for a new paradigm*, estableciendo el sistema STPC (por las siglas en inglés de *standardization, technology, pharmacy y culture*):

- **Estandarización:** de medicamentos, concentraciones, equipos y registro automatizado.
- **Tecnología:** identificación y entrega de medicamentos.
- **Farmacia:** farmacia satelital, soluciones premezcladas y jeringas precargadas siempre que sea posible.
- **Cultura:** reconocimiento y reporte de errores en la administración de medicamentos para evitar recurrencias.

PREPARACIÓN Y DILUCIONES

Muchos de los medicamentos que se utilizan vienen en formulaciones concentradas o liofilizadas que deben ser preparadas y diluidas a diferentes concentraciones (mg/mL o µg/mL), las cuales pueden ser determinadas por los anesthesiólogos. Por ejemplo, el remifentanilo (Ultiva®, GlaxoSmithKline) se envasa en forma de liofilizado en presentaciones de 2 y de 5 mg; el sufentanilo (Zuftil®, Pisa) se presenta en ampulas de 0.250 mg/5 mL o 0.100 mg/2 mL (250 µg en 5 mililitros o 100 µg en 2 mililitros), lo que es igual a 50 µg/mL. Cuando se afora a un volumen determinado las concentraciones cambian, lo que obliga a determinar con precisión la nue-

Cuadro 12–1. Equivalencia entre miligramos y microgramos

Miligramos	Microgramos
1 mg	1 000 µg
0.1 mg	100 µg
0.01 mg	10 µg
0.001 mg	1 µg
0.0001 mg	0.1 µg o 1 ng

va cantidad de medicamento por mililitro de solución (cuadro 12–1).

Una recomendación que no está de más recordar es que la solución ideal para la dilución de los medicamentos es la solución salina a 0.9%, además del uso de una técnica estéril.

Es importante también conocer las características de la jeringa en la que se realiza la dilución, ya que cada marca y cada medida tienen comportamientos diferentes en el momento de la perfusión continua.

Actualmente las comisiones internacionales relacionadas con la seguridad y la calidad hospitalaria a nivel mundial, como la *Joint Commission International*, han sugerido el uso del etiquetado automático e inmediato en el momento de la preparación de los medicamentos.

SISTEMAS DE PERFUSIÓN

El sistema más sencillo de administración de medicamentos lo representa la jeringa, que utiliza el sistema de bolos endovenosos, pero no es práctica para mantener la concentración plasmática ideal del fármaco deseado.

Otro sistema usado comúnmente en la perfusión de medicamentos son las buretas y microgoteros o sistemas de conteo de gotas; sin embargo, la precisión y la exactitud en la dosificación de los medicamentos suelen ser irregulares.

Existen sistemas básicos para controlar el flujo de los líquidos.

Sistemas o controladores de gravedad

- Controladores del ritmo de goteo.
- Controladores no volumétricos.

Los controladores de gravedad se basan principalmente

(como su nombre lo indica) en la gravedad y contienen un mecanismo de control de la velocidad de la administración basado en el conteo de gotas.

El sistema más sencillo pero menos exacto es la pinza Cair, en la que la velocidad del flujo se controla variando el radio del tubo de la infusión. La velocidad de infusión puede calcularse al conocer el volumen de cada gota. Existen otros sistemas, como el *Dial Flow*, en el que viene predeterminada la velocidad de flujo, por lo general en mL/h, de acuerdo con la apertura o el cierre de un diafragma acoplado en la línea de goteo.

Sistemas o perfusores de desplazamiento positivo

En este grupo se incluyen todos los sistemas de bombas peristálticas con controladores de goteo, bombas de jeringa y bombas volumétricas. Estos sistemas cuentan con una mayor cantidad de parámetros de seguridad que los controlados por gravedad, como alarmas de aire, de oclusión, de presión, de finalización de volumen, y tienen una mayor exactitud en la administración en periodos cortos.

Se han reportado las curvas de funcionamiento de los distintos equipos⁵ (figura 12–1).

Es importante saber que existen pruebas para determinar la exactitud y la precisión en el funcionamiento de los sistemas de perfusión electrónica:⁴

- **PE:** *performance error* o error de rendimiento.
- **MDAPE:** *median absolute performance error* o promedio del error absoluto de rendimiento; su valor normal es de entre 15 y 30%.

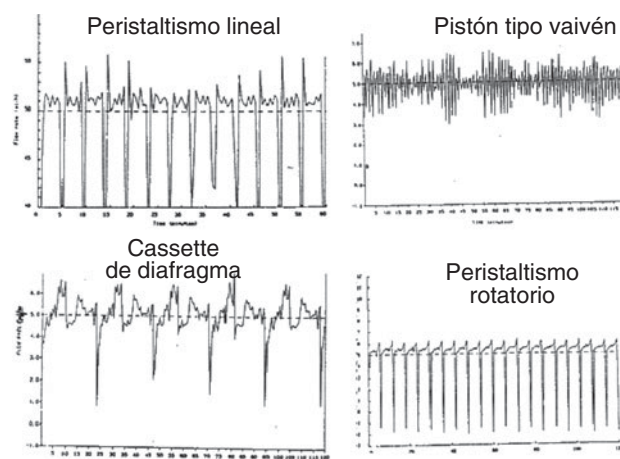


Figura 12–1. Curvas de funcionamiento de los sistemas de infusión.

- **MDPE:** *median predictor error* o error relacionado con la baja o sobredosificación; su valor normal es de entre 3 y 20%.
- **Wobble:** divergencia en la variación de la dosificación durante el tiempo de administración.

En el mercado actual existe un gran número de sistemas de administración endovenosa, bombas volumétricas (mL/h), bombas o perfusores electrónicos que pueden administrar diferentes tasas de dosificación (mg/kg/min, mg/kg/h, µg/kg/min, µg/kg/h, mg/h, etc.), además de que reconocen las principales marcas de jeringas.

El primer sistema de TCI (*target controlled infusion* o infusión controlada por objetivo), disponible desde hace algún tiempo en el mercado mexicano, es la bomba Graseby® 3500 o Diprifusor (AstraZeneca). Este sistema tiene la peculiaridad de sólo aceptar jeringas precargadas de diprivan (propofol EDTA, AstraZeneca) para TCI.

Hoy en día existen diferentes sistemas que combinan el TCI y las diferentes tasas de dosificación; por ejemplo, la bomba Space (Braun), en la cual en el modo controlado por objetivo de propofol se puede elegir concentración plasmática o en sitio efector, así como un modelo matemático de Schnider o de Marsh. Algunos modelos tienen una biblioteca precargada para la infusión de los fármacos. Todos estos nuevos perfusores tienen mejores sistemas de seguridad (figuras 12–2 y 12–3).

El desarrollo de los sistemas de perfusión que aceptan diferentes medidas de jeringas y el de los modelos matemáticos farmacológicos específicos para las diferentes poblaciones (como pacientes pediátricos y obesos mórbidos) y para cada uno de los distintos fármacos

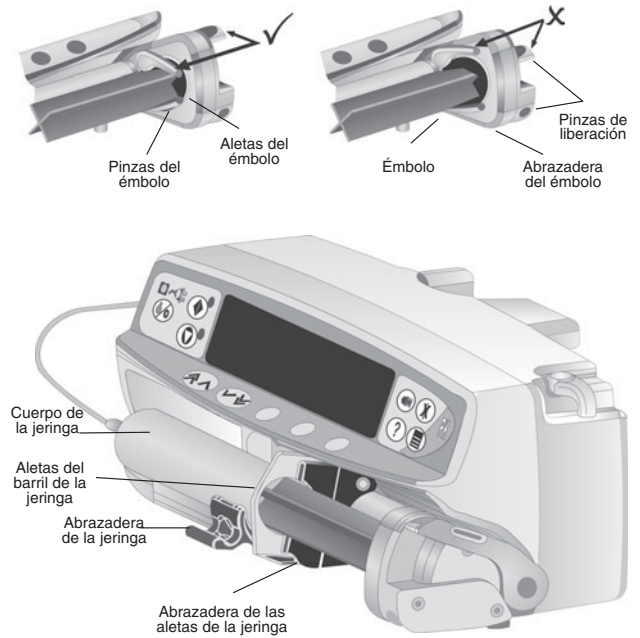


Figura 12–3. Sistemas de seguridad de la bomba Alaris PK.

se ha adoptado mundialmente, excepto en EUA.² Los sistemas de TCI^{6,7} fueron diseñados bajo algoritmos farmacológicos basados en el modelo tricompartmental de distribución y eliminación de cualquier fármaco desde el sitio efector o hacia él. A pesar de la regulación hecha por la ASA y la ASPF, la *Food and Drug Administration*⁸ (FDA) mantiene actualmente un debate sobre la aceptación de los sistemas de TCI, ya que no ha reconocido al sistema de TCI como un sistema o como un modelo de aplicación.

Sin embargo, en 2009 la Sociedad Mundial de Anestesia Intravenosa (SIVA), en busca de “homologar” el uso y la función de estos sistemas, recomendó reunir a programadores e ingenieros de todo del mundo para crear una base abierta del código fuente, para que todas las bombas abiertas de TCI se realicen de manera idéntica en beneficio de los anestesiólogos clínicos y los pacientes. Aquí se habla del código para las “matemáticas farmacocinéticas”. Este código se basa en todos los artículos publicados que describen las ecuaciones para el modelo de tres compartimentos con un compartimento del efecto (caracterizado por la tasa ke0 constante). Es importante mencionar que sólo el propofol y el remifentanilo están aceptados para ser usados en sistemas de TCI. El uso de los modelos matemáticos y lo apropiado de cada uno de ellos es siempre responsabilidad del anestesiólogo.

Vuyk⁹ sugiere que los sistemas de administración basada en TCI pueden usarse en forma óptima cuando cumplen las siguientes características:

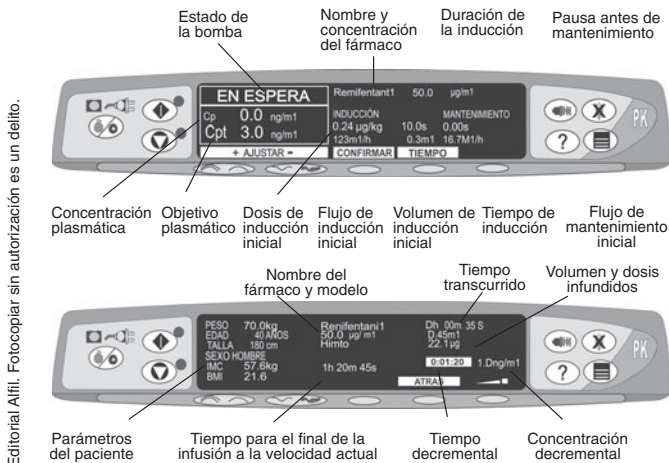


Figura 12–2. Pantalla de información y alarmas de la bomba Alaris PK.

- El modelo farmacológico que controla el perfusor funciona en forma precisa.
- Los parámetros farmacocinéticos programados en el modelo del dispositivo deben coincidir con la farmacocinética del paciente. Si se cumple este requerimiento, la concentración plasmática predicha se aproximará mejor a la concentración real.
- La farmacodinamia de los fármacos administrados debe estar bien definida, para que el anestesiólogo obtenga la concentración adecuada según los efectos requeridos.

MODELOS FARMACOCINÉTICOS

Cuando se comparan dos modelos farmacológicos para la administración de un mismo fármaco se pueden observar variaciones importante en su dosificación.¹⁰ La tasa de equilibrio en el sitio plasma/efecto depende de factores que determinan la tasa de administración del fármaco en el sitio efecto (gasto cardiaco y flujo sanguíneo cerebral) y de propiedades farmacológicas que determinan la tasa de transferencia a través de la barrera hematoencefálica (liposolubilidad, grado de ionización, etc.) (figura 12-4).

En situaciones en las que se modifican grandemente los volúmenes de distribución (como en el paciente obeso) se debe elegir el modelo farmacocinético más adecuado y ajustar el peso al peso corporal magro¹¹ (PCM) más entre 20 y 30% para el cálculo de la dosificación. Por ejemplo, el modelo de Schnider debería usarse siempre en modo de concentración en sitio efecto (ce) (figura 12-5). Se debe tener cuidado con los obesos mórbidos, porque pueden generar valores paradójicos

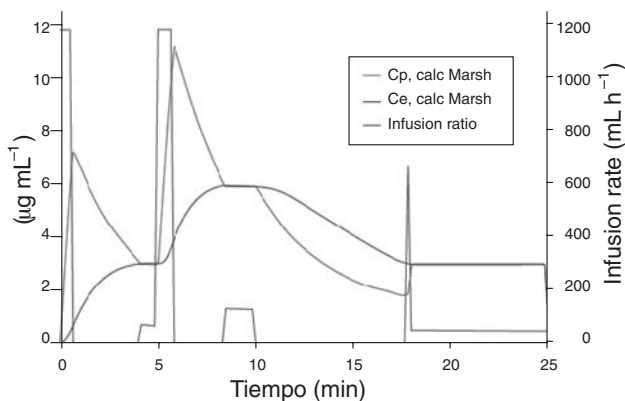


Figura 12-4. Relación entre la tasa de infusión, la concentración plasmática y el sitio efector.

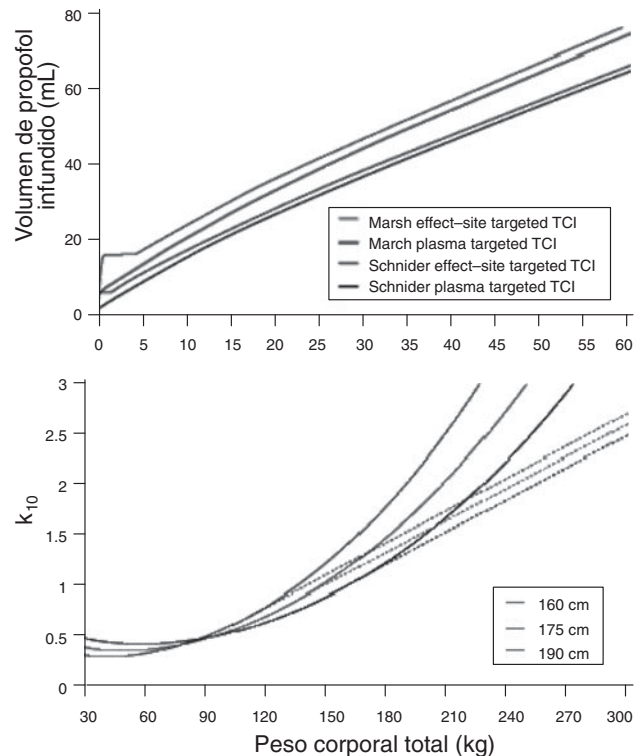


Figura 12-5. El modelo de Schnider fue desarrollado combinando modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos, ajustando valores para V1, V3, k13 y k31; V2, k12 y k21 para la edad y k10 de acuerdo con el peso corporal magro (PCM). En CP el V1 resulta en pequeñas dosis iniciales o incremento de la concentración en comparación con el modelo de Marsh.

que resulten en un excesivo incremento en las dosis de mantenimiento,¹² ya que el objetivo principal de la concentración en sitio efecto controlada por TCI no es predecir el efecto hipnótico resultante en el paciente individual, sino que está en su capacidad de mantener la condición farmacológica una vez que se haya alcanzado un efecto clínico predefinido (figura 12-6).

Una de las limitaciones de los modelos farmacocinéticos es su aplicación en pacientes con obesidad mórbida y pacientes pediátricos; en estos últimos se requieren cálculos y la validación de modelos farmacocinéticos (PK) especialmente adaptados a la población pediátrica. Se han propuesto muchos modelos PK tricompartmentales (Kataria, Schuttler y el Paedfusor). Los modelos que sólo toman el peso como covariable muestran un volumen de distribución aumentado; aún no se aprueba ninguno en forma adecuada, pero se sugiere el uso de monitoreo de la profundidad anestésica para el empleo de la anestesia total endovenosa en pediatría^{13,14} (cuadro 12-2).

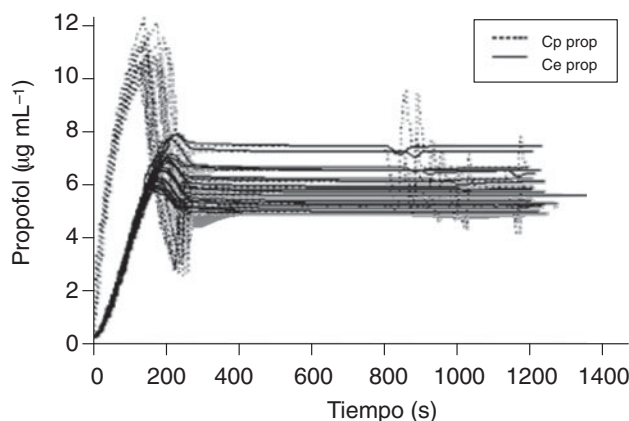


Figura 12-6. En el modelo farmacocinético-dinámico ideal para calcular la concentración en sitio efector de propofol (CePROP), para cualquier CePROP el efecto hipnótico debe ser constante.

SISTEMAS DE ASA ABIERTA O ASA CERRADA

Hasta ahora los modelos farmacocinéticos y su interrelación con el paciente dependen de la interfase que es el anestesiólogo, es decir, las variaciones en los signos vitales dependen exclusivamente del ajuste realizado por el médico, lo que se conoce como sistema de asa o circuito abierto.⁴ Se ha empezado a desarrollar sistemas en

donde la interfase y los ajustes se realizan de forma automática por el sistema de infusión acoplado a un monitoreo de acuerdo con el fármaco infundido, lo que se conoce como asa cerrada.⁸ Como ejemplos están el propofol con un monitoreo de índice biespectral, o de potenciales evocados¹⁵ como el Alaris EAP (Alaris, RU, versión 1.4), aunque no se han obtenido resultados favorables hasta el momento.

CONCLUSIÓN

La seguridad de la práctica anestésica no debe limitarse al uso de monitoreo sofisticado. Es indispensable:

- a. Que se inicie desde la preparación de los medicamentos.
- b. Que se domine la farmacología de cada uno de los fármacos administrados y la sinergia entre ellos.
- c. Que se evite la baja o la sobredosificación.
- d. Que se disminuyan los efectos secundarios y tóxicos de los fármacos.
- e. Que se tenga el conocimiento de los sistemas de infusión.
- f. Que se apliquen los protocolos farmacocinéticos recomendados y adecuados para los diferentes tipos de población.

Cuadro 12-2. Valores farmacocinéticos de los diferentes modelos endovenosos en pediatría

	Marsh	Kataria	Short	Schuttler	Paedfusor	Schnider
V1 (L)	6.8	7.6	8.6	7.6	9.2	4.27
V2 (L)	17.6	17.4	11.13	20	19	37.3
V3 (L)	40.68	122.34	68.8	266	117.1	238
Cl1 L-min ⁻¹	0.68	0.74	0.83	0.56	0.58	0.37
Cl2 L-min ⁻¹	0.58	1.26	1.22	1.04	1.05	2.42
Cl3 L-min ⁻¹	0.14	0.5	0.34	0.46	0.39	0.83
K10 min ⁻¹	0.1	0.097	0.0967	0.073	0.063	0.086
K12 min ⁻¹	0.0855	0.166	0.1413	0.135	0.114	0.565
K13 min ⁻¹	0.021	0.066	0.0392	0.059	0.042	0.196
K21 min ⁻¹	0.033	0.072	0.1092	0.052	0.055	0.065
K31 min ⁻¹	0.00351	0.0041	0.0049	0.0017	0.0033	0.0035

REFERENCIAS

1. **Mayfield B:** The impact of intraoperative monitoring on patient safety. *Anesthesiol Clin N Am* 2006;24:407–417.
2. **Sneyd JR, Rigby JAE:** New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move again. *Br J Anaesth* 2010;105(3):246–254.
3. **Manuelle Lee GR:** ¿Es la anestesiología una especialidad segura? *Rev Mex Anesthesiol* 2006;29(Supl 1):67–75.
4. **Scheck A, Vrontos J:** Strategic work-arounds to accommodate new technology: the case of smart pumps in hospital care. *J Patient Saf* 2007;3:75–81.
5. **Eyres R:** Update on TIVA. *Pediatr Anesth* 2004;14:374–379.
6. **Amutike D, Lal A, Absalom AR, Kenny GN:** Accuracy of the Paedfusor—a new propofol target-controlled infusion system for children. *Br J Anaesth* 2001;87:175–176.
7. **Absalom AR, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GN:** Accuracy of the “Paedfusor” in children undergoing cardiac surgery or catheterization. *Br J Anaesth* 2003;91:507–513.
8. **Egan TD:** Target-controlled drug delivery progress toward an intravenous “vaporizer” and automated anesthetic administration. *Anesthesiology* 2003;99:1214–1219.
9. **Vuyk J:** Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg* 1995;81(12):75–82.
10. **Absalom AR:** Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth* 2009;103(1):26–37.
11. **Ogunnaike BO:** *Anesth Analg* 2002;95:1793–1805.
12. **Coppens M:** Study of the time course of the clinical effect of propofol compared with the time course of the predicted effect—site concentration: performance of three pharmacokinetic—dynamic models. *Br J Anaesth* 2010;104(4):452–458.
13. **Constant I, Rigouzzo A:** Which model for propofol TCI in children. *Pediatr Anesth* 2010;20:233–239.
14. **Mani V, Morton NS:** Overview of total intravenous anaesthesia in children. *Pediatr Anesth* 2010;20:211–222.
15. **Kreuer J:** Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol—remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;91:336–340.

Anestesia total intravenosa en pediatría

Nancy Elizabeth Rodríguez Delgado, Sandra Raudales Ruiz

INTRODUCCIÓN

En la utilización de la anestesia total intravenosa (ATIV) en el paciente pediátrico en las diferentes edades (neonato, lactante, niño y adolescente), para lograr un objetivo es necesario conocer el impacto que el proceso de desarrollo fisiológico y anatómico tiene sobre la farmacocinética y la farmacodinamia.

El desarrollo incluye cambios cuantitativos (en tamaño y volúmenes) y cambios cualitativos (en la naturaleza de los parámetros fisiológicos principales, como el metabolismo).

Los métodos usados para calcular las dosis para los niños están:

- Basados en los diferentes grupos de edad: neonatos (menores de 28 días de vida), lactantes (de 1 a 23 meses), niños (de 2 a 12 años) y adolescentes (de 13 a 18 años).
- Calculados por peso corporal.
- Calculados por superficie corporal.
- Basados en métodos de escalas alométricas (basados en la relación de la función fisiológica y la morfología de la talla corporal); tienen poco valor en lactantes y niños pequeños, quienes muestran una dramática diferencia en la disposición del fármaco relacionada con la edad.

En la anestesia total intravenosa se utilizan modelos farmacológicos que proveen las reglas para determinar la dosis, para que el paciente reciba la cantidad exacta del fármaco en el tiempo adecuado con respecto a su estado

fisiológico y fisiopatológico. Los modelos farmacológicos son construcciones matemáticas que tratan de mimetizar la realidad, por lo que es necesario entender los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en las diferentes edades pediátricas y en las diferentes situaciones clínicas.

Así se logrará la adecuada administración de las dosis en los diferentes tiempos del transanestésico, como la dosis de carga en la inducción, la de mantenimiento para una adecuada profundidad anestésica de acuerdo con el objetivo deseado, y se tendrá la adecuada concentración a la emersión sin efectos adversos, asegurando el éxito de la técnica anestésica.

Esta relación entre dosis y respuesta clínica lleva a considerar las diferencias fisiológicas del paciente pediátrico, para comprender y considerar la respuesta farmacocinética (viabilidad y disposición del fármaco); ésta se valora en términos de la concentración, al igual que la afinidad del fármaco con sus receptores, y es diferente en los primeros años de vida del paciente, determinando así la respuesta farmacodinámica.

La concentración en el sitio efector determina la respuesta; el crecimiento y el desarrollo tienen un impacto, haciendo más compleja la determinación de las dosis en los diferentes grupos de edades en pediatría. Las tasas de infusión son el producto de la concentración del sitio efector y el *clearance* (aclaramiento), que presenta cambios continuos de acuerdo con el desarrollo y la maduración en edad pediátrica.

Los parámetros farmacocinéticos más importantes para la dosificación son el aclaramiento para la dosis de mantenimiento y el volumen de distribución para la dosis de carga, que se ven modificados en las diferentes etapas del crecimiento y el desarrollo.

INDICACIONES EN PEDIATRÍA

En la actualidad la decisión de la anestesia total intravenosa como técnica anestésica en el paciente pediátrico se toma en los siguientes casos:

- En pacientes con historia familiar de hipertermia maligna es el método de elección.
- Se utiliza como la mejor opción en niños con patologías neuromusculares que tengan alto riesgo de hipertermia maligna, como las distrofias musculares o las miopatías de diversos orígenes.
- En pacientes con riesgo incrementado de náuseas y vómito en el posoperatorio.
- En pacientes que tengan o hayan tenido procedimientos anestésicos frecuentes, procedimientos cortos dolorosos o no.
- En estudios fuera de quirófano, como resonancias magnéticas, tomografías, radioterapias, endoscopias y broncoscopias, entre otros, y que requieran recuperación rápida.
- En pacientes oncológicos para aspirados de médula ósea, quimioterapias intratecales.
- En tomas de biopsias renales, hepáticas y óseas.
- En cirugías donde se requiera un gran control de la respuesta metabólica al trauma, como el cateterismo cardiaco.
- En procedimientos neuroquirúrgicos que requieran un óptimo manejo de las presiones tanto intracraneal como sistémica y del metabolismo cerebral, ya sea cirugía por tumores o radiocirugía en pacientes neuroquirúrgicos.
- Durante instrumentaciones de columna y procedimientos neurológicos a nivel espinal donde se necesite monitoreo de potenciales evocados somatosensoriales, ya sea auditivos, visuales o motores; entre ellos los que necesiten llevar a un plano de sedación, ya sea moderada o profunda, a partir de la hipnosis (p. ej., palidotomías).
- En procedimientos invasivos de la vía aérea en donde la ventilación espontánea sea necesaria, tanto diagnósticos como terapéuticos (laringoscopias rígidas, broncoscopias, cirugía láser, etc.), entre muchas otras indicaciones.¹

Las ventajas de la anestesia total intravenosa en niños son:

- Una gran Ke_0 en niños resulta en una muy rápida inducción y un rápido equilibrio entre el plasma y el sitio efector.

- Existe un rápido comienzo de acción independientemente de la ventilación alveolar.
- Provee calidad en la emersión de la anestesia con una recuperación suave, sin excitación y con un alto confort.
- Reducción en la incidencia de náusea y vómito posoperatorio.
- La ATIV basada en propofol se recomienda como parte de la estrategia multimodal en la prevención de náuseas y vómitos posoperatorios.
- Permite un despertar rápido de los pacientes con escasos efectos adversos.
- Permite el uso de potenciales evocados en el intraoperatorio, afectando en forma mínima su registro.
- No aumenta la polución ambiental.
- Se considera una técnica de elección para pacientes susceptibles de hipertermia maligna.
- En pacientes neuroquirúrgicos tiene las siguientes ventajas:
 1. La ATIV presenta algunas ventajas en relación a la anestesia inhalatoria convencional que son específicas para la neuroanestesia: los fármacos utilizados pueden ser regulados en forma independiente y adaptados a los diferentes estímulos durante el procedimiento quirúrgico.
 2. Permite un corto periodo de emergencia de la anestesia (despertar precoz) en pacientes sometidos a cirugía de larga duración (6 a 8 h), accediendo de este modo a una evolución neurológica precoz y a una reintubación rápida y expedita por el anestesiólogo en caso de complicación neuroquirúrgica posoperatoria.
 3. Proporciona la posibilidad de aumentar la concentración diana de propofol en caso de pinzamiento transitorio de una arteria cerebral en intervenciones de aneurisma y malformaciones arteriovenosas cerebrales, logrando de este modo neuroprotección.
 4. Es fácil de usar en lugares alejados de quirófano (sala de angiografía, escáner, etc.).²

Las desventajas de la anestesia total intravenosa en niños son:

- La variabilidad interindividual de la farmacocinética y la farmacodinamia en los niños de diferentes edades, lo que requiere un amplio conocimiento.
- El monitoreo de la profundidad de la anestesia presenta gran variabilidad dependiente de la edad.
- Es difícil el monitoreo de las concentraciones plasmáticas en tiempo real (por la técnica por utilizar requiere varias muestras sanguíneas de la vía arterial).

- El dolor de la inyección, aunque con los diversos fármacos utilizados para premedicación anestésica en sus diferentes vías de administración podría ser una desventaja que se elimine con la planeación perioperatoria.

LA FARMACOCINÉTICA Y LA FARMACODINAMIA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

Capacidad de absorción y metabolismo de primer paso

Los cambios fisiológicos en el tracto gastrointestinal tienen una influencia significativa sobre la absorción de los fármacos orales. Los mayores cambios de la fisiología del tracto gastrointestinal tienen lugar en las primeras semanas de vida. En general, la biodisponibilidad de los fármacos está disminuida en neonatos en comparación con los adultos. Sin embargo, los fármacos ácidos o bases débiles tienen una absorción incrementada en comparación con los adultos. Los fármacos en los cuales el metabolismo de primer paso o el metabolismo en el tracto gastrointestinal tienen un rol importante en adultos podrían ser administrados en neonatos con mucha precaución. Podría considerarse la adecuación de las dosis en neonatos en las primeras dos semanas de vida basándose en las características de los fármacos.³⁻⁵

Los cambios en el pH intraluminal en diferentes segmentos del tracto gastrointestinal pueden afectar directamente la estabilidad y el grado de ionización de los fármacos, lo que influye en la cantidad de fármaco viable para la absorción.

El pH del estómago es prácticamente neutral al nacimiento. El pH disminuye alrededor de 3 en las 48 h posteriores al nacimiento, entonces retorna al neutral alrededor de las 24 h siguientes y permanece neutral por los siguientes 10 días. Entonces declina lentamente otra vez, hasta alcanzar los valores del adulto hacia los dos años de edad. Estos cambios iniciales no ocurren en RN prematuros, quienes parecen tener poco ácido libre o no tenerlo durante los primeros 14 días de vida. El tiempo de vaciamiento gástrico se retrasa en el periodo inmediato posterior al nacimiento, tanto en RN de término como en RN prematuros, alcanzando los valores del adulto en los primeros seis a ocho meses de vida. Entonces, la administración oral de fármacos lábiles al ácido gástrico tiene una mayor viabilidad en neonatos que en

lactantes y niños. En contraste, fármacos que son ácidos débiles (como los barbitúricos) pueden requerir mayores dosis orales en pacientes pediátricos para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos.⁵

La vía rectal no está muy modificada por maduración. El pH local del recto es cercano a la neutralidad en adultos, pero alcalino en la mayoría de los niños. El efecto de primer paso puede tener algún efecto sobre la biodisponibilidad de la administración rectal. Hasta el punto del metabolismo de primer paso con la administración rectal está relacionado con las diferencias anatómicas en el drenaje venoso y en el sitio de entrega de los fármacos. Los fármacos administrados en el recto alto son por lo general llevados directamente al hígado y entonces son sujetos al metabolismo y al ciclo enterohepático. Los fármacos administrados en el recto bajo son entregados sistémicamente por las venas rectales media e inferior, habiendo pasado antes a través del hígado.

Los cambios en el desarrollo también pueden alterar la absorción de los fármacos administrados por rutas extravasculares. La absorción percutánea puede ser más rápida y más alta, porque neonatos y lactantes, especialmente RN pretérmino, tienen un estrato córneo delgado (pobremente queratinizado), mayor extensión de perfusión e hidratación de la epidermis (en relación con el adulto) y un área de superficie corporal relativamente más grande (en relación al peso).^{4,5}

La administración intramuscular de los fármacos es poco fiable en neonatos por su reducido flujo sanguíneo musculoesquelético y la ineficiente contracción muscular (responsable de la dispersión del fármaco), lo que puede reducir la tasa de absorción sobre todo en las primeras dos a tres semanas de vida. Las inyecciones intramusculares tienen algunas desventajas que impiden su uso en el niño: el dolor asociado con una inyección intramuscular es severo, el riesgo de complicaciones se incrementa y la farmacocinética es impredecible.³⁻⁵

FACTORES QUE MODIFICAN LA DISTRIBUCIÓN EN NIÑOS

Composición corporal

El gran contenido de agua corporal en neonatos y lactantes resulta en un mayor volumen de distribución de los fármacos solubles en agua, prolongándose la duración de acción del fármaco. Por otro lado, el peso puede considerarse como el mejor parámetro para la escala del volumen de distribución de un fármaco hidrofílico sin unión significativa a proteínas.

El agua corporal total disminuye desde el nacimiento hasta la adolescencia, edad a la que alcanza los valores del adulto. El agua corporal total representa hasta 83% en el paciente pediátrico prematuro, 78% en el recién nacido de término, 62% en lactantes, y a partir de los 12 años de edad se alcanzan los valores del adulto (de 55 a 60%).

El agua corporal total se divide en dos compartimentos principales: el intracelular y el extracelular. En el volumen extracelular se consideran el agua del plasma y la vía linfática, que constituyen de 4.5 a 5% del peso corporal (o sea, de 34 a 58 mL/kg); el agua intersticial, que comprende el componente del tejido óseo, del tejido conectivo y del cartílago y constituye 15% del peso corporal (120 mL/kg), y el agua transcelular, que contiene de 1 a 3% del peso (15 mL/kg). El líquido extracelular constituye el gran soporte de la estructura celular. Su componente intravascular, el plasma, representa el contacto con el exterior a través de las vías de acceso al organismo, y es también la vía para la excreción metabólica.^{6,7}

Los mayores cambios en la composición corporal se producen en los primeros dos años de vida, en los que el agua extracelular se redistribuye, siendo mayor en el prematuro, que contiene 50%, y en el nacido de término, con 43.9%. En consecuencia, en el lactante de uno a tres meses disminuye a 32.2%; en el lactante de tres a seis meses, a 30.1%; en el de 6 a 12 meses, a 27.4%; en el de uno a dos años, a 25.6%; en el niño de tres a cinco años de edad, a 21.4%; en el de 5 a 10 años, a 22%, y alcanzará los valores del adulto entre los 11 y los 16 años, con 18.7%.^{8,9}

En conclusión, el gran volumen de distribución en neonatos se correlaciona con un mayor contenido de agua extracelular.

El volumen de distribución (V_d) es el volumen de este compartimento (agua extracelular) y se puede definir como el volumen donde se disuelve la dosis de un fármaco para dar como resultado las concentraciones plasmáticas ($C_p = \text{cantidad del fármaco [dosis total]} / V_d / \text{tiempo [min]}$).

Los factores que determinan la concentración plasmática son el tamaño de la dosis y los procesos farmacocinéticos. Cuanto más alto sea el volumen de distribución, como la dosis es constante, la concentración plasmática disminuirá en factor tiempo.

La predicción del volumen de distribución según la edad del niño se estima por alometría, en la cual se calcula desde el volumen de distribución del adulto como el producto de la multiplicación del volumen del adulto por la diferencia que resulta del peso corporal del niño entre el peso corporal del adulto.⁸

Unión a proteínas

La unión a proteínas de un fármaco está reducida en neonatos comparados con niños mayores y adultos, por los niveles plasmáticos más bajos de albumina y de alfa 1 glicoproteína ácida. Los fármacos que tienen una mayor unión a proteínas, como los opioides y los anestésicos locales, presentarán una concentración más alta de fármaco libre en plasma, agregándose un efecto farmacológico incrementado o toxicidad.

En lactantes el nivel de la alfa 1 glicoproteína ácida (AAG) es bajo al nacimiento (cerca de un tercio a un cuarto del nivel medido en adultos) y se incrementa ligeramente durante los primeros 9 a 12 meses de vida. La primera consecuencia de esta alta concentración libre de fármaco es un aparente mayor aclaramiento hepático total, corroborado cuando se considera el aclaramiento hepático intrínseco bajo observado en lactantes. La AAG es la mayor proteína de fase aguda y los niveles se incrementan rápidamente en suero en el periodo posoperatorio. Este incremento ocurre en lactantes justo como lo hace en individuos mayores, pero el resultado del nivel de la AAG es aún más bajo en el periodo posoperatorio en lactantes comparados con niños y adultos. En el caso de los fármacos con una baja a moderada proporción de extracción hepática, puede agregarse a cambios dependientes del tiempo en el aclaramiento total durante el periodo posoperatorio.^{6,7}

Otros tejidos

La masa muscular representa cerca de 20% de la masa corporal en neonatos vs. 50% en la pubertad. En el recién nacido el agua muscular representa 30% del agua total y de ésta 37% es extracelular, mientras que en el adulto son de 50 y 21%, respectivamente.

La proporción de grasa va de 1% en la mitad del desarrollo fetal a 12% al nacimiento; a los seis meses aumenta a 25% y al año de edad alcanza de 28 a 30%. Posteriormente disminuye de 10 a 15% en el adulto masculino, siendo hasta 10% mayor en el adulto femenino.⁹⁻¹¹

Las grandes diferencias de porcentaje de los diferentes tejidos en los distintos grupos etarios del paciente pediátrico en comparación con el adulto, agregado a muchas funciones fisiológicas (como la tasa de filtración glomerular o los diferentes sistemas de metabolismo hepático inmaduros al nacimiento), dificultan la titulación de los fármacos utilizados en perfusión continua en comparación con el adulto.

Se debe tener en cuenta que el volumen de distribución aparente ($V_{d \text{ aparente}}$) es el volumen del comparti-

mento donde se distribuye el fármaco, y si es un fármaco que no atraviesa el epitelio capilar este volumen es sólo la cantidad de sangre. Sin embargo, si es un fármaco que se distribuye en otras zonas, éstas tienen que agregarse; por lo tanto, para interpretar el volumen de distribución en el organismo se debe tomar en cuenta si el fármaco se distribuye sólo en sangre o también en otros tejidos.

Tamaño y flujo sanguíneo tisular

El sistema cardiovascular es el medio de transporte de sustancias endógenas y exógenas; la fracción de flujo sanguíneo destinada a cada órgano determina la masa relativa del soluto en plasma, la cual está constantemente en contacto con el tejido. La cantidad del fármaco puede estar incrementada o disminuida de acuerdo con la irrigación tisular y la fracción de gasto cardíaco que reciba. Cada órgano recibe una fracción de gasto cardíaco de acuerdo con su tamaño y sus requerimientos metabólicos. El paciente pediátrico tiene diferencias en cuanto el flujo sanguíneo en los órganos involucrados en el metabolismo, así que la excreción de los fármacos está relacionada con el constante crecimiento y maduración de los diferentes órganos y sistemas.

El hígado y el flujo sanguíneo hepático

La morfogénesis hepatobiliar y la organización del hígado en la que se definen las unidades acinares ocurre en las primeras 10 semanas de la gestación. Estos cambios son acompañados por el comienzo de la hematopoyesis y un incremento dramático de la síntesis de proteínas debido al incremento del retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi de las semanas 5 a 6 de gestación. Hacia las 10 semanas de gestación se desarrolla el retículo endoplásmico liso junto con la capacidad para metabolizar lípidos y carbohidratos. Siguiendo la formación básica de la estructura acinar hepática en el primer trimestre, la hiperplasia y la hipertrofia hepatocelular resultan en un crecimiento lineal a través del período fetal.

Al nacimiento las células del parénquima superan en número a otros tipos de células en el hígado, pero el hígado del lactante contiene no menos de 20% de los hepatocitos que tiene el hígado del adulto, y los hepatocitos del lactante sólo tienen la mitad del tamaño en comparación con el adulto. En el hígado fetal la función hepatocelular está distribuida más homogéneamente a través del acino, y la distinción funcional de las zonas

de éste ocurre sólo con el desarrollo posnatal, a diferencia del acino del hígado del adulto, que está dividido en tres zonas funcionalmente diferentes. Estas diferencias funcionales pueden estar relacionadas con la respuesta adaptativa y las diferencias en la composición del flujo sinusoidal, como el cruce sanguíneo desde la región periportal a la región pericentral del acino. El flujo sanguíneo hepático gobierna el aclaramiento de los fármacos que tienen altas proporciones de extracción.

El flujo sanguíneo hepático en el feto constituye 30% del total del gasto cardíaco fetal proporcionado por la vena umbilical, que da un alto flujo de sangre oxigenada (70%), el flujo de la arteria umbilical (10%) y el de la vena portal (25%). En el adulto el flujo de la vena portal (75%) y el flujo de la arteria hepática (25%) proporcionan el total del flujo sanguíneo hepático. Además, por el cortocircuito funcional dado por el ducto venoso permeable se da una proporción significativa de la vena umbilical, que pasa por el parénquima hepático directamente a la vena cava inferior en el feto. El ducto venoso se cierra en la primera semana de vida extrauterina. Al nacimiento, con el cese abrupto del flujo sanguíneo proveniente de la vena umbilical se reduce un cuarto el flujo sanguíneo hepático y un tercio la entrega de oxígeno al hígado, hay un marcado aumento en el flujo venoso portal y un incremento en el flujo a través del ducto venoso en las primeras 10 h de vida extrauterina.

Por lo tanto, en comparación con el adulto, el hígado del recién nacido es anatómica y funcionalmente inmaduro. Las funciones hepatocelular y del epitelio biliar son deficientes. El desarrollo hepático posnatal está caracterizado por cambios marcados en la distribución cuantitativa de las células, cese de la hematopoyesis, cambios en el volumen celular y un incremento en la actividad enzimática y la capacidad metabólica y de síntesis de los hepatocitos y del epitelio biliar en general.

Estos cambios anatomofuncionales pueden tener un impacto significativo en las características cuantitativas y cualitativas de la eliminación de los fármacos en el lactante.¹²⁻¹⁴

DESARROLLO Y CAMBIOS EN LA CAPACIDAD METABÓLICA TISULAR

Hay dos consecuencias primarias de la biotransformación de un fármaco en el paciente pediátrico:

1. La inactivación metabólica del fármaco y su intermediación.

2. La biotransformación de una porción del fármaco (conversión de un profármaco).

Hay tres componentes importantes en la biotransformación de un fármaco:

1. La especificidad de un fármaco general.
2. La multiplicidad enzimática: diferentes enzimas pueden estar involucradas en la biotransformación de un solo fármaco.
3. La multiplicidad de productos: al dar un fármaco podrían provocarse diferentes tipos de reacciones.

Como ya se comentó, el flujo sanguíneo hepático, el metabolismo hepático, la excreción biliar y la unión de proteínas plasmáticas determinan el aclaramiento hepático. El nacimiento tiene cambios dramáticos en la circulación y la tensión de oxígeno hepático. Esto puede afectar la función hepática durante el periodo de posparto inmediato.

Limitados datos *in vivo* sugieren excreción biliar y transporte hepatocelular ineficaz en lactantes.

Al nacimiento ambas enzimas metabólicas de fase I (oxidación primaria) y II (conjugación) pueden ser inmaduras. *In utero* la exposición a fármacos de inducción enzimática puede revertir este patrón.

El impacto de la ontogenia de las reacciones de las enzimas de fase I y II que metabolizan los fármacos ha sido estudiado a fondo en una revisión de Hines, y se han visto las implicaciones de la expresión polimórfica en la producción de diferencias interindividuales en la actividad enzimática de la metabolización de los fármacos.¹⁵

El desarrollo de las enzimas que metabolizan los fármacos varía mucho entre neonatos y puede ser retardado en RN prematuros. Cada isoforma de las enzimas de fase I y II tiene un perfil de maduración único. *In vitro* se han realizado estudios, principalmente con enzimas CYP, y de menor alcance con enzimas glucuroniltransferasa uridina bifosfato (UGT).

Las enzimas CYP se desarrollan en la vida fetal; *in vitro* se ha demostrado una temprana diferenciación hepatocelular y de retículo endoplásmico liso a las 12 semanas de gestación, permitiendo el desarrollo funcional de las enzimas del CYP.

Estos datos *in vitro* muestran la presencia de cantidades significativas y actividad de enzimas de fase I y fase II a los dos meses de edad. Después del primer año de vida la mayoría de las enzimas hepáticas han madurado.

La eliminación más rápida de los fármacos se encuentra en niños de edad escolar y adolescentes, después el aclaramiento plasmático disminuye con la edad. Murry y col. y Kanamori y col. demostraron que los volúmenes

hepáticos de los niños se incrementan con la edad (estudiados en niños de 1 a 18 años), lo que se correlacionó con el área de superficie corporal, no con el peso corporal. Un estudio *in vitro* de varias enzimas CYP en hígados pediátricos mostró que la actividad de las enzimas hepáticas maduras es más constante durante la niñez.

La mayoría de los fármacos usados en anestesia son metabolizados por el hígado. Son transformados en moléculas polares por las superfamilias enzimáticas del CYP. Esta fase I del metabolismo va usualmente seguida de transformación de fase II, por lo general por la uridina fosfato glucuronosiltransferasa. Algunas isoformas CYP no son maduras al nacimiento, lo cual explica por qué algunos fármacos tienen un bajo aclaramiento al nacimiento. La mayoría de los fármacos anestésicos son metabolizados por CYP3A4, que llega a ser maduro hasta los seis a nueve meses. CYP1A2 es deficiente al nacimiento y no llega a su capacidad completa antes de tres a cinco años de edad. El metabolismo del propofol ocurre a través de numerosas isoformas de CYP. Es interesante observar que este agente puede inhibir la biotransformación de otros agentes, como el sevoflurano. Además, porque el neonato carece de isoformas CYP2E1, el metabolismo del sevoflurano está ausente al nacimiento y se desarrolla con lentitud durante los primeros dos a cuatro años de vida.^{8,12,13,16}

CAMBIOS DEL DESARROLLO EN LA FUNCIÓN RENAL

El aclaramiento renal contribuye a la eliminación de un gran número de fármacos solubles en agua y sus metabolitos. Junto con el metabolismo enzimático de los fármacos, el mecanismo de aclaramiento renal está sujeto a cambios de maduración que tienen influencia en la eficacia de la eliminación del fármaco. La filtración glomerular, la secreción tubular y los procesos de reabsorción tubular gobiernan el aclaramiento renal de los fármacos y cada uno de estos procesos muestra tasas y patrones independientes de desarrollo. La filtración glomerular involucra la difusión unidireccional del fármaco no unido desde el suplemento sanguíneo glomerular dentro del filtrado glomerular, y depende principalmente del flujo sanguíneo renal y el aumento de la unión de proteínas plasmáticas del fármaco en circulación. La reabsorción tubular y la secreción son procesos bidireccionales que involucran a mecanismos de transporte activo y también, en el caso de reabsorción tubular, a procesos de transporte pasivo.

En general la tasa de filtración glomerular gobierna la eliminación renal de muchos fármacos. Al nacimiento la inmadurez anatómica y funcional del riñón limita la capacidad funcional glomerular y tubular, lo cual resulta en ineficiencia de la eliminación de fármacos y vidas medias prolongadas. La maduración de la función renal comienza durante la organogénesis fetal y es completada en la edad temprana de la niñez. La nefrogénesis comienza a las nueve semanas de gestación y es completada a las 34 semanas de gestación, seguida por cambios posnatales en el riñón y en el flujo sanguíneo renal.

La tasa de filtración glomerular (TFG) es de cerca de 2 a 4 mL/min/1.73 m² en neonatos de término, pero puede ser tan lenta como 0.6 a 0.8 mL/min/1.73 m² en neonatos pretérmino. La TFG se incrementa rápidamente a cerca de 70 mL/min/1.73 m² en neonatos de término y a 20 mL/min/1.73 m² en neonatos pretérmino en las primeras dos semanas de vida extrauterina.

La función renal en recién nacidos pretérmino está reducida como resultado de la nefrogénesis continua. El incremento de TFG en las primeras semanas es principalmente por un incremento del flujo sanguíneo renal. Otros factores que influyen sobre la TFG son los sistemas vasoactivos, como el sistema renina-angiotensina, la concentración de proteínas plasmáticas, la resistencia arteriolar y el incremento del área de superficie de la membrana glomerular.

La TFG puede exceder los valores de adultos con base en los kilogramos de peso después de tres meses de edad. Hayton mostró que la maduración de la TFG se presenta alrededor de los dos años de edad. Después de los dos años la capacidad de filtración glomerular es similar en adultos y en niños. La TFG es expresada en mL/min/1.73 m². Con este método la TFG está correlacionada con valores de adultos usando el área de superficie corporal como un índice para la correlación de la TFG tanto en niños como en adultos. Estudios en los cuales se vincula la TFG con el área de superficie corporal y el volumen de líquido extracelular muestran que este último es posiblemente un parámetro válido que describe la TFG. La secreción tubular está disminuida al nacimiento.^{7,12}

CEREBRO Y BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

El efecto (tanto el deseado como el no deseado/tóxico) de los fármacos sobre el sitio de acción está relacionado

con el paso de las moléculas a través de las barreras biológicas: la barrera hematoencefálica para efectos sobre el SNC y la barrera vascular (membrana basal endotelial) para efectos de órganos como el corazón, así como una combinación del espacio de Disse y la barrera vascular para efectos sobre el hígado.

Como un alto porcentaje de gasto cardiaco va al cerebro del neonato, la concentración cerebral de los fármacos puede ser más alta en el neonato que en los niños mayores y en los adultos. Algunas autoridades creen que una barrera hematoencefálica inmadura en neonatos puede además facilitar la entrega del fármaco a este sitio farmacológicamente activo.^{6,17}

Al nacimiento el cerebro pesa alrededor de 335 g, cerca de 10 a 15% del peso corporal total. Crece rápidamente en el primer año de vida, pesando el doble a los seis meses y alcanzando los 900 g al año de edad; al término del segundo año de edad pesa 1 000 g, y alcanza el tamaño y el peso del adulto hacia los 12 años de edad (1 200 a 1 400 g).

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el metabolismo cerebral están en función de la edad. El FSC global es bajo en prematuros y recién nacidos de término, con valores de 40 a 50 mL/100 g de tejido/min, y en lactantes y niños desde los seis meses hasta los tres años aumenta entre 70 y 100 mL/100 g de tejido/min en comparación con el FSC del adulto, de 50 mL/100 g de tejido/min. El patrón de flujo sanguíneo cerebral regional también depende de la edad. La materia gris de los niños tiene un flujo más alto. El patrón del flujo sanguíneo regional en el cerebro se iguala en la adolescencia a patrones de adulto.

La tasa metabólica cerebral de oxígeno (CMRO₂) es uno de los determinantes del FSC que suplen las demandas en el cerebro. En niños el CMRO₂, de 5.5 mL/100 g/min, es más alto que el del adulto, de 3.5 mL/100 g/min.^{5,17,18}

DESARROLLO NEUROBIOLÓGICO

Los neonatos claramente perciben dolor, lo que se ha demostrado por su integración de comportamiento y respuestas fisiológicas a la estimulación nociceptiva. De hecho, el dolor en neonatos puede ser acentuado porque las vías inhibitorias descendentes del asta dorsal de la médula espinal (el destino de entrada de retransmisión de la vía nociceptiva aferente desde la periferia a los centros altos en el SNC) no están desarrolladas al nacimiento. Además, las neuronas del cuerno dorsal en el

neonato tienen un campo de recepción más grande y un umbral excitatorio más bajo que en niños mayores. Aunque la transmisión del dolor puede ser algo lenta en neonatos, la entrada nociceptiva al SNC ocurre en realidad. El dolor no tratado en neonatos puede llevar a la amplificación de la respuesta fisiológica o conductual en futuros eventos nocivos. Los investigadores continúan trabajando en el desarrollo neurobiológico, con mucho énfasis sobre la transmisión de dolor y la plasticidad neural en el desarrollo del cuerno dorsal de la médula espinal y las implicaciones de los eventos dolorosos en la infancia sobre las vías nociceptivas.^{19,20}

DESARROLLO DE LA RESPUESTA AL DOLOR

Dos estudios recientes muestran que la activación de la corteza somatosensorial ocurre después de un estímulo doloroso de venopunción o punción del talón con lanceta en recién nacidos pretérmino; proveen además evidencia de los altos niveles de procesamiento del estímulo doloroso en los muy pequeños (a las 25 semanas de gestación). Argumentos neuroanatómicos sobre la aparición de la percepción del dolor sugieren que a las siete semanas posconcepción (el inicio de las terminaciones nerviosas libres) podría reconocerse la primera sensación de dolor.

La conectividad talamocortical ocurre hacia las semanas 12 a 16, la conectividad del tipo maduro ocurre hacia las semanas 23 a 25. Por lo tanto, las vías anatómica y fisiológica requeridas para “sentir” dolor están presentes hacia la semana 25, y posiblemente antes. Estos datos proporcionan a la práctica clínica las bases para suministrar la analgesia adecuada durante procedimientos dolorosos al inicio de la vida.

En los pacientes de menor edad están ausentes las neuronas descendentes inhibitorias (NDI) que conectan los centros supraespinales del asta dorsal de la médula espinal y proveen una potente antinocicepción. Esto explica por qué los pequeños son sensibles al dolor agudo; por ejemplo, los RN pretérmino tienen una reacción dos veces mayor al dolor del reflejo flexor dorsal cutáneo que los RN de término. También, los RN de término son más sensibles al dolor comparados con niños mayores y adultos.

Afortunadamente, también existe el sistema antinociceptivo endógeno a nivel de la médula espinal; esto puede compensar en parte la falta de un funcional NDI

a temprana edad. En los jóvenes ambas sinapsis GABAérgicas y nuevas cosinapsis para ambas GABA y glicina proveen un sistema inhibitorio funcional para reducir la excitabilidad neuronal.

Se requiere más investigación preclínica para determinar si la orientación neuroaxial de señalización GABAérgica puede proveer analgesia efectiva en los jóvenes; este mecanismo también puede ser la base de la antinocicepción eficaz del isoflurano en animales jóvenes.^{19,20}

INTEGRACIÓN DE LOS PROCESOS FARMACOCINÉTICOS

La selección de una dosis apropiada del fármaco para el neonato, el lactante, el niño y el adolescente requiere comprender las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y el impacto del proceso de desarrollo sobre cada aspecto de la disposición del fármaco. Los procesos de desarrollo de más impacto (como ya se mencionó) son la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción.

Durante cualquier infusión de fármaco, tanto en la dosis de carga como en el mantenimiento, el niño necesita dosis relativamente altas por peso corporal comparado con el adulto, a causa de las diferencias del flujo sanguíneo, la composición corporal y sus proporciones.

La máxima concentración plasmática del fármaco depende del volumen de distribución.

La dosis de carga para el impacto clínico depende del peso del niño y del volumen de distribución, que también influye para que se establezca el estado estable; la concentración en estado estable se alcanza después de un periodo equivalente a cuatro o cinco vidas medias de eliminación del fármaco.

Por esta razón, sólo las primeras dosis de un fármaco en lactantes deberían basarse en el volumen de distribución para alcanzar el rango terapéutico.^{7,21}

El fármaco es entregado y eliminado desde el compartimento central y se conoce como volumen de distribución inicial. La tasa de infusión es determinada por el aclaramiento, que es el volumen de sangre desde el cual el fármaco se elimina por unidad de tiempo, y es muy alto en niños; por lo tanto, para llegar al estado estable, dado por la suma del volumen de los compartimentos central y periféricos (V1, V2, V3), se necesitan dosis altas para mantener la concentración plasmática necesaria para el evento quirúrgico.

En términos simples, para un modelo de un compartimento el volumen de distribución determina la dosis

inicial y el aclaramiento determina la tasa de infusión al estado estable.

La prolongada eliminación de un fármaco en el paciente pediátrico es reflejo del gran volumen de distribución o de la reducción en el aclaramiento, o de ambos.

El efecto clínico de un fármaco depende de la concentración en el sitio efector. La tasa de equilibrio entre el plasma y el sitio efector depende de factores que modifican la entrega del fármaco al sitio de acción, como el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo cerebral, ambos factores diferentes dependiendo de la edad del niño en comparación con el adulto. Otro factor serían las propiedades farmacológicas de cada sustancia utilizada que determinan la tasa de transferencia a través de la barrera hematoencefálica (inmadura en el neonato), como lo son la liposolubilidad y el grado de ionización.

La concentración en el sitio efector determina la respuesta clínica. El término de Ke_0 describe la tasa de extracción del fármaco desde el sitio efector, considerado como un volumen o compartimento adicional.

El tiempo de los cambios en la concentración del fármaco puede ser estimado por medidas de efecto clínico como el electroencefalograma y los potenciales evocados somatosensoriales auditivos, los cuales en el paciente neonato se pueden ver modificados por el proceso de desarrollo neurológico.²²⁻²⁴

Hay una variabilidad considerable en cualquier medida de concentración en plasma cuando se utilizan dosis idénticas para todos los individuos. Los valores típicos para la población en variabilidad farmacocinética son de 50% de acuerdo con los regímenes de medicación, de 30% para la absorción, de 10% para la distribución tisular, de 50% para la eliminación metabólica y de 20% para la eliminación renal. El uso de tasas de concentración que ligan la dosis con el efecto separa la variabilidad farmacocinética de la variabilidad farmacodinámica. Se ha estimado que la reducción en la variabilidad total producida por la remoción de los componentes farmacocinéticos puede ser de alrededor de 50%. La contribución de la variabilidad farmacodinámica por la distribución desde la sangre al sitio de acción podría depender mucho de los cambios en la perfusión de los tejidos objetivo (5 a 60%). También existen variabilidad de la sensibilidad (5 a 50%) y variabilidad en la eficacia (30%). La respuesta observada puede no ser consecuencia directa de la unión del fármaco con el receptor, sino más bien parte de los mecanismos fisiológicos intermedios. Un típico valor para esta variabilidad es de 30%.

La introducción de modelos covariados describe esta reducción en la variabilidad farmacocinética o farmacodinámica. Los mayores cambios del desarrollo FC,

FD y farmacogenómicos ocurren en el primer año de vida. El crecimiento y el desarrollo son los dos aspectos mayores de los niños y ambos tienen influencia sobre el aclaramiento y el volumen de distribución.²⁵

EL VÍNCULO ENTRE LA FC Y LA FD, ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA MANUAL E INFUSIÓN CONTROLADA POR OBJETIVO

La relación de la concentración en plasma y el efecto forma la relación de histéresis por el retraso en el efecto. Hull y Sheiner introdujeron el concepto del compartimento efector. La concentración en el compartimento efector no es igual que la concentración sanguínea o sérica y no es una concentración real medible. Es un volumen más pequeño y contiene una cantidad menor de sangre. Un parámetro de primer orden como el tiempo medio Ke_0 ($T_{1/2} Ke_0$) describe el tiempo medio de equilibrio entre el compartimento central y el efector. Se puede anticipar que éste se retrasa dependiendo de la talla. La concentración en el compartimento efector se usa para describir la relación de la concentración en el sitio efector, usualmente con un modelo sigmoide de E_{max} .

Hay carencia de estudios de integración de FC-FD, en particular por la falta de medidas consistentes de los efectos. El uso incorrecto o el pobre entendimiento de los modelos pueden resultar en efectos adversos, por ejemplo hipotensión y despertar intraoperatorio.

Las prácticas infusiones con objetivo, ya sea a la concentración en plasma o mucho mejor a la concentración al sitio efector, podrían evitar efectos no deseados, como hipotensión. Los sistemas de TCI podrían permitir un mejor control si fueran programados con información mejorada para el paciente pediátrico.²⁶

Los sistemas de TCI dan la concentración objetivo directamente al sitio efector y optimizan la entrega del fármaco, logrando el nivel de efecto elegido lo más rápidamente posible sin rebasar los límites.

El dispositivo de TCI en niños aplica modelos farmacocinéticos en busca de conseguir la concentración anestésica en sangre o en sitio efector. Como este dispositivo sólo predice la concentración objetivo del medicamento en el paciente y no las medidas reales de la concentración, ¿cómo darse cuenta de que se ha logrado la concentración requerida en el niño de acuerdo con su edad, para una adecuada anestesia para el tipo de cirugía?

Los principios generales de que se carece actualmente para el uso de TCI en paciente pediátrico incluyen

adecuación de la cinética de la población y un efectivo acoplamiento (retroalimentación). Los primeros se dirigían lentamente en estudios farmacocinéticos, aunque más tarde presentaron un mayor obstáculo.

Los sistemas anteriores son por una infusión simple del fármaco mediante bombas de infusión, que proporcionaban una infusión continua del medicamento a una tasa predeterminada por un *software* programado en la bomba, que en teoría debería conseguir una concentración predeterminada. Estas bombas son simples de usar y sólo requieren ingresar el peso del niño (ATIV manual).

Las bombas computarizadas conocidas como sistemas de infusión controlada por objetivo (TCI) reemplazan a los sistemas manuales y entregan el fármaco a una tasa que logra y mantiene la concentración deseada en cualquiera de los dos: sangre o sitio efector. Los cambios en la tasa de infusión ocurren cada 10 seg comparados con los 10 min de la regla de ATIV manual. Estos dispositivos mantienen la concentración del estado estable, que puede entonces ser modificado de acuerdo con el efecto deseado.

Los programas populares usados para la población pediátrica son para infusión por objetivo para el propofol, ya sea para cualquiera de las concentraciones, en plasma o en sitio efector, y se basan en datos de modelos de Marsh y Kataria. Por desgracia, estos datos sólo investigan la farmacocinética en niños que hayan pasado la infancia y no proporcionan una tasa constante que vincule la dinámica de los compartimentos con el sitio efector.

El peso y la talla son las dos mayores covariables en los niños. El uso del peso como una covariable fue disminuido de manera notable en la variabilidad farmacocinética en el análisis de Kataria, mientras que la edad tuvo poco impacto.

Tod y col. han identificado tres covariables mayores (talla, edad y función orgánica) para la farmacocinética pediátrica y sugieren estandarización para la talla antes de incorporar factores como maduración y función orgánica. Estas tres covariables se explican por ecuaciones matemáticas que pueden ser incorporadas a las bombas de infusión.

La talla se define usualmente en términos de peso, típicamente al aclaramiento en L/kg. Los regímenes para infusión de TCI se conocen en mg/kg/h.

La tasa de infusión para cada edad está basada en el aclaramiento para dicha edad, que cambia con el crecimiento y el desarrollo. Podría esperarse un aclaramiento reducido en lactantes, por la inmadurez de los sistemas de conjugación. El incremento del aclaramiento en un niño de un año de edad ha sido atribuido al incre-

mento relativo en el tamaño hepático, pero una explicación alterna es el método de ajuste. El modelo por kilogramo de peso podría turbar el entendimiento del desarrollo de aclaramiento. El sistema de ajuste como alternativa permite aproximarse al mecanismo de maduración del aclaramiento. La alometría es un término que describe la relación no lineal entre la talla y la función.

El peso, que permanece como la medida más común de la talla, puede ser inapropiado en presencia de obesidad, y otras medidas de talla, como masa corporal magra, masa grasa libre o masa grasa normal pueden mostrarse superiores al peso. La masa corporal magra ha demostrado ser una covariable útil para el aclaramiento del propofol, mientras que se ha usado la masa grasa normal para describir la tasa de filtración glomerular.

Actualmente el TCI de lazo abierto domina el mercado de estos aparatos. El TCI de lazo cerrado es un TCI de lazo abierto con una entrada de retroalimentación para un monitor del cerebro (p. ej., profundidad de la anestesia) o monitor de la circulación (p. ej., presión sanguínea) que puede ajustar la tasa de infusión para mantener las variables dentro de los límites programados.

La evidencia indica que los datos que el BIS muestra tienen una pobre correlación con la concentración de propofol en niños. Se desconoce si esto es el resultado de pequeñas muestras de tallas o de un algoritmo impreciso para los niños. A pesar de esta pobre correlación entre el BIS y la concentración sanguínea de propofol, la evidencia sugiere que el TCI mantiene las lecturas del BIS dentro de un rango aceptable para sedación en niños por un gran periodo de tiempo cuando es comparado sólo con ATIV. Estas conclusiones discrepantes requieren además estudiar y aclarar el rol del BIS y el TCI del propofol en niños.

Se dispone de datos limitados acerca de aparatos de TCI en niños. El único disponible comercialmente para su uso en niños es el Paedfusor. Este aparato usa un *software* basado en el modelo farmacocinético de Kataria para propofol en niños de 3 a 11 años de edad, para llegar a una concentración inicial de 8 mg/mL y mantener una concentración de 3 mg/mL.²⁶

El curso del tiempo de concentración del propofol en el sitio efector lo predice un modelo de vinculación de FC-FD (modelo de Schnider) que fue usado para simular una gráfica que mostraba el tiempo de la concentración pico en este sitio efector (T_{peak}). Desde el modelo de Marsh se han usado los parámetros pediátricos para estimar el $T^{1/2}_{Ke0}$ (1.93 min) que debería lograr el mismo tiempo pico (T_{peak}). El tiempo pico puede depender de la tasa a la cual se esté infundiendo el fármaco y de la interacción de otros fármacos hipnóticos y el efecto

deseado. A dosis submáximas podría ocurrir el efecto máximo mucho antes que el tiempo pico y persistir por largo tiempo.²⁶

FÁRMACOS UTILIZADOS EN ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA PEDIÁTRICA

Opioides

La diferencia del uso de opioides en el paciente pediátrico y el adulto está marcada por los procesos de maduración de órganos y sistemas que repercuten en la farmacocinética y la farmacodinamia. Con referencia a los analgésicos opioides, hay que considerar lo siguiente como factores que modificarán las dosis utilizadas y la respuesta a éstas:

- La unión a proteínas: la AAG y la albúmina son las dos proteínas a las que se unen los opioides. A la albúmina se une la morfina y a la AAG el fentanilo, el sufentanilo y el alfentanilo. El hecho de que exista una menor cantidad de proteínas y la modificación de unión de los opioides en lactantes es probablemente un factor que afecta el volumen de distribución.
- La solubilidad de los tejidos, la talla y el flujo sanguíneo a órganos y sistemas modifican la captación y distribución de estos fármacos.
- El concepto de una barrera hematoencefálica inmadura, la cual permite una acumulación más alta de agentes solubles en agua, como la morfina, que de otra manera no debería acumularse tan fácilmente en el cerebro.²⁷

Remifentanilo

La farmacocinética del remifentanilo en los niños parece ser similar a la de los adultos, lo que demuestra la rápida eliminación a todas las edades. Es un opioide potente, con una eliminación muy rápida, independiente del gasto cardíaco, la función renal o la hepática. El remifentanilo de vida media corta promete una rápida recuperación del SNC y la función respiratoria. Por lo tanto, este fármaco parece ser lo que el anestesiólogo ha buscado para su uso en niños pequeños, cuyas vías metabólicas o de la función renal o hepática están inmaduras.²⁸

Ross y col. describieron los cambios relacionados con la edad en la farmacocinética del remifentanilo. En pacientes pediátricos divididos en seis grupos de edad: lactantes menores (< 2 meses), lactantes mayores (> 2 meses a un año de edad), niños menores (dos a seis años), niños mayores (7 a 12 años), adolescentes (13 a 15 años) y adolescentes (16 a 18 años), se observó que el volumen de distribución fue más grande en lactantes < 2 meses de edad (media de 452 mL/kg) y disminuyó a una media de 223 a 308 mL/kg en pacientes mayores. Fue más rápida la depuración en lactantes < 2 meses de edad (90 mL/kg/min) que en otros grupos (media de 46 a 76 mL/kg/min). En los pacientes pediátricos de 2 a 10 años se encontró un volumen de distribución de remifentanilo de 234.8 ± 110.0 mL/kg, el aclaramiento de 69.4 ± 21.8 mL/kg/1 min, y una vida media de eliminación de 4.1 ± 1.7 min. Cuando estos valores se comparan con un volumen de distribución de 300 a 400 mL/kg, un aclaramiento de 40 a 60 mL/kg/min y una vida media de eliminación de 8 min en adultos, no es posible excluir las diferencias farmacocinéticas como una explicación de los requisitos más altos de remifentanilo en los niños. Además, en adultos de 20 a > 80 años de edad se ha demostrado un claro aumento de la sensibilidad con la edad (es decir, un efecto farmacodinámico) a remifentanilo y otros opioides. Si esta edad–efecto está presente en los niños, esta población también podría ser más resistente que los adultos a remifentanilo.^{29,30}

El grupo químico éster tolera que el remifentanilo sea metabolizado por esterases sanguíneas y de otros tejidos, permitiendo un extenso y rápido metabolismo sin participación hepática. Tiene una vida media de distribución alfa muy corta, 50 seg aproximadamente, y una vida media de eliminación beta corta de 3.8 a 6.3 min, con metabolitos activos aunque de escasa eficacia y potencia, que no contribuyen al efecto farmacológico. Aproximadamente 70% se une a las proteínas plasmáticas.

Su comienzo de acción es rápido, semejante al alfentanilo, su duración de acción es corta y su volumen de distribución es de 0.39 L/kg. Su farmacocinética se caracteriza por un pequeño volumen de distribución, un rápido aclaramiento plasmático y una acción poco variable y bastante previsible. La consecuencia de estas características cinéticas permite una rápida modificación de la magnitud del efecto en respuesta a las modificaciones en la administración, así como una rápida y segura terminación de su acción.

Gracias a este perfil farmacocinético puede utilizarse en perfusión continua. La farmacocinética del remifentanilo ofrece ventajas exclusivas a los opioides en uso clínico en la actualidad, con los efectos adversos de todos los fentanilos.³⁰

Sufentanilo

La enzima P450 CYP 3A4 es responsable de la N-dealquilación y maduración de esta enzima, que también es responsable de fentanilo y alfentanilo; puede madurar durante el primer mes de vida posnatal, pero el perfil de maduración no está todavía completo. Mientras que ésta se expresa en el hígado fetal y parece tener actividad desde 50 a 60 días después de la concepción, parece tratarse de un cambio temporal en el periodo perinatal inmediato, y de dramáticos aumentos de expresión CYP3A4 después de la primera semana de vida.

En un estudio realizado por Guay J. Gaudreault se demostraron diferencias farmacocinéticas entre niños de dos a ocho años de edad y adultos; después de haber recibido un bolo de 1 a 3 mg/kg, la vida media de distribución ($t_{1/2 \alpha}$) fue de 5.2 min con una DE (desviación estándar) de 2.2 min y la vida media de eliminación ($t_{1/2 \beta}$) fue de 97 min con una DE de 42 min. El volumen de distribución en estado estable (Vdss) fue de 2.9 L/kg y el aclaramiento fue de 30.5 DE 8.8 mL/kg/min.

La Vdss fue una vez y media mayor que en adultos cuando se expresó como una función del peso corporal, pero similar a la de los adultos al expresarse como una función del área de superficie corporal. El aclaramiento de sufentanilo en niños normales de entre dos y ocho años de edad era el doble de rápido de como se describe en adultos y adolescentes.

Estos cambios relacionados con la edad en los niños son predecibles a partir de modelos de tamaño alométrico. Puede anticipar un aclaramiento reducido en los recién nacidos y los lactantes, y tal vez lo que se desconozca sea el perfil de maduración de la autorización de los recién nacidos prematuros a lo largo de la infancia.

El sufentanilo tiene un lugar en la anestesia intravenosa total, es de acción rápida y opioide potente. Tanto sufentanilo como alfentanilo tienen ventajas en comparación con fentanilo, inicio más rápido y menor volumen de distribución. Se sugiere una concentración de 5 a 10 ng/mL para la anestesia total intravenosa y de 2 a 4 ng/mL para analgesia. Sin embargo, los estudios de farmacocinética en niños y lactantes son raros o inexistentes, lo que limita su uso en este grupo de edad.³¹

Fentanilo

El fentanilo es un fármaco altamente lipofílico, lo que determina los efectos farmacodinámicos del rápido comienzo de acción y un rápido equilibrio en el sitio de acción (6.8 min) luego de su administración intravenosa,

y una corta duración de acción debido a una rápida redistribución de los depósitos grasos.

Es de 80 a 100 veces más potente que la morfina. Produce menor liberación de histamina y se metaboliza de forma primordial en el hígado. En dosis de 1 a 5 mg/kg la duración del efecto está determinada por la distribución y el aclaramiento.

Tiene un compartimento periférico grande, por lo que la administración de infusiones prolongadas, bolos grandes o múltiples bolos se acumula en grasa y músculo; por ello la vida media de distribución se incrementa después de infusiones prolongadas o múltiples administraciones, por su distribución a tejidos periféricos y su redistribución al compartimento central durante la fase de eliminación del fármaco. En los recién nacidos tiene una vida media de eliminación variable, determinada por fluctuaciones en el flujo sanguíneo hepático (factores como aumento de la presión intraabdominal, uso del PEEP y utilización de vasopresores) que prolongan la vida media de eliminación. En recién nacidos pretérmino la vida media de eliminación puede ser hasta de 17 h vs. un promedio de 121 min en adultos y 68 min en niños más grandes. El perfil farmacocinético del fentanilo transdérmico es igual que el del adulto.^{27,32}

Midazolam

En los pacientes pediátricos a partir de un año de edad las propiedades farmacocinéticas después de una dosis única de midazolam son similares a las de los adultos.

Se han utilizado bases fisiológicas de modelos farmacocinéticos para describir la maduración del aclaramiento (Cl) del midazolam. No hay descripciones de maduración de Cl desde recién nacido hasta la edad adulta que se base en las estimaciones reportadas para las diferentes edades, por ello Brian J. y col. realizaron un estudio recopilando publicaciones de estimaciones de Cl tras la administración intravenosa de los perfiles de tiempo-concentración que se habían utilizado para construir un modelo de madurez basado en el tamaño y la edad. El ajuste de curvas se llevó a cabo utilizando los modelos de efectos mixtos no lineales.

La maduración de Cl estandarizado a una persona de 70 kg se describe mediante la ecuación Hill. C fue mayor de 523 mL/min, a diferencia de los diferentes grupos etarios: en neonatos 7.3 mL/min; a los seis meses 41 mL/min; a un año 81 mL/min; a los dos años 123 mL/min; a los cinco años 201 mL/min; a los 10 años 276 mL/min, y a los 15 años 430 mL/min.

Con los parámetros farmacocinéticos anteriormente publicados J. Brian y col. pudieron desarrollar modelos

de maduración acerca de la influencia de la edad sobre la disposición de un medicamento. Aún no se han cuantificado las diferencias farmacodinámicas relacionadas con la edad que afectan a la dosis y los efectos de los metabolitos activos.

Las propiedades farmacocinéticas durante y después de la infusión intravenosa continua en pacientes pediátricos en la sala de operaciones como un complemento a la anestesia general y en el entorno de cuidados intensivos son similares a las de los adultos.

Sin embargo, en los recién nacidos gravemente enfermos la vida media de eliminación terminal de midazolam es sustancialmente prolongada (6.5 a 12.0 h) y el aclaramiento es reducido (0.07 a 0.12 L/h/kg) en comparación con los adultos sanos y otros grupos de pacientes pediátricos. No se puede determinar si estas diferencias se deben a la edad, la función del órgano inmaduro, rutas metabólicas, enfermedad subyacente o debilidad.³³

Propofol

El propofol es un compuesto anestésico altamente lipofílico con una rápida distribución de la sangre a la grasa y el SNC, con redistribución. La cinética de eliminación es trifásica y está caracterizada por un rápido aclaramiento metabólico. El aclaramiento del propofol depende principalmente del flujo sanguíneo hepático (alta extracción de fármaco) con el subsecuente metabolismo. Aunque múltiples isoformas de citocromos 450 hepáticos y extrahepáticos (hidroxilación) son las mayores vías involucradas en el metabolismo del propofol, la glucuronidación es la principal vía metabólica en el propofol. Durante la vida pediátrica las fases I y II del metabolismo hepático dependen de la ontogenia, aunque hay cambios progresivos en la composición del cuerpo con efectos sobre el volumen de distribución en compuestos lipofílicos. El proceso de maduración es más acentuado en la vida neonatal.

La elevada liposolubilidad del propofol le confiere una buena capacidad para alcanzar rápidamente el SNC, dando lugar a su efecto hipnótico. Se une entre 97 y 99% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Al igual que otros agentes inductores intravenosos, la hipnosis con propofol, una vez concluida su inyección, se produce por lo general en 40 seg en un tiempo de circulación brazo-cerebro, aunque se han observado tiempos de inducción superiores a los 60 seg.

- Latencia (inicio de la acción): 30 a 40 seg.
- Efecto máximo: 2.3 min ($t_{1/2} Ke0$: 2.4 min).
- Duración de la hipnosis: 3 a 8 min.

El inicio de la hipnosis habitualmente ocurre entre los 40 y los 60 seg tras la administración en bolo y dura de 3 a 10 min, dependiendo de la dosis y la velocidad de administración.

La velocidad de inyección, entre 20 y 120 seg, influye sobre el inicio de la hipnosis. La duración de la hipnosis luego de un bolo de 2 a 2.5 mg/kg es de 5 a 10 min, seguida de una rápida recuperación debido a la veloz redistribución desde el SNC al músculo y a la grasa. El propofol se comporta según un modelo farmacocinético tricompartmental y su alta liposolubilidad permite una rápida distribución de la sangre a los tejidos periféricos. Sus diferentes vidas medias son:

- $t_{1/2} \alpha$: 2 a 4 min (vida media rápida de distribución).
- $t_{1/2} \beta$: 30 a 60 min (vida media lenta de distribución).
- $t_{1/2} \gamma$: 4 a 7 h (vida media de eliminación o vida media terminal).

El propofol tiene un gran volumen de distribución, como se espera de todo fármaco lipofílico.

El volumen central o inicial de distribución $V1$ es de 0.3 a 0.5 L/kg (20 a 40 L).

El volumen de distribución aparente o volumen de distribución a estado estable ($Vdss$) es de 3.5 a 4.5 L/kg (170 a 360 L).

El aclaramiento total del propofol (2 L/min a 30 mL/kg/min) excede el flujo sanguíneo hepático (1.4 L/min a 21 mL/kg/min), y se ha demostrado metabolismo extrahepático, fundamentalmente renal y pulmonar.

Especialmente los niños menores de tres años de edad presentan un volumen de distribución y aclaramiento aumentados, lo que determina que los requerimientos de propofol para inducción y mantenimiento sean mayores en este grupo etario; esto fue demostrado por Kataria y col. en 1994.

En los niños de uno a tres años de edad el $Vdss$ es de 9.5 L/kg, el aclaramiento de 53 mL/kg/min y el $t_{1/2} \gamma$ de 3.4 h. Estos valores disminuyen en niños de 3 a 10 años: $Vdss$ de 7.2 L/kg, aclaramiento de 32 mL/kg/min y $t_{1/2} \gamma$ de 3.2 h. En adultos los cambios son más representativos: $Vdss$ de 3.5 a 4.5 L/kg, aclaramiento de 28 mL/kg/min y $t_{1/2} \gamma$ de 4 a 7 h.³⁴

Usando el modelo de Kataria y col. (1999), los pacientes pediátricos requieren tasas de infusión por encima de 50% de las usadas en el paciente adulto para mantener una concentración del estado estable de 3 μ g/mL. Según el modelo de McFarlan para ATIV manual es necesario un bolo inicial de 2.5 mg/kg seguido de infusión de mantenimiento de propofol de 15 mg/kg/h los primeros 15 min, de 13 mg/kg/h los siguientes 15 min, de 11

Cuadro 13-1.

Minutos 1 a 10	570 mg/kg/min
Minutos 11 a 20	510 mg/kg/min
Minutos 21 a 30	450 mg/kg/min
Minutos 31 a 60	390 mg/kg/min
Minutos 61 a 90	330 mg/kg/min
Minutos 91 a 120	300 mg/kg/min
Minutos 120 a 240	270 mg/kg/min

mg/kg/h después de 30 a 60 min, de 10 mg/kg/h de 1 a 2 h y de 9 mg/kg/h de 2 a 4 h después. Si se usa en combinación con un opioide la dosis bolo deberá ser de 1 mg/kg, con un mantenimiento de 13 mg/kg/h los primeros 10 min, de 11 mg/kg/h los siguientes 10 min y luego de 9 mg/kg/h.^{35,36}

En la práctica clínica de las autoras y con la población de pacientes que tratan cada día siguen el esquema para ATIV manual según McFarlan con un bolo de acuerdo a la edad: en pacientes menores de ocho años se utiliza un bolo de 2.5 mg/kg y en mayores de nueve años un bolo de inducción de 2 mg/kg cuando se utiliza en conjunto dosis de opioides.

Los esquemas de mantenimiento dependen de la edad según los estudios en niños para ATIV manual con los siguientes esquemas:

En niños menores de tres años se inicia un bolo de carga para la inducción de 2.5 mg/kg seguido de esquema de mantenimiento (cuadro 13-1).

La dosis se modificará de acuerdo con la duración de la cirugía y el objetivo es mantener una concentración plasmática de propofol de 6 a 9 mg/mL en plasma para una adecuada profundidad anestésica y con base en una anestesia basada en analgesia. Tendrá una ventilación espontánea con concentraciones menores de 5 mg/mL.

En niños de entre 3 y 12 años se utiliza el esquema para ATIV manual previa dosis de inducción de 2.5 mg/kg (cuadro 13-2).

Los pacientes mayores de 12 años de edad siguen el esquema de propofol del adulto con una dosis de carga de 2 mg/kg de mantenimiento (cuadro 13-3), o si no se ajusta la dosis para tener una concentración en plasma de 3 a 4 mg/mL con dosis analgésica de opioide. La concentración requerida para que el paciente presente ventilación espontánea es de 2 mg/mL.

La dosis se modificará de acuerdo con el tiempo y para mantener una concentración plasmática de 6 a 8 mg/mL.

El paciente empezará la ventilación espontánea sin riesgo de depresión ventilatoria por propofol con concentración plasmática menor de 5 mg/mL.

Cuadro 13-2.

Minutos 1 a 10	450 mg/kg/min
Minutos 11 a 20	390 mg/kg/min
Minutos 21 a 30	330 mg/kg/min
Minutos 31 a 60	300 mg/kg/min
Minutos 61 a 90	270 mg/kg/min
Minutos 91 a 120	210 mg/kg/min
Minutos 120 a 240	180 mg/kg/min

Fentanilo

La dosis inicial (carga, intubación) es de 5 mg/kg y la de fentanilo en pacientes menores de 12 años utiliza concentraciones plasmáticas de fentanilo (cuadro 13-4).

En niños mayores de 12 años se utiliza dosis inicial (carga, intubación) de 5 mg/kg y de mantenimiento para mantener concentraciones (cuadro 13-5).

Remifentanilo

La dosis inicial es de 1 mg/kg, manteniendo concentraciones plasmáticas similares a la del fentanilo.

Sufentanilo

La dosis de carga para sufentanilo que se utiliza es de 1 mg/kg en menores de ocho años y de 0.6 a 0.8 mg/kg en mayores de nueve años; el mantenimiento es para mantener concentraciones plasmáticas (cuadro 13-6).

ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA PEDIÁTRICA

El paciente con cardiopatía

Las consideraciones anestésicas en los pacientes con cardiopatías congénitas dependen de varios factores como:

Cuadro 13-3.

Minutos 1 a 15	300 mg/kg/min
Minutos 15 a 30	240 mg/kg/min
Minutos 31 a 60	210 mg/kg/min
Minutos 61 a 120	180 mg/kg/min
Minutos 120 a 240	150 mg/kg/min

Cuadro 13-4.

Concentración	Tipo de estímulo doloroso
12 a 15 ng/mL	Dolor severo
8 a 12 ng/mL	Dolor moderado
5 a 8 ng/mL	Dolor leve

- El tipo de cortocircuitos existentes.
- La contractilidad miocárdica.
- La función ventricular.
- La existencia de dilatación o hipertrofia ventricular.
- La obstrucción del tracto de salida.
- Disritmias.
- Hipertensión pulmonar.

Los puntos clave en el manejo anestésico incluyen:

- El manejo adecuado para el flujo de los cortocircuitos con un balance entre la circulación sistémica y la pulmonar.
- Minimizar la depresión de la función ventricular.
- Evitar el incremento de la frecuencia cardíaca o la contractilidad miocárdica manteniendo un ritmo sinusal normal.
- Disminuir la resistencia vascular pulmonar.

Existen algunos estudios en paciente pediátrico cardiopata tanto para cirugía cardíaca como para procedimiento de diagnóstico o terapéutico mediante cateterismo cardíaco. No existe aún un consenso acerca de cuál es la mejor técnica anestésica para este tipo de procedimientos, por la gran variedad de patologías y de condiciones clínicas que marcan la diferencia en el manejo.

Se reporta que el propofol administrado en infusión con opioides puede atenuar de manera significativa los efectos adversos hemodinámicos y metabólicos de la circulación extracorpórea, porque se reduce la captación total de oxígeno durante la circulación extracorpórea con hipotermia y se reduce la presión de perfusión cerebral, estrés oxidativo, flujo sanguíneo cerebral, velocidad y daño por microémbolos. El propofol también

Cuadro 13-5.

Concentración	Tipo de estímulo doloroso
8 a 12 ng/mL	Dolor severo
6 a 10 ng/mL	Dolor moderado
< 5 ng/mL	Dolor leve

Ventilación espontánea: < 8 ng/mL.

Cuadro 13-6.

Concentración	Tipo de estímulo doloroso
10 a 12 ng/mL	Dolor severo
6 a 8 ng/mL	Dolor moderado
4 a 6 ng/mL	Dolor leve

muestra supresión de convulsiones, reducción de las concentraciones de glucosa y cortisol sin diferencias en las concentraciones de lactato, ni en la presión arterial media durante la circulación extracorpórea (CEC), y tampoco en el requerimiento de fármacos inotrópicos después de la CEC. El propofol puede ser usado en pacientes con riesgo de síndrome de QT prolongado sin incrementar el riesgo de *torsades des pointes*. Los efectos circulatorios del propofol pueden ser modulados al optimizar el volumen intravascular y la tasa de dosificación adecuada para cada paciente, dependiendo del tipo de procedimiento.

En un estudio, A. Absalom y col. valoraron el uso del sistema de Paedfusor usando propofol en 29 niños de entre 1 y 15 años de edad con cardiopatía, evaluando la concentración plasmática del propofol mediante la obtención de muestras sanguíneas durante la anestesia general y la recuperación, y encontraron valores dentro de los límites aceptados para el uso de este sistema de infusión de propofol en paciente cardiopata.³⁷

Los opioides no causan depresión miocárdica y protegen al miocardio por un mecanismo de precondicionamiento. La administración de opioides junto con fármacos hipnóticos produce un efecto aditivo. Durante la CEC todos los opioides muestran una disminución en la concentración total; esta disminución es menor en opioides que tienen un alto volumen de distribución y en aquellos que pueden equilibrarse rápidamente al minimizar el efecto de la dilución. Para el fentanilo y el sufentanilo existen cambios significativos en las propiedades farmacocinéticas durante la CEC. Después de la CEC la vida media de eliminación del fentanilo se ve prolongada, disminuye el aclaramiento plasmático y se incrementa el volumen de distribución. La cinética del remifentanilo se ve afectada mínimamente durante la CEC, sin cambios en el volumen de distribución en estado estable, el volumen de distribución del compartimento central o la vida media de eliminación. La dosis común para abatir la respuesta al estrés asociado con cirugía cardíaca es de 10 a 12 mg/L.³⁸ En otros estudios sobre cirugía cardíaca en pacientes pediátricos se ha investigado la utilización de remifentanilo para el control de la respuesta al estrés, y ha resultado efectiva.³⁹

En un estudio de nueve pacientes de entre 0.5 y 4 años de edad que recibieron remifentanilo en infusión conti-

na durante cirugía cardíaca con CEC e hipotermia media se tomaron muestras sanguíneas para analizar, mediante cromatografía, la concentración del remifentanilo. La farmacocinética fue descrita por un modelo de un compartimento con ajustes para la CEC. Se requirió ajustar la dosis de remifentanilo durante y después de la CEC debido a los marcados cambios en el volumen de distribución de los fármacos. La simulación indicó que la concentración sanguínea objetivo de 14 ng/mL logró el mantenimiento de 50% de los pacientes con una administración inicial de una dosis de 18 mg/mL seguida de una infusión de 3.7 mg/mL antes, durante y después de la CEC, dando una dosis de 25 mg al comenzar la CEC.⁴⁰

En un estudio donde se valoraron los efectos cardiovasculares de sevoflurano, isoflurano, halotano y una infusión de midazolam con fentanilo en niños con cardiopatía congénita midiendo la contractilidad miocárdica y la hemodinamia por ecocardiografía, en un grupo de 54 pacientes menores de 14 años de edad con patologías cardíacas diversas, Rivenes y col. demostraron que los pacientes tratados con midazolam–fentanilo preservaron la contractilidad miocárdica y la función sistólica del ventrículo izquierdo, aunque la frecuencia cardíaca sí disminuyó en referencia a la basal.⁴¹

Algunas patologías cardíacas pediátricas que cursan con taquicardia supraventricular con un mecanismo de reentrada son sensibles a incrementar el tono vagal. El propofol es un fármaco que puede utilizarse para estudios de electrofisiología y radiofrecuencia por cateterismo para el tratamiento de estas patologías. En 27 pacientes con síndrome de Wolff–Parkinson–White, Fuji y col. encontraron taquicardia atrioventricular de reentrada nodal y utilizaron en ellos infusión continua de propofol, con un bolo inicial de 2 mg/kg y un mantenimiento a una tasa de 100 a 167 mg/kg/min, y fentanilo dosis de carga de 2 mg/kg con infusión continua de 0.075 mg/kg/min; encontraron que la combinación de ambos fármacos tiene un incremento potencial de tono vagal cardíaco, benéfico para los pacientes sometidos a este tipo de procedimientos.⁴² En procedimientos como cateterismos y otros fuera de quirófano (como resonancias magnéticas y tomografías), en el paciente cardiopata también se han utilizado las infusiones continuas para proporcionar sedación o sedoanalgesia con resultados eficaces y sin efectos adversos, tomando en cuenta la sinergia o aditividad entre ellos y las tasas de infusión de los mismos para lograr una adecuada sedación, ya sea moderada o profunda, con la analgesia necesaria para el tipo de procedimiento; por lo general las combinaciones son de propofol o midazolam con fentanilo o remifentanilo por sus perfiles farmacocinéticos.⁴³

PROCEDIMIENTOS BAJO SEDACIÓN

Actualmente hay un gran número de procedimientos en los cuales se utiliza sedación de moderada a profunda en el paciente pediátrico. El uso de técnicas de sedación con analgesia es necesario para los procedimientos dolorosos. Para los procedimientos fuera de quirófano es muy frecuente la utilización de anestésicos intravenosos, ya sea procedimientos que requieran solamente algún grado de sedación o sedación y analgesia. Cabe señalar que algunos procedimientos son ambulatorios, por lo que se debe tomar en cuenta el perfil farmacocinético de los fármacos por utilizar, para asegurar la pronta recuperación y el alta al domicilio de manera segura.

En procedimientos endoscópicos del tracto gastrointestinal, así como en los estudios diagnósticos y terapéuticos de la vía respiratoria supraglótica o subglótica, se pueden utilizar perfusiones continuas de hipnóticos y opioides.

En estudios gastroendoscópicos sí funciona la utilización de combinaciones de propofol y fentanilo o propofol y remifentanilo para mantener tanto un control de la respuesta dolorosa al procedimiento si se necesitara intubación orotraqueal como un grado de sedación óptima durante el procedimiento. Las dosis utilizadas dependen de la edad del paciente y del tipo de procedimientos; se usan en promedio concentraciones plasmáticas entre 2.8 y 3.7 mg/mL de propofol en combinación con remifentanilo.^{44,45}

En un estudio de revisión de sedación en niños, para procedimientos diagnósticos y de tratamiento se utilizaron esquemas de infusión continua de propofol de 100 a 200 mg/kg/min, de remifentanilo 0.1 mg/kg/min o una combinación de fármacos como fentanilo 1 a 2 mg/kg con propofol 50 a 150 mg/kg/min.⁴⁶

Un reto para el anestesiólogo que se enfrenta a un paciente pediátrico que requiere un procedimiento de vía aérea supraglótica o subglótica, tanto para procedimientos diagnósticos como terapéuticos, es el escenario en el que es necesario mantener la ventilación espontánea. El anestesiólogo debe dar la analgesia suficiente para el estímulo doloroso de moderado a severo que provoca una laringoscopia rígida, o la instrumentación con broncoscopio rígido o flexible, así como la sedación adecuada para que el paciente permita la instrumentación de la vía aérea y el objetivo diagnóstico o terapéutico que requiera, asegurando una adecuada oxigenación sin causar una depresión ventilatoria, pues en algunos casos forma parte de la evaluación. La utilización de

anestesia total intravenosa es una de las mejores técnicas en este tipo de procedimientos, ya que se asegura la captación del fármaco, a diferencia de la técnica inhalatoria. Los diferentes fármacos que se vaya a utilizar dependerán de las características del paciente y de las patologías existentes. Los fármacos más utilizados para este tipo de procedimientos en el paciente pediátrico son el propofol en combinación con opioides y más comúnmente fentanilo o remifentanilo. Las concentraciones requeridas para mantener la ventilación espontánea con la aditividad de ambos (hipnótico y opioide) dependerán de la edad del paciente y de otros factores, como patologías coexistentes que requieran medicamentos que causen alteraciones en la biotransformación de estos fármacos. Algunos esquemas utilizados son infusiones continuas de propofol que empiezan con una dosis de carga de acuerdo con la edad, de entre 1.5 y 2 mg/kg en 3 min seguidos de infusión continua, con dosis hasta de 200 mg/kg/min; esto sirve para mantener una concentración en plasma de 3 a 4 mg/mL dependiendo de la edad y el tiempo de infusión, así como del opioide utilizado. El opioide de elección es el remifentanilo por su perfil farmacocinético, y se puede utilizar en infusiones continuas entre 0.05 y 0.3 mg/kg/min para mantener la ventilación espontánea. Los pacientes menores de tres años de edad requieren las dosis más altas para mantener tanto una adecuada profundidad anestésica como analgesia, conservando la ventilación espontánea, debido a las diferencias farmacocinéticas.⁴⁷⁻⁵⁰

Una consideración especial es el paciente pediátrico con patología oncológica que se somete a diferentes tipos de procedimientos, y en corto tiempo, que requieren sedación, como las punciones lumbares y los tratamientos de radioterapia y quimioterapia. En este tipo de patologías se requiere un especial cuidado por la fisiopatología y los efectos colaterales que a mediano o largo plazo pueden provocar los protocolos de tratamiento de las diferentes patologías oncológicas, ya sea tumores sólidos o enfermedad hematológica.

I. Keidan y col. compararon técnicas de propofol/remifentanilo y propofol solo para procedimientos de aspiración de médula ósea en pacientes oncológicos. Las dosis utilizadas fueron de un bolo de propofol de 3 mg/kg seguido de infusión continua de 300 mg/kg/min; en pacientes con infusión de propofol con remifentanilo se utilizaron las mismas dosis de propofol y remifentanilo: una dosis de 0.15 mg seguida de infusión continua de 0.1 mg/kg/min. Se dieron dosis de 1 mg/kg de propofol cuando fue necesario durante el procedimiento. En el grupo de propofol con remifentanilo se requirió menos de la mitad de bolos que en el grupo de propofol solo (medias de 1.2 ± 0.5 vs. 3 ± 1.2 , respectivamente).⁵¹

Hollman y col. hicieron otro estudio para niños oncológicos de entre 2 y 18 años de edad sometidos a procedimientos de punción lumbar diagnosticados bajo sedación con propofol y fentanilo o con propofol solo; en sus resultados utilizaron menores dosis de propofol en el grupo de propofol con fentanilo que en el grupo de propofol y con sólo pocos efectos adversos.⁵²

En un estudio hecho a 60 pacientes pediátricos sometidos a procedimientos de radiología intervencionista, Erden y col. utilizaron combinaciones de propofol 0.5 mg/kg con fentanilo a 1 mg/kg más ketamina de 0.5 mg/kg, y en un segundo grupo manejado con las mismas dosis de propofol y fentanilo pero sin ketamina no tuvieron incidencia de cambios hemodinámicos ni depresión respiratoria en ningún grupo.⁵³

Hay otros estudios en pacientes oncológicos manejados con anestesia total intravenosa que han mostrado buenos resultados para el paciente.

ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA Y EL PACIENTE NEUROLÓGICO

El papel del anestesiólogo que proporciona atención a un paciente pediátrico con patología neurológica para un procedimiento quirúrgico de cualquier índole (cirugía mayor de cráneo o columna, o de mínima invasión), o bien para algún procedimiento diagnóstico no invasivo (como los estudios de neuroimagen) es proveer un cuidado extenso para la patología neurológica, entendiendo los efectos de los fármacos anestésicos sobre la fisiología cerebral, la cual se encuentra modificada por factores como el crecimiento y el desarrollo y también por la fisiopatología con la que cursa el paciente. De los agentes intravenosos indicados para este tipo de patologías se considera el tiopental como un agente neuroprotector en la práctica clínica. Disminuye el consumo metabólico de O_2 ($CMRO_2$), el flujo sanguíneo cerebral (FSC) de manera dependiente de la dosis y consecuentemente reduce la presión intracraneal (PIC), mientras que al mismo tiempo mantiene la autorregulación y la reactividad cerebrovascular al CO_2 ($RCCO_2$). Los efectos neuroprotectores del tiopental atenúan la isquemia inducida por la liberación de glutamato e inhiben el incremento intracelular de calcio a nivel cortical. Es capaz de reducir la extensión del daño cerebral en la isquemia focal y en el edema cerebral (estudiado en animales).

El propofol también tiene propiedades para ser el agente ideal para el paciente neuroquirúrgico, ya que reduce el FSC y el $CMRO_2$ por vasoconstricción cerebral;

al igual que el tiopental, es dependiente de la dosis. Tiene una rápida redistribución desde el compartimento central y un rápido metabolismo. Puede tener efectos neuroprotectores durante la isquemia y también preserva la autorregulación de la $RCCO_2$.

Los opioides tienen poco o ningún efecto sobre el FSC, el $CMRO_2$ o la PIC; la reactividad al CO_2 y la autorregulación se mantienen intactas. Pueden indirectamente disminuir el FSC por el bloqueo de la liberación de catecolaminas en pacientes que cursen con dolor, por ejemplo en la laringoscopia directa en pacientes con incremento de la PIC o patología cerebrovascular.⁵⁴

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES Y MIOPATÍAS

Una de las indicaciones absolutas para utilizar la anestesia total intravenosa es en el caso de pacientes susceptibles a desarrollar hipertermia maligna, ya sea de origen hereditario (historia familiar) o patologías con alto riesgo de desarrollarla, como las patologías neuromusculares, de las cuales existen más de 200 tipos conocidos. Algunas de las enfermedades neuromusculares con implicaciones anestésicas importantes son las distrofias musculares (de Duchenne, de Becker y de Emery–Dreifuss, entre otras), las miopatías y la parálisis cerebral.

La hipertermia maligna (HM) tiene una prevalencia de 1:15 000 a 1:50 000 en la población en general y de 1:15 000 en niños. Es un desorden farmacogenético de la homeostasis de calcio musculosquelético. Los fármacos anestésicos que desencadenan la HM son los agentes inhalatorios (halotano, isoflurano, enflurano y metoxiflurano; el desflurano y el sevoflurano son agentes débiles para desencadenar la HM, aunque ambos precipitan las reacciones de HM) y la succinilcolina. Sólo dos patologías han sido ligadas directamente a la HM: la enfermedad de origen central (CCD) y el síndrome de King–Denborough, una rara enfermedad muscular diagnosticada en la infancia temprana con debilidad y deformidades musculosqueléticas.

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad recesiva ligada al X, con carencia de distrofina en el músculo (3% del contenido normal); ésta es una proteína esencial en el citoesqueleto del músculo que refuerza la elasticidad interna del miocito durante el estiramiento lateral, involucrada también en los signos de transducción. El origen del incremento de calcio es poco claro, pero podría deberse a la mayor permeabili-

dad de los canales de calcio en el sarcolema o a la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. Como resultado del daño y la regeneración muscular hay aumento de la regulación de los receptores de acetilcolina, como en un estado de denervación crónica. La succinilcolina y los anestésicos inhalados contraen los músculos o incrementan el calcio intracelular (o ambos), además de que ocasionan daño alrededor de la frágil membrana muscular (en orden: halotano, sevoflurano, isoflurano) con una liberación de potasio intracelular, mioglobina, alcanzando la CK valores de 10 000 U/L. La distrofina está también presente en el corazón y el cerebro, lo que puede ocasionar cardiomiopatía y enfermedad pulmonar restrictiva.

Así como en la distrofia muscular de Duchenne, otras distrofias musculares y miopatías presentan daño a nivel miocárdico y pulmonar, por lo que el manejo anestésico se dirige de acuerdo con la severidad de la enfermedad.

Aunque en los niños con distrofias musculares no se considera la asociación con hipertermia maligna, la administración de anestésicos inhalados, succinilcolina o ambos puede causar liberación masiva de potasio, mioglobina, CK y enzimas lisosomales.

Por el riesgo potencial de rhabdomiólisis al utilizar anestésicos inhalatorios, sobre todo en la primera década de la vida, se recomienda la utilización de anestesia total intravenosa, tomando en consideración que los niños con distrofias musculares tienen un alto riesgo de desórdenes ventilatorios durante el sueño y desaturaciones nocturnas. La sobrerregulación de los receptores de endorfinas puede incrementar la sensibilidad a los opioides, por lo que se recomienda titular las dosis de acuerdo con la severidad del estímulo quirúrgico o utilizar un opioide de acción ultracorta (como el remifentanilo) para minimizar los riesgos y las complicaciones respiratorias en el posoperatorio.⁵⁵

Los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes deben utilizarse con cautela de acuerdo con las necesidades quirúrgicas y las condiciones del paciente, ya que los niños con distrofias musculares pueden ser más sensibles a ellos por la pérdida de masa muscular o por la sobrerregulación de receptores extraunionales de acetilcolina.⁵⁶

La cirugía de columna, comúnmente instrumentada por modificación patológica de las curvaturas (como la escoliosis), es la más común en pacientes con distrofias musculares y con escoliosis idiopática. Este tipo de cirugía puede requerir monitoreo neurofisiológico usando potenciales evocados motores transcraneales que pueden cambiar con el manejo anestésico; presenta mayores cambios al utilizar anestésicos inhalatorios, pues

deprimen considerablemente la amplitud de los potenciales evocados motores dependientes de la dosis. En un estudio de casos en pacientes de 13 a 19 años con xifoescoliosis, Mahmoud y col. monitorearon los potenciales evocados motores transcraneales utilizando como técnica la anestesia total intravenosa con propofol, remifentanilo y dexmedetomidina, y corroboraron que se tienen menos cambios con la anestesia total intravenosa. Otro estudio de monitoreo neurofisiológico de potenciales evocados somatomotores (PEM) y somatosensitivos (PES) fue realizado por Monsalves y col.; en él compararon las variables de amplitud y latencia para los PEM y PES bajo dos técnicas anestésicas: la anestesia total intravenosa con propofol y remifentanilo vs. la anestesia con halogenado (desflurano) y remifentanilo. Se efectuó en seis adolescentes de entre 14 y 18 años de edad sometidos a cirugía correctiva de escoliosis; en el grupo de pacientes en quienes se usó la anestesia total intravenosa el resultado fue que esta técnica maximiza la obtención de PEM adecuados en relación al uso de halogenados–remifentanilo.^{57,58}

En un estudio en adolescentes de 12 a 18 años de edad para instrumentación posterior de columna por escoliosis idiopática, Engelhardt y col. utilizaron la técnica de anestesia total intravenosa con propofol y remifentanilo utilizando 4 mg/kg de propofol como dosis de carga y un mantenimiento de 100 a 150 mg/kg/min, junto con remifentanilo a infusión continua comenzando con 0.3 mg/kg/min y ajustando la titulación para el mantenimiento de acuerdo con la respuesta hemodinámica.⁵⁹

CONCLUSIONES

Hay algunos estudios en pacientes pediátricos que dan la pauta para la utilización de la anestesia total intravenosa en pediatría; sin embargo, son necesarios más estudios con las diferentes combinaciones y en las tan diversas patologías como en el caso del paciente adulto, así como con los diferentes modelos para el manejo de todos los grupos etarios con sistemas de TCI.

REFERENCIAS

1. **Mani V, Morton NS:** Overview of total intravenous anesthesia in children. *Pediatr Anesth* 2010;20:211–222.
2. **Aguila MC:** Anestesia total intravenosa (TIVA) basada en propofol–remifentanil para neurocirugía electiva en adultos. *Rev Chil Anest* 2008;37:100–112.
3. **Davis PJ, Bosenberg A:** Pharmacology of pediatric anesthesia. En: Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK (eds.): *Smith's anesthesia for infants and children*. Filadelfia, Elsevier Mosby, 2011:179–261.
4. **Kearns G, Abdel–Rahman S:** Drug therapy: developmental pharmacology–drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349(12):1157–1167.
5. **Alarcón J, McNamara PJ:** Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:667–686.
6. **Bouzom F, Walther B:** Pharmacokinetic predictions in children by using the physiologically based pharmacokinetic modelling. *Fundament Clin Pharmacol* 2008;22:579–587.
7. **Bartelink IH, Rademaker CMA:** Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(11):1077–1097.
8. **Edgington AN:** Knowledge–driven approaches for the guidance of first in children dosing. *Pediatr Anesth* 2011;21:206–213.
9. **Martínez Salas J, Rubio Elorza LM:** Líquidos y electrolitos en el paciente pediátrico. En: Borrego Ramírez J, Constan Franco A, Restrepo Cuartas J (eds.): *Manual de líquidos y electrolitos*. Medellín, Corporación para Investigaciones Biológicas, 2006:236–301.
10. **Brislin RP, Rose JB:** Pediatric acute pain management. *Anesthesiol Clin N Am* 2005;23:789–814.
11. **Davis PJ, Bosenberg A:** Pharmacology of pediatric anesthesia. En: Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK (eds.): *Smith's anesthesia for infants and children*. Filadelfia, Elsevier Mosby, 2011:179–261.
12. **Alarcón J, McNamara PJ:** Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. Part I. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(12):959–998.
13. **Björkman S:** Prediction of cytochrome P450–mediated hepatic drug clearance in neonates, infants and children: how accurate are available scaling methods? *Clin Pharmacokinet* 2006;45(1):1–11.
14. **Alarcón J, McNamara PJ:** Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. Part II. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1077–1094.
15. **Allegaert K, Rochette A, Veyckemans F:** Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. *Pediatr Anesth* 2011;21:266–273.
16. **Neville KA, Becker ML, Goldman JL:** Developmental pharmacogenomics. *Pediatr Anesth* 2011;21:255–265.
17. **Szabó EZ, Luginbuehl I, Bissonnette B:** Impact of anesthetic agents on cerebrovascular physiology in children. *Pediatr Anesth* 2009;19:108–118.
18. **Bissonnette B:** Cerebral protection. *Pediatr Anesth* 2004;14:403–406.
19. **Sanders RD, Ma D, Brooks P, Maze M:** Balancing paediatric anaesthesia: preclinical insights into analgesia, hypnosis, neuroprotection, and neurotoxicity. *Br J Anaesth* 2008;101:597–609.
20. **Brislin RP, Do T, Rose JB:** Pediatric acute pain management. *Anesthesiol Clin N Am* 2005;23:789–814.

21. **Haobo MA, Lovich RA:** Quantitative analysis of continuous intravenous infusions in pediatric anesthesia: safety implications of dead volume, flow rates, and fluid delivery. *Pediatr Anesth* 2011;21:78–86.
22. **Kemper Elles M, Merkus M, Wierenga PC:** Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Pediatr Anesth* 2011;21:183–189.
23. **Edginton AN, Schmitt W, Willmann S:** Development and evaluation of a generic physiologically-based pharmacokinetic model for children. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1013–1034.
24. **Anderson BJ, Holford NHG:** Tips and traps analyzing pediatric PK data. *Pediatr Anesth* 2011;21:222–237.
25. **Anderson BJ:** Pediatric models for adult target-controlled infusion pumps. *Pediatr Anesth* 2010;20:223–232.
26. **Lerman J:** TIVA, TCI, and pediatrics: where are we and where are we going? *Pediatr Anesth* 2010;20:273–278.
27. **Jablonka DH, Davis PJ:** Opioids in pediatric anesthesia. *Anesthesiol Clin N Am* 2005;23:621–634.
28. **Rothstein P:** Remifentanyl for neonates and infant: piano, piano con calma. *Anesth Analg* 2001;93:1370–1372.
29. **Ross AK, Davis PJ, Dear G:** Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001;93:1393–1401.
30. **Davis PJ, Cladis FP:** The use of ultra-short-acting opioids in paediatric anaesthesia. The role of remifentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:787–796.
31. **Lundeberg S, Roelofse J:** Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. *Pediatr Anesth* 2011;21:274–279.
32. **Grape S, Schug S:** Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs* 2000;1:57–72.
33. **Anderson BJ:** A maturation model for midazolam clearance. *Pediatr Anesth* 2011;21:302–308.
34. **Allegaert K, Peeters MY:** Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. *Br J Anaesth* 2007;99:864–870.
35. **Constant I, Rigouzzo A:** Which model for propofol TCI in children. *Pediatr Anesth* 2010;20:233–239.
36. **Mani V, Morton N:** Overview of total intravenous anesthesia in children. *Pediatr Anesth* 2010;20:211–221.
37. **Absalom A, Amutike D, Lal A:** Accuracy of the “Paedfusor” in children undergoing cardiac surgery or catheterization. *Br J Anaesth* 2003;91:507–513.
38. **Wong GL, Morton NS:** Total intravenous anesthesia (TIVA) in pediatric cardiac anesthesia. *Pediatr Anesth* 2011; 21:560–566.
39. **Bell G, Dickson U:** Remifentanyl vs. fentanyl/morphine for pain and stress control during pediatric cardiac surgery. *Pediatr Anesth* 2004;14:856–860.
40. **Sam WJ, Hammer GB:** Population pharmacokinetics of remifentanyl in infants and children undergoing cardiac surgery. *BMC Anesthesiol* 2009;9:5.
41. **Rivenes SM:** Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl–midazolam in children with congenital heart disease. An echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. *Anesthesiology* 2001;94:223–229.
42. **Fujii K, Iranami H, Nakamura Y:** Fentanyl added to propofol anesthesia elongates sinus node recovery time in pediatric patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Anesth Analg* 2009;108:456–460.
43. **Díaz L, Jones L:** Sedating the child with congenital heart disease. *Anesthesiol Clin* 2009;27:301–319.
44. **Drover D, Litalien C:** Determination of the pharmacodynamic interaction of propofol and remifentanyl during esophagogastroduodenoscopy in children. *Anesthesiology* 2004; 100:1382–1386.
45. **Lightdale J, Valim C, Newburg A:** Efficiency of propofol versus midazolam and fentanyl sedation at a pediatric teaching hospital: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:1067–1075.
46. **Cravero JP, Blike GT:** Review of pediatric sedation. *Anesth Analg* 2004;99:1355–1364.
47. **Malherbe S, Whyte S, Singh P:** Total intravenous anesthesia and spontaneous respiration for airway endoscopy in children—a prospective evaluation. *Pediatr Anesth* 2010;20:434–438.
48. **Ansermino JM, Brooks P:** Spontaneous ventilation with remifentanyl in children. *Pediatr Anesth* 2005;15:115–121.
49. **Ansermino JM, Magruder W, Dosani M:** Spontaneous respiration during intravenous anesthesia in children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:383–387.
50. **Dosani MAM, McCormack J, Reimer E:** Slower administration of propofol preserves adequate respiration in children. *Pediatr Anesth* 2010;20:1001–1008.
51. **Keidan I, Berkenstadt H, Sidi A:** Propofol/remifentanyl versus propofol alone for bone marrow aspiration in paediatric haemato-oncological patients. *Pediatr Anesth* 2001;11: 297–301.
52. **Hollman G, Schultz M, Eickhoff J:** Propofol–fentanyl versus propofol alone for lumbar puncture sedation in children with acute hematologic malignancies: propofol dosing and adverse events. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:616–622.
53. **Erden A, Pamuk G, Akinci SB:** Comparison of propofol–fentanyl with propofol–fentanyl–ketamine combination in pediatric patients undergoing interventional radiology procedures. *Pediatr Anesth* 2009;19:500–506.
54. **Szabó EZ, Luginbuehl I, Bissonnette B:** Impact of anesthetic agents on cerebrovascular physiology in children. *Pediatr Anesth* 2009;19:108–118.
55. **Sinclair J, Reed PW:** Risk factors for perioperative adverse events in children with myotonic dystrophy. *Pediatr Anesth* 2009;19:740–747.
56. **Lerman J:** Perioperative management of the paediatric patient with coexisting neuromuscular disease. *Br J Anaesth* 2011;107(S1):i79–i89.
57. **Mahmoud M, Sadhasivam S, Sestokas AK:** Loss of transcranial electric motor evoked potentials during pediatric spine surgery with dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2007; 106:393–396.
58. **Monsalves S, Vargas J, Campos M:** Anestesia total intravenosa con propofol y remifentanyl versus halogenados y remifentanyl. Impacto en la obtención de potenciales evocados motores y somatosensoriales en cirugía de escoliosis. *Rev Chil Anest* 2009;38:187–190.
59. **Engelhardt T, Zaarour C, Naser B:** Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanyl-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2008;107:1170–1175.

Fármacos anestésicos intravenosos en el paciente senil, un “viejo” problema

Juan Heberto Muñoz Cuevas, Lorenzo García

INTRODUCCIÓN

Debido a la constante evolución de los recursos biotecnológicos de la medicina perioperatoria actual y a la mejora continua en la atención a la salud, en el mundo moderno globalizado, orientado a una mejor calidad de vida y aunado a las políticas de salud en todos los países, se ha producido un incremento progresivo del grupo de las personas de 60 años de edad o más que día a día son atendidas por los servicios médicos y quirúrgicos en todo el mundo, en comparación con otros grupos de edad.

En México, según los dos últimos censos (2000 y 2010), se muestra que la transformación en la estructura por edad es muy importante, porque el país transita por una etapa en la que el volumen de la población en edades laborales alcanza su mayor peso relativo en relación a la población en edades dependientes.

En el año 2000 se contaban 103.3 millones de habitantes, de los cuales 8.4 millones eran personas de 60 años de edad o más (cerca de 5% del total de habitantes), y en este rubro el porcentaje que más ha aumentado es el de los mayores de 80 años.

En el año 2010 existía un total de 112 700 294 habitantes; la estructura por edad de la pirámide de población se ha transformado y evidencia cambios demográficos a través del tiempo, ya que se ensancha en el centro y se reduce en la base, lo que se traduce como que la proporción de niños ha disminuido y la de adultos ha aumentado; por ello la población menor de 15 años de edad representa 29.3% del total, mientras que la que se encuentra en edad laboral (de 15 a 64 años) representa 64.4% y la población de edad avanzada representa 6.3%

de los habitantes del país. En contraste con el año 2000, las cifras por grupos de edad son: 34.1, 60.9 y 5% respectivamente. Tomando en consideración la distribución de grupos poblacionales de edad avanzada, los de entre 50 y 59 años representan 91.1%; los del grupo de 60 a 69 años, 89.9%, y en los mayores de 70 años hay 83.8 hombres por cada 100 mujeres.

Concluyendo, día a día el paciente senil forma parte de un grupo que requiere mayor demanda de atención médica, por lo que su presencia en el ámbito de la medicina perioperatoria tiende a aumentar en los servicios médico-quirúrgicos y de cirugía electiva y de urgencias, estudios de gabinete y procedimientos terapéuticos, etc., donde en muchas ocasiones se requiere el apoyo de médicos anesthesiólogos.¹

En anestesiología es fundamental comprender que la administración intravenosa de fármacos al paciente anciano implica que el médico debe estar familiarizado con la fisiopatología de ese grupo de pacientes, ya que en el enfoque de la medicina perioperatoria habrá que considerar al grupo desde su entorno socioeconómico, familiar, laboral, personal, estado físico, polifarmacia, tipo de procedimiento, tipo de hospital, tipo de cirugía, requerimientos posoperatorios, recuperación, limitación del daño, eventos adversos, complicaciones, etc., de tal manera que, además de todos estos factores, también se deberá tomar en cuenta la tendencia a preservar la homeostasia en un organismo que tiene cambios anatómicos y fisiológicos aunados a la comorbilidad por patologías agudas o crónicas, asociadas a la polifarmacia e interacciones farmacológicas, que pueden modificar la respuesta clínica deseada, modificando los rangos de las ventanas terapéuticas de los agentes anestésicos intravenosos, con el objeto de minimizar los efectos de so-

breodosis con evidentes cambios hemodinámicos que pudieran poner en riesgo la vida, así como la incidencia de eventos adversos. Por otra parte, la infradosificación puede generar efectos perioperatorios indeseables, tales como respuesta intensa al dolor, despertar transoperatorio, estrés postraumático, parálisis residual posoperatoria y disfunción cognoscitiva.

Históricamente, y como una manera amable de referirse a la vejez, se habla de “la tercera edad”, término que se ha adoptado para dar la idea de una edad avanzada, pero que toma en consideración la funcionalidad y la autonomía que permiten que el individuo lleve una vida independiente y con satisfacciones a pesar de los padecimientos propios de este grupo etario.

Por definición, envejecimiento es un “proceso continuo, heterogéneo, universal e irreversible que determina una pérdida progresiva de la capacidad de adaptación”; se debe analizar, considerar y comprender que con el paso del tiempo en los sistemas y aparatos que componen el organismo se producirán una serie de modificaciones que afectarán tanto la estructura como la función corporal, anatómica, fisiológica y psicológica del adulto mayor.²

El médico anestesiólogo debe saber distinguir entre envejecimiento fisiológico y enfermedades relacionadas con el envejecimiento, para comprender algunas de las teorías que pretenden dar una explicación de este proceso.

A medida que envejecemos ocurren dos fenómenos paralelos: la declinación fisiológica normal y el aumento en la incidencia de algunos padecimientos, comorbilidad.

Aunque los dos procesos se influyen mutuamente, existe una declinación fisiológica que es independiente del desarrollo de la enfermedad.

Existen padecimientos que son mucho más frecuentes en el adulto mayor; a pesar de que antes se pensaba que eran exclusivos del proceso de envejecimiento, en la actualidad se sabe que son verdaderas patologías (las demencias y osteoporosis, entre otros). Algunas de estas entidades pueden prevenirse o tratarse y manejarse de tal manera que no determinen discapacidad o incapacidad en forma temprana.³

El conocimiento y la comprensión de los cambios fisiológicos relacionados con la edad permitirán diferenciar entre las características del proceso mismo de envejecimiento y las de la sintomatología específica de enfermedades como la demencia (que no son consecuencia de ésta, la que debe investigarse como cualquier otra enfermedad), y a la vez ajustar el tratamiento y la dosificación más adecuada según sea el caso, con lo que el anestesiólogo debe racionalizar el ajuste de la titula-

ción de agentes anestésicos perioperatorios intravenosos en los diferentes escenarios clínicos.⁴ En la medicina basada en evidencia existen numerosas hipótesis que pretenden definir el porqué del envejecimiento del individuo, y que conforme avanza el conocimiento se han ido modificando gracias al progreso que permitirá el planteamiento de las hipótesis y explicaciones parciales del origen y desarrollo del proceso de envejecimiento. Entre ellas están:

1. Teoría inmunitaria.
2. Teoría del límite mitótico.
3. Teoría de los telómeros y la telomerasa.
4. Teoría de la programación genética del envejecimiento.
5. Teoría del error catastrófico.
6. Teoría de la membrana.
7. Teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo.
8. Teoría de la muerte celular apoptótica.
9. Teoría mitocondrial del envejecimiento celular.

Es importante resaltar que ninguna de estas teorías es contundente; sin embargo, en conjunto pueden orientar acerca de la forma integradora de los mecanismos que llevan al deterioro celular y por consiguiente al envejecimiento.⁵

Resumiendo, para entender los cambios que ocurren en el individuo que envejece es necesario analizar tres condiciones básicas:

1. Tendencia a la atrofia:

- a. Disminución del peso y volumen de los órganos.
- b. Disminución del contenido hídrico.
- c. Aumento de tejido conectivo.
- d. Reducción de la vascularización capilar.
- e. Disminución de la eficacia funcional.

2. Alteración celular:

- a. Un descenso del número de células, que en el caso de algunos sistemas, como el nervioso, se considera que puede producirse en un rango de pérdida de unas 100 000 neuronas por día en promedio.
- b. Un aumento del tamaño celular. La pérdida de elementos celulares provoca un intento de contrarrestar la carencia mediante el crecimiento de las células restantes. Por otro lado, las células hipertrofiadas suelen presentar una distribución menos regular dentro del tejido.

3. Alteración tisular:

- a. Los tejidos que pierden células no recambiables suplen la pérdida incrementando el tejido de relleno; el tejido conectivo ocupa espacios que ahora son no funcionales.

Los cambios fisiopatológicos y anatómicos de la mayoría de los aparatos y sistemas involucran desde la función cerebral, cardiovascular, respiratoria, renal y hepática, donde ejercen su efecto la mayoría de los fármacos y que se ven modificados según la variabilidad interindividual e intraindividual de cada paciente y el escenario clínico de que se trate. Por tal razón se debe comprender y razonar que estos cambios producirán diversos tipos de respuesta farmacodinámica y posibilidad de efectos colaterales.

Es por esto que un conocimiento de los mecanismos de respuesta que condicionan la administración de fármacos anestésicos en la vejez es necesario para conocer su implicación en relación a los cambios de los principales aparatos, sistemas y órganos.⁶

CAMBIOS ANATÓMICOS Y FISIOLÓGICOS EN EL PACIENTE SENIL

Sistema nervioso

Cambios morfológicos

El encéfalo se mantiene estable hasta los 50 años de edad (aunque el inicio de la pérdida de peso y volumen comienza a los 30 años), para ir disminuyendo su volumen a razón de 2% por década. En el proceso se ven implicadas tanto la sustancia gris como la blanca, aunque la sustancia gris se pierde antes que la blanca.

- Adelgazamiento de las circunvoluciones cerebrales, en particular las frontales y las parietales. Con la edad hay una tendencia a la atrofia cortical y a la dilatación ventricular. Los surcos corticales se ensanchan.
- Reducción neta del flujo sanguíneo cerebral.
- Acumulación de proteínas anormales en los cúmulos y placas.
- Acumulación intracelular del pigmento lipofusina, que se produce en vacuolas de almacenamiento y que cuantitativamente está relacionada con la edad.
- Diversas lesiones anatómicas guardan una alta correlación con la demencia senil, pese a la edad de inicio. Las más comunes son las placas seniles y los cúmulos neurofibrilares.
- Las alteraciones dendríticas son de interés rele-

vante. El hipocampo desempeña un papel crucial en la formación y el mantenimiento de la memoria, y de la densidad dendrítica y de las espinas dendríticas depende la entrada de información a las neuronas. En el encéfalo senil (y de dementes) se puede observar pérdida progresiva del entramado dendrítico de las neuronas piramidales.

- Velocidad de conducción nerviosa menor: entre los 50 y los 80 años de edad desciende 15%.

Órganos de los sentidos

Visión

- Pérdida de elasticidad del músculo orbital; provoca disminución de la movilidad ocular, inversión o eversión del borde del párpado inferior.
- Degeneración del músculo elevador y pérdida de grasa orbital, que origina un exoftalmos o hundimiento de los ojos de la órbita.
- Agudeza visual disminuida.
- Descenso de la capacidad de acomodación. A medida que la persona envejece, los ejes del cristalino se modifican. El continuado crecimiento del cristalino hace que se ensanche hacia adelante reduciendo la cámara anterior del ojo, provoca un cambio que puede hacer aparecer una cierta miopía o astigmatismo.
- Aparición del arco senil, un depósito de lípidos que forma un círculo blanco a nivel del borde externo del iris.

Oído

Más de 33% de las personas mayores de 75 años de edad experimentan pérdida auditiva. El umbral medio para los tonos puros aumenta con la edad para todas las frecuencias y en ambos sexos. La correlación anatómica es la degeneración del órgano de Corti en el extremo basal de la cóclea.

Gusto y olfato

Hay una pequeña disminución en el número de papilas gustativas y atrofia, se pierde la capacidad de detección de los sabores, más de los salados que de los dulces. También hay una reducción en la capacidad de identificación olfatoria, aunque no varía la innervación.

Tacto

Reducción en la agudeza del sentido del tacto. En el curso del envejecimiento se producen pérdidas selectivas

de sensibilidad vibratoria, discriminación de dos puntos y reconocimiento táctil, mientras que la sensibilidad posicional, el tacto ligero y la presión son normales.

- Aumento de la presión arterial, mayor en la sistólica.
- Aumento de la velocidad de la onda de pulso.

Sistema cardiovascular

Cambios morfológicos

a. Cambios anatómicos cardíacos:

- Hipertrofia miocárdica por depósito de amiloide, grasa y lipofuscina.
- Áreas de fibrosis y aumento del contenido de colágeno endocárdico.
- Reducción del número de fibras miocárdicas (35%) e hipertrofia de las residuales.
- Engrosamiento y rigidez de válvulas cardíacas.
- Disminución del número de células del sistema de conducción, hasta 90% a 90 años de edad.

b. Cambios anatómicos vasculares:

- Las paredes arteriales se hacen más rígidas por depósito de amiloide y calcio.
- Incremento de la relación colágeno/elastina de aorta y grandes vasos, incremento de pulso sin alteración diastólica.
- Coronarias: alteración del flujo laminar y depósito de lípidos.
- Disminución de la elasticidad de las fibras colágenas.
- Membrana basal endotelial engrosada y frágil.

Cambios funcionales

- Disminución del gasto cardíaco (1% por año) en respuesta al estrés o al ejercicio.
- El gasto cardíaco disminuye con la edad: a los 70 años es 25% menor que a los 20.
- Disminución de la frecuencia cardíaca en respuesta al estrés o ejercicio. La menor capacidad de respuesta del sistema simpático explica la reacción alterada del corazón al ejercicio.
- Disminución del flujo sanguíneo coronario.
- Aumenta la duración de la contracción ventricular con la edad.
- El tono vasomotor disminuye.
- Menor respuesta a la estimulación β -adrenérgica.
- Aumento de la resistencia periférica (1% por año). Disminución de la cantidad de elastina y de músculo liso en las paredes arteriales; las paredes se hacen más rígidas.

Sangre y sistema inmunitario

Prácticamente no hay cambios en la sangre y sus componentes con la edad. A pesar del descenso en la masa celular activa del organismo, el volumen sanguíneo no disminuye. Aunque la anemia en los ancianos es frecuente, no parece ser consecuencia del envejecimiento normal sino más bien de una respuesta al estrés, que con muy poca probabilidad originaría un problema hematológico en el joven.

Los cambios inmunitarios son diversos y se pueden encontrar simultáneamente incremento y decremento de las funciones. En los neutrófilos de ancianos y jóvenes la secreción enzimática basal es la misma, pero tras la exposición a agentes estimulantes, la velocidad y la cantidad total de enzimas liberadas están claramente reducidas en el anciano.

- Células dendríticas: retardo en la capacidad de presentación del Ag.
- *Natural killer*: puede haber aumento o disminución en el número; puede o no aumentar la actividad.
- Complemento: presentan bajos niveles séricos, pero el cambio real es ante las infecciones bacterianas, que aumentan dramáticamente en jóvenes y no en viejos.
- Involución del timo: la vejez prematura del tejido se relaciona con las funciones del L-T. Clínicamente los viejos presentan timectomía (con pérdida de las principales moléculas de maduración a partir de los 60 años de edad).
- Linfocitos T: disminuye la respuesta de los L-T auxiliares, hay menor respuesta mitógena del LT y disminución de las respuestas a los factores de crecimiento. Hipoactividad del L-T4 ante la estimulación de receptores específicos, reducción de L-T4 y L-T8 con alteraciones en el porcentaje, disminución de las moléculas superficiales (CD28). Bioquímicamente hay lesiones en las diferentes vías moleculares para la función; así, hay interrupción en la cascada para diferenciación celular.
- Linfocitos B: con la edad se dañan, tanto en cantidad (disminución) como en calidad. IgM es la primera en disminuir, la IgA y la IgG aumentan, secundario a Ag intrínsecos, y hay disminución de L-T que no estimula a L-B.

- Citocinas: hay un aumento en las citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) y disminución de las proteínas antiinflamatorias (IL-8, IL-10).
- PCR: aumenta e induce las citocinas inflamatorias.
- Inmunización activa: la estimulación del sistema inmunitario disminuye con la edad por todas las alteraciones inmunitarias.

La determinación de los efectos de la edad sobre la función inmunitaria es difícil de precisar debido a que existen demasiados factores individuales y externos, aparte de la edad, que son muy influyentes, como la nutrición, la contaminación ambiental, las enfermedades previas, las influencias de los sistemas endocrino y nervioso, etc.

Sistema respiratorio

Cambios morfológicos

Se deben considerar los cambios relacionados propiamente con la edad y los cambios semejantes pero que son del medio ambiente, en este último caso por la alta incidencia de tabaquismo y otras enfermedades que modifican la anatomía y funcionalidad.

- Disminución en la movilidad de las costillas y contracción parcial de los músculos respiratorios debido a la cifosis progresiva, la osteoporosis y el colapso vertebral, junto con la calcificación de los cartílagos costales.
- Se reduce la adaptabilidad de la pared torácica y el pulmón se vuelve más rígido.
- Reducción en el número de alveolos; los restantes son mayores con espesas fibras elásticas. Existe una atrofia de las paredes alveolares.

Cambios funcionales (patrón restrictivo)

- Reducción de la capacidad vital forzada (FVC).
- Reducción del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV 1).
- Relación FEV 1/FVC, alterada.
- Reducción del factor de transferencia (TL co).
- Reducción del coeficiente de transferencia (K co).
- pH normal o bajo.
- La elevación de las costillas y el adelgazamiento del diafragma dan lugar a un aumento de 50% de la capacidad residual funcional entre los 30 y los 90 años de edad.

- El volumen residual, medida del equilibrio de las fuerzas elásticas del pulmón, aumenta 100%. No cambia la capacidad pulmonar total.
- Desciende entre 10 y 15% la presión parcial de oxígeno.
- Consumo de oxígeno: la cantidad máxima de oxígeno en condiciones de estrés se reduce en 50% hacia los 80 años de edad, justificándose no por falta de ventilación alveolar sino por fracaso de la perfusión, retraso en la difusión de oxígeno y deterioro en la utilización por parte de los tejidos estresados.
- La reducción de la fuerza de los músculos espiratorios disminuye la efectividad propulsiva de la tos, que junto a la disminución de la actividad ciliar en el revestimiento bronquial y el aumento del espacio muerto puede dar complicaciones mecánicas e infecciosas, ya que se retienen secreciones en tráquea y bronquios.

Sistema renal

Cambios morfológicos

Desde el nacimiento cada riñón contiene un millón de nefronas, que aumentan de tamaño, pero no en número, hasta llegar al estado adulto. Durante la maduración se pierden algunas, pero después la pérdida se acelera de tal forma que entre los 25 y los 85 años de edad el número desciende de 30 a 40%. La pérdida de masa renal no es uniforme, siendo mayor en la corteza que en la médula. Las nefronas restantes se hipertrofian, aunque a pesar de ello el peso del riñón disminuye.

Cambios funcionales

También la función renal se ve alterada (disminuida):

- La tasa de filtración glomerular desciende 40% desde los 20 hasta los 90 años de edad.
- El flujo plasmático renal disminuye en 53%, variando de 600 a 300 mL/min.
- La reabsorción de glucosa máxima desciende en 43% (puede aparecer glucosuria).
- La secreción máxima de paraaminohipurato desciende en 47.6%.
- Menor capacidad para reabsorber el Na.
- Aumento del nitrógeno ureico en plasma, menor capacidad de excreción.
- Disminución moderada en la capacidad de concentración de la orina.

- Respuesta a las sobrecargas ácidas o básicas retrasadas y prolongadas.

Sistema gastrointestinal

Cambios morfológicos

- Boca: disminución de la producción de saliva. Erosión de dentina y esmalte.
- Retracción de la encía y reducción de la densidad ósea en el surco alveolar.
- Esófago: descenso en el número de fibras musculares (también a nivel de la faringe) tanto lisas como esqueléticas; las restantes experimentan hipertrofia.
- Estómago: atrofia de la mucosa gástrica, probablemente por aceleración de la muerte celular y enlentecimiento en la renovación celular.
- Intestino grueso: aumento de tejido conectivo, una cierta atrofia mucosa, hipertrofia de la muscular mucosa. La diverticulosis del colon sigmoidees está presente al menos en un tercio de los individuos mayores de 60 años de edad y en dos tercios de los mayores de 80 años. En la diverticulosis existe un aumento de elastina en las tenias, con un aumento del grosor de la tenia y del músculo liso circular. Estos cambios pueden conducir a un acortamiento del colon y a presiones intraluminales mayores.
- Hígado: descenso del tamaño hepático.
- Páncreas: no hay descenso significativo en el peso del páncreas (95 g); sin embargo, la pérdida de tejido funcional puede quedar enmascarada por un aumento de tejido graso.

Cambios funcionales

Motilidad

En personas muy ancianas se han detectado reducciones en la amplitud de las contracciones esofágicas, más por debilidad en la contracción del músculo liso que por pérdida de control nervioso sobre el mismo. Hay función del esfínter esofágico inferior disminuida, así como pirosis posprandial y hernia de hiato. Hay pocas modificaciones descritas en la motilidad gástrica e intestinal, existiendo una disminución del tono muscular intestinal.

La incontinencia fecal aumenta con la edad debido a una disminución del tono del esfínter y a las heces semi-líquidas.

Secreción gástrica

1. Ácido gástrico: la secreción desciende intensamente entre los 40 y los 60 años de edad hasta 20% de sus valores iniciales, después se estabiliza.
2. La pepsina desciende bruscamente entre los 50 y los 60 años.

Absorción

La función más importante del sistema gastrointestinal se mantiene para todos los nutrientes:

- Proteínas: posibles defectos en la absorción de aminoácidos.
- Glúcidos: posible disminución en la velocidad de absorción.
- Grasas: no hay diferencias significativas en la absorción de lípidos.

Función hepática

Las enzimas hepáticas de los ancianos pueden ser menos inducibles que las de individuos más jóvenes. La consecuencia más importante respecto al deterioro de la función enzimática hepática es la propensión a contribuir a reacciones farmacológicas adversas en enfermos ancianos, debido a un metabolismo de fármacos enlentecido.

Función vesicular biliar

Los mecanismos de estabilización y absorción de colesterol se vuelven menos eficientes y aparece la litiasis biliar en 10% de los hombres y 20% de las mujeres de entre 55 y 65 años de edad, llegando a 40% a los 80 años. Aumenta la frecuencia de colelitiasis.

SISTEMA MUSCULOSQUELÉTICO

Articulaciones

Cambios macroscópicos a nivel del cartílago articular

Cambia la proporción de sus componentes, aumentando la rigidez del colágeno. Así, se observa:

1. Fibrosis local periférica.
2. Pérdida de elasticidad.
3. Artrosis en 80% de los mayores de 55 años de edad, en quienes se pueden apreciar cambios radiológicos debido a:

- a. Desciende el riego sanguíneo del hueso subcondral.
 - Menor remodelación ósea.
 - Cambios en la geometría de la articulación.
 - Cambios en la distribución de las fuerzas en la articulación.
- b. Microfracturas en el hueso subcondral.

Articulaciones vertebrales

Sufren una serie de cambios a nivel del disco intervertebral que van a causar una serie de transformaciones físicas:

- Aumento de la densidad por pérdida de agua, se vuelve más duro, consistente y delgado. Estos cambios determinan:
 - Disminuye la estatura: una cuarta parte de la longitud de la columna vertebral es discal.
 - Disminuye la flexibilidad del raquis.
- La atrofia de los discos, junto con la artrosis a nivel articular en las vértebras, produce el desplazamiento de las apófisis espinosas hacia arriba, dando una línea media espinal más huesuda.

Articulaciones de los miembros

En miembro superior son las que presentan menos alteraciones; se mantiene la envergadura de los brazos que sirve para estimar la estatura de la persona. Las articulaciones del miembro inferior son las que soportan mayor presión y desgaste, y por lo tanto mayores cambios. Esta zona, menos resistente por sí misma, se torna más frágil y quebradiza, lo que explica las frecuentes fracturas de cuello y trocánter en la ancianidad. Con el envejecimiento la pérdida de fuerza en músculos y ligamentos da lugar a un pie plano con un giro hacia afuera (*valgus*), y los centros de presión se desplazan al borde interno del pie, los arcos de la bóveda plantar se desequilibran dando lugar a la aparición de callosidades y a la dificultad en el equilibrio corporal, la alineación y la marcha.

Hueso

- Pérdida de masa ósea: disminución del peso del esqueleto con la edad.
- Desmineralización: mineral y matriz orgánica.
- Osteoporosis.
- Adelgazamiento de las trabéculas en el hueso esponjoso. Trama ósea más delgada.

- Aumento de las lagunas de reabsorción y aumento de esponjosidad en las zonas del endostio en el hueso compacto.
- Las mujeres pierden, en 30 años, 25% (700 g de los 3 000 g de su esqueleto). Los hombres pierden 12% (450 g de sus 4 000 g de esqueleto).
La proporción de pérdida mujeres:hombres es de 3:2.
- Las mujeres de raza negra presentan una pérdida inferior, de carácter genético.

Consecuencias derivadas de las alteraciones osteoarticulares

Modificaciones de la silueta:

- Disminución de estatura: 1 cm/10 años al disminuir la longitud de la columna vertebral.
- Cambios en la curvatura de la columna: cifosis torácica:
 - Aumenta el diámetro anteroposterior.
 - Disminuye el diámetro transversal.
- Cambios en los planos corporales: inclinación de los planos:
 - Plano frontal hacia delante.
 - Plano sagital hacia abajo.
 - Plano transversal hacia delante.
- Desplazamiento del centro de gravedad del ombligo a la sínfisis púbica.
- Flexión de caderas y de rodillas.
- Inclinación de la cabeza.
- Modificación del triángulo de sustentación: hacia el arco interno del pie.

Músculos

- Descenso en el número de fibras musculares tipo IIA.
- Aumento extracelular de líquido intersticial, grasa y colágeno.
- Densidad de capilares por unidad motora disminuidos.
- A nivel celular hay un intenso depósito de lipofusina.
- Pérdida gradual de fuerza muscular.
- Endurecimiento muscular.
- Aumento en el consumo de ATP a nivel bioquímico hasta en 500%.
- Prolongación del tiempo de contracción y de relajación.
- Descenso en el desarrollo máximo de tensión.

CAMBIOS PSÍQUICOS

Para comprender en toda su amplitud los cambios psíquicos atribuibles a la edad hay que considerar la interrelación entre:

- Las modificaciones anatómicas y funcionales en las estructuras cerebrales (ya analizadas en el envejecimiento del sistema nervioso y los órganos de los sentidos).
- Las modificaciones en las funciones cognoscitivas (inteligencia, memoria, resolución de problemas, creatividad).
- Las modificaciones en la efectividad (vivencia de las pérdidas, motivación, personalidad).⁷

CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS EN SISTEMAS QUE MODIFICAN EL MANEJO PERIOPERATORIO DE FÁRMACOS INTRAVENOSOS ANESTÉSICOS

Existe un claro decaimiento en las funciones orgánicas, con lo que se modifica considerablemente la respuesta fisiológica en situaciones de cirugía, estrés y anestesia, limitando de alguna manera la posibilidad de prevenir respuestas compensatorias si se agregan patologías asociadas, lo que aunado a la respuesta genética en la variabilidad interindividual e intraindividual presenta una amplia gama de escenarios clínicos para este grupo de pacientes. Por ende, las ventanas terapéuticas pueden verse modificadas de manera importante debido a la senescencia celular (donde las células son incapaces de replicar DNA y de dividirse normalmente) y estrés oxidativo (incapacidad de proteger contra moléculas reactivas metabólicas), por esto los cambios en funciones específicas que actúan en el metabolismo son de interés para el anestesiólogo cuando considere la administración de agentes anestésicos intravenosos en el paciente anciano.

Comorbilidad

De la misma manera que los cambios inherentes al proceso de envejecimiento son evidentes, es importante co-

nocer las patologías cronicodegenerativas en este tipo de pacientes, ya que comorbilidades como diabetes mellitus tipo I y tipo II, enfermedad hipertensiva, patología isquémica miocárdica, oncológica, reumática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, demencia senil, Alzheimer, etc., durante el proceso fisiopatológico de la historia natural de la enfermedad, pueden modificar canales iónicos, receptores, procesos celulares, respuesta al trauma, etc., generando cambios en la fisiología de aparatos y sistemas que en su momento conllevarán a cambios anatómicos disfuncionales al tratar de mantener la homeostasia del paciente.

En México la incidencia de obesidad–diabetes mellitus–hipertensión arterial ha mostrado un incremento en los últimos años debido a deficientes programas de atención primaria; por lo tanto, existe un gran número de pacientes ancianos portadores de este tipo de patología y que requieren o requerirán manejo anestésico para algún procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico, lo que de alguna manera hace más detallado el manejo anestésico en este grupo de pacientes en virtud de que pueden producirse interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de magnitud variada que podrían modificar el efecto clínico deseado, generando mayor incidencia de efectos y de eventos adversos en el paciente anciano.

Polifarmacia

Es importante tomar en consideración que gran cantidad de pacientes seniles que son manejados por el anestesiólogo, en situaciones electivas y de urgencia, tienen en ocasiones manejo multidisciplinario por patologías asociadas, por lo que debe tomarse en consideración la polifarmacia en relación a las posibles interacciones medicamentosas que podrían modificar el efecto clínico deseado, por mecanismos intrínsecos a nivel de receptores y moléculas.

En el mercado farmacéutico se producen innovaciones en las marcas y modas que rigen las pautas de todo tipo de tratamiento de comorbilidades, por lo que debe tomarse en cuenta la aparición de nuevos fármacos, de productos herbolarios y muchas veces de conservadores y derivados clínicos cuando se decida el manejo de fármacos anestésicos intravenosos en el paciente senil.

Debe tomarse en consideración el margen de seguridad de las combinaciones farmacológicas, así como el estado del metabolismo, y también de la calidad y cantidad de los procesos enzimáticos, responsables de la respuesta farmacodinámica al usar fármacos anestésicos.

Así pues, el polimorfismo genético es una de las causas principales de la variación que se presenta en los

individuos respecto a su capacidad de metabolizar los medicamentos. Esta herencia polimórfica tiene carácter mendeliano y, de acuerdo con el citocromo donde actúe, puede ser autosómica recesiva y verse modificada por el grupo étnico, definiendo a los metabolizadores rápidos (95%), que son la mayoría de la población, y a los metabolizadores lentos (5%), quienes tienen una disminución en la respuesta terapéutica y en la eliminación del fármaco, incrementando la sensibilidad, la biodisponibilidad, la vida media y la toxicidad del fármaco, así como el acúmulo de metabolitos del mismo.⁸

Farmacocinética

Aunado a esto, ¿cuáles son los cambios fisiopatológicos que realmente impactan en la práctica del manejo de fármacos intravenosos en el paciente senil? Puede citarse:

Aparato cardiovascular

- Disminución del número de células miocárdicas y de la contractilidad.
- Aumento de resistencia al llenado ventricular.
- Descenso de actividad de marcapasos AV, velocidad de conducción y sensibilidad de los barorreceptores.
- Rigidez de las arterias.
- Descenso del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo de la mayoría de los órganos.
- Disminución de la reserva cardíaca.
- Escasa respuesta del pulso con el ejercicio.
- Arritmias.
- Aumento de la presión diferencial del pulso.
- Aumento de la presión arterial.
- Respuesta inadecuada al ortostatismo.⁹

Aparato gastrointestinal

- Boca: disminución de la producción de saliva. Erosión de dentina y esmalte.
- Reabsorción de la raíz y migración apical de estructuras de soporte del diente.
- Esófago: disminución del peristaltismo.
- Estómago e intestino: secreción de ácido y enzimas disminuidas.
- Colon y recto: disminución del peristaltismo.
- Pérdida de piezas dentarias.
- Tránsito esofágico prolongado.
- Reflujo esofágico.
- Disfagia.

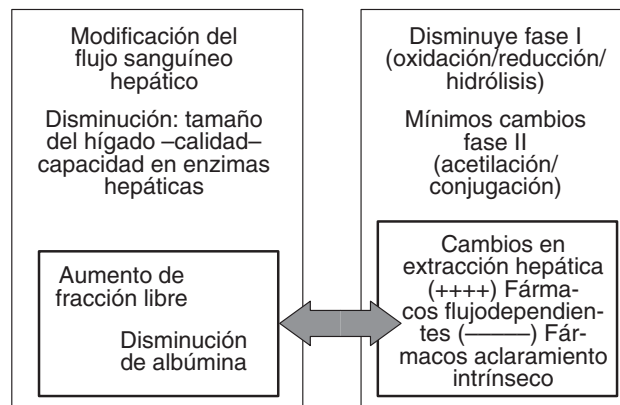


Figura 14–1. Relación del flujo sanguíneo hepático y modificaciones en metabolismo hepático.

- Poliposis gástrica y metaplasia intestinal.
- Constipación y diverticulosis.
- Incontinencia fecal.
- Reducción en el metabolismo hepático¹⁰ (figura 14–1).

Aparato respiratorio

- Disminución de la distensibilidad de la pared torácica y pulmonar.
- Pérdida de septos alveolares.
- Colapso de las vías aéreas y aumento del volumen de cierre.
- Disminución de la fuerza de la tos y aclaramiento mucociliar.
- Disminución de la capacidad vital.
- Aumento del volumen residual y de la diferencia alveoloarterial de oxígeno.
- Aumento del riesgo de infecciones y broncoaspiración.
- Riesgo de parálisis residual posoperatoria con empleo de BMND.¹¹

Aparato renal

- Descenso absoluto del número de nefronas, disminución del peso renal.
- Descenso del tono vesical y del esfínter.
- Capacidad de la vejiga disminuida.
- Hipertrofia prostática en hombres y descenso del tono de la musculatura pélvica en mujeres.
- Reducción del filtrado glomerular (la cifra de creatinina se mantiene por descenso de producción). Disminución en la habilidad de concentración y máxima capacidad de reabsorción de la glucosa. Incontinencia.

- Disminución de la función–flujo–aclaramiento renal (+++).
- Fármacos hidrosolubles (morfina, relajantes neuromusculares) disminuye eliminación renal.¹²

Sistema nervioso

- Pérdida neuronal variable.
- Alteraciones intelectuales.
- Riesgo de disfunción cognoscitiva.
- Disminución de conexiones interdendríticas y de neurotransmisión colinérgica.
- Lentitud y escasez de movimientos.
- Hipotensión postural, mareos, caídas.
- Reparación de reflejos primitivos.
- Disminución del flujo sanguíneo cerebral.
- Disminución de la velocidad de conducción neuronal.
- Alteración en los mecanismos de control de temperatura y de la sed.
- Hipotermia e hipertermia.
- Deshidratación celular.¹³

Composición corporal y metabolismo

- Disminución de agua corporal.
- Disminución del tamaño de los órganos.
- Aumento relativo de la grasa corporal.
- Resistencia disminuida a la deshidratación.
- Alteración en la distribución de fármacos (cuadro 14–1).

La concentración plasmática y la concentración en sitio efector dependen directamente de la serie de mecanismos intrínsecos de cada paciente, pero en el paciente anciano existe una gran variabilidad de respuesta clínica, como:

1. Número y calidad de receptores en sitio efector.
2. Capacidad de fijación del receptor.
3. Mantenimiento de los procesos homeostáticos.
4. Sensibilidad del fármaco a los receptores o subtipos de receptores.
5. Potencia y eficacia del fármaco.
6. Estado de los procesos enzimáticos y de metabolismo de reducción de fármacos.

7. Menores concentraciones plasmáticas y concentración en sitio efector para efecto clínico.
8. Racionalizar y ajustar dosis, titulación y evaluar las interacciones farmacológicas.
9. Individualizar cada caso en particular.¹⁴

El metabolismo de los fármacos en el anciano puede modificarse en las diferentes fases del mismo por factores inherentes al propio paciente; sin embargo, se debe considerar el tipo de procedimiento quirúrgico (si es electivo o de urgencia, diagnóstico o terapéutico) en el entorno hospitalario donde se presente el escenario clínico.

Distribución

- Menor masa magra.
- Menor agua corporal total.
- Mayor grasa corporal.
- Mayor volumen de distribución en estado estable (fármacos liposolubles).
- Prolonga la concentración plasmática.
- Retraso en la eliminación.
- Reducción del volumen de distribución inicial.
- Reducción del aclaramiento.
- Disminución de la concentración de albúmina. Reduce la eficacia en la manera de fijarse a las proteínas.
- Interacciones farmacológicas por polifarmacia (fármacos administrados por enfermedades cronicodegenerativas).
- Incremento en la concentración de alfa 1–proteína ácida.
- Mayor incidencia en sexo masculino.

Eliminación

Metabolismo hepático

- A partir de los 50 años de edad el hígado representa 2.5% del peso total.
- Se reduce hasta 1.9% en pacientes de 90 años de edad.

Cuadro 14–1. Modificaciones en la composición corporal del paciente senil

Paciente	Tejido adiposo	Agua corporal	Masa muscular	Aclaramiento	Fármacos hidrosolubles	Fármacos liposolubles	Sensibilidad
Senil	↑	↓	↓	↓	↓	↑	↑↓

- Disminución del flujo sanguíneo hepático.
- Reducción de la fracción de extracción hepática de fármacos.
- No modificación del sistema citocromo P-450 (enzimas microsomales).
- Reacciones fase II.
- Si el aclaramiento intrínseco de los agentes anestésicos no se modifica, la eliminación sí puede reducirse en relación directa al flujo hepático.
- Reacciones fase I.
- No es una variable codependiente, pero aumenta la variabilidad interindividual.

Excreción renal

- El proceso de filtración glomerular se completa con la reabsorción tubular.
- El riñón sólo excreta metabolitos hidrosolubles.
- La tasa de aclaramiento renal está reducida en la vejez.
- Retraso de inicio de acción y de la recuperación en la transferencia del fármaco de plasma a sitio efector.

FARMACODINAMIA

Como todos los fármacos anestésicos actúan en el sistema nervioso central, es de esperar que en el paciente anciano, debido a los cambios fisiopatológicos inherentes al proceso de envejecimiento, exista en este sistema una depleción en cantidad y calidad de receptores y neurotransmisores, así como una reducción en la densidad neuronal, disminución del flujo sanguíneo cerebral y del consumo de O₂ cerebral (figura 14-2).

Al modificarse la farmacocinética de los agentes anestésicos existen cambios en la sensibilidad al mecanismo de acción de los mismos. Existe en la concentración plasmática un aumento inversamente proporcional a la disminución del volumen de distribución, del agua corporal total y del volumen de distribución del sitio efector, por lo que los fármacos hidrosolubles tienden a aumentar su efecto.¹⁵

El aumento en la grasa corporal se une a un mayor volumen de distribución de fármacos liposolubles, con el consecuente retraso en su eliminación.¹⁶

La fijación de proteínas tiende a disminuir en más de 20% en el anciano, por el proceso de envejecimiento aunado a una mala nutrición.¹⁷



Figura 14-2. Factores que modifican la dosificación en el paciente anciano.

Así pues, las principales complicaciones anestésicas perioperatorias se consideran como sobredosis durante la inducción y el mantenimiento, inestabilidad hemodinámica y una deficiente recuperación por dolor posoperatorio, incidencia de náusea y vómito, parálisis residual posoperatoria y disfunción cognoscitiva.

Es de suma importancia considerar que en el proceso del envejecimiento los cambios estructurales y morfológicos del tejido cerebral tienden a disminuir el peso y el tamaño del cerebro, así como también la pérdida de cuerpos celulares y fibras mielinizadas en varias regiones del cerebro, incluido el hipocampo (que es el área de la memoria); asimismo, los cambios subcelulares conducen a una reducción de la densidad sináptica y a rarefacción de la microvasculatura cerebral, con alteraciones en el DNA, los que aunados al estrés oxidativo pueden inducir a neurodegeneración relacionada con la edad.

Esto conlleva a la presencia de marcadores proinflamatorios del tipo de la interleucina 6 y la proteína C reactiva, que pueden ser parte de los cambios generados en la disfunción cognoscitiva como un evento adverso secundario a un procedimiento perioperatorio.

El sistema nervioso central es el órgano efecto de todos los agentes anestésicos y se puede ver afectado directamente por una importante depleción en los neurotransmisores del tipo de dopamina, catecolaminas, tiro-sina, serotonina, y a la vez el impacto de la reducción en la densidad neuronal, aunado a la disminución del flujo

cerebral, puede conducir a una reducción del consumo cerebral de oxígeno. Con base en esto se considera que al titular fármacos anestésicos se reduzcan dosis de tiopental, propofol y etomidato, procurando titularlos de acuerdo con el efecto deseado, reducir las dosis de midazolam de manera considerable y considerar que la concentración alveolar mínima de los agentes inhalados disminuye con el aumento en la edad.

HIPNÓTICOS E INDUCTORES

La mayoría de los inductores intravenosos interactúan con el receptor y las diferentes subunidades del receptor GABA, lo que produce diferentes sitios de captación del agente anestésico; se debe tomar en consideración que las concentraciones plasmáticas en la inducción y el mantenimiento (midazolam/propofol) basándose en su dosificación, titulación, mantenimiento, escenario clínico y estado físico, pueden repercutir de manera dramática en la respuesta hemodinámica del paciente anciano (cuadro 14–2). Por lo tanto, las dosis de inducción de los agentes hipnóticos intravenosos se deben reducir según la individualización del escenario clínico de que se trate (y específicamente en el paciente mayor), tomando en consideración la variabilidad farmacocinética interindividual, así como su adecuada titulación y mantenimiento para alcanzar el objetivo en relación al efecto clínico deseado. Características farmacológicas de los hipnóticos intravenosos, tales como la eficacia y la potencia, deben tomarse en cuenta para llevar a cabo un ajuste las dosis de midazolam y propofol, por el riesgo latente de presentar eventos adversos con repercusión hemodinámica del paciente.¹⁸

Opioides

El empleo de opioides en la práctica de la anestesiología es indispensable para obtener un estado anestésico ade-

cuado, considerando la analgesia como uno de sus componentes básicos cuando se emplea anestesia general, por lo que la administración y la titulación se deben racionalizar en cada caso en particular. Sin embargo, la anestesia y la analgesia regional siempre serán excelentes alternativas de manejo multimodal, ya que pueden incluirse desde técnicas de bloqueo de nervios periféricos hasta bloqueo del neuroeje, considerando que en algunas ocasiones la administración de técnicas combinadas en este grupo de pacientes es una valiosa alternativa para su manejo perianestésico, pues al bloquear la respuesta inflamatoria sistémica y proveer múltiples mecanismos de acción para modular la actividad y la respuesta del sistema nervioso central, ofrecen la posibilidad de un estado anestésico libre de estrés que permite un mejor control de eventos adversos relacionados con el manejo de opioides intravenosos, tales como hiperalgesia, náusea, vómito, depresión respiratoria, retención urinaria, hipoxia, etc.

A pesar de esto, los opioides son usados en la gran mayoría de pacientes quirúrgicos por diferentes vías, pero, siendo la vía intravenosa una de las principales vías de administración de estos agentes, es prioritario el conocimiento y el razonamiento de su farmacología en relación al paciente senil, cuyo riesgo de depresión respiratoria tiene una alta incidencia.

Fentanilo

- Liposoluble (+++++).
- Amplio volumen de distribución.
- Amplio volumen en estado estable.
- Alta tasa de aclaramiento.
- Flujo dependiente renal.
- Eliminación prolongada.
- Aumento en la sensibilidad.
- Reducir dosis según el objetivo y la edad.

Alfentanilo

- Baja tasa de aclaramiento dependiente de flujo sanguíneo hepático/actividad enzimática.

Cuadro 14–2. Modificaciones farmacocinéticas y agentes inductores en paciente senil

Hipnótico	Cambios FC	Vd inicial	Concentración plasmática	Transferencia sitio/efecto	Inducción	Efecto	Aclaramiento	Eliminación
Propofol	++++	↓	↑	↑	↓	↑↑	↓	↓
Tiopental	+++	↓	↑	↑	↓	↑↑	↓↓	↓↓
Etomidato	++	↓↓	↑	↑	↓	↑	↓↓	↓↓
Midazolam	++++	↓↓	↑	↑↑	↓	↑↑↑	↓↓	↓↓↓

- CYP 450 inducción enzimática (eritromicina–inductores enzimáticos).
- Modulación farmacogenética.
- Pocos estudios, pocos pacientes.
- La farmacocinética no depende del sexo en jóvenes, pero en la menopausia se debe reducir la dosis a 50% en paciente femenino.
- Disminución de dosis en 50% por razones farmacodinámicas.¹⁹

Sufentanilo

- Los parámetros farmacocinéticos no se afectan con la edad.
- Reducción de volumen inicial de distribución.
- Mayor concentración pico en plasma.
- Reducción de 50% de dosis.

Remifentanilo

- Disminución del volumen de distribución.
- Mayor concentración pico en plasma.
- Aclaramiento independiente de flujo hepático y renal.
- Disminución de eficacia de esterases tisulares.
- Disminuir 30% en pacientes de 80 años de edad.
- Transferencia hacia el sitio efector, Ke0 disminuye al aumentar la edad.
- SNC más sensible a acción de remifentanilo, depresión EEG (CE50) 50%, 30 vs. 80 años de edad.
- Se requiere la mitad de la dosis para tener el efecto pico EEG.
- Es mejor ajustar al bolo por edad que por peso corporal.
- En perfusión en pacientes de 80 años de edad se requiere un tercio de la dosis.
- Todo valorado en respuesta farmacodinámica.
- Titulación "adecuada y cuidadosa", siendo una buena alternativa en el paciente senil.
- Mejor opción de infusión con TCI/efecto.²⁰

Morfina

- El principal empleo es como opiáceo para el control de dolor posoperatorio agudo.
- Dosificación basada en objetivos analgésicos (remifentanilo).
- Volumen de distribución y aclaramiento disminuidos en 50%.
- Disminución en la eliminación de los metabolitos activos.

- Aumento en la sensibilidad a la morfina.
- Requiere ajustes en bolos y en perfusiones prolongadas y ajustar el efecto a los cambios farmacodinámicos.²¹

Bloqueadores neuromusculares

- El mecanismo de acción se describe en tiempo de inicio de acción, dosis respuesta y duración del efecto.
- Efectos producidos por disminución del flujo sanguíneo muscular y el gasto cardíaco.
- Disminución del agua corporal y en la relación con la hidrosolubilidad se modifica la dosis respuesta por la alta ionización de BMND.
- Se modifican los índices de recuperación de manera considerable, entre 30 y 40%.
- La succinilcolina se metaboliza por pseudocolinesterasas, que se alteran en el anciano; sin embargo, su efecto se puede prolongar en estos pacientes.
- Los aminoesteroides se eliminan por excreción renal dependiendo del flujo sanguíneo del riñón y de la filtración glomerular, que en el adulto mayor están disminuidos.
- Vecuronio y rocuronio: se eliminan por bilis y orina sin metabolitos activos, pero pueden tener una mayor duración de acción en el senil, lo que asociado a disminución de los volúmenes de distribución es una explicación para disminuir o evitar las dosis subsecuentes de mantenimiento.
- Los benzilisoquinolínicos son por lo general isómeros que se degradan por pseudocolinesterasas plasmáticas.
- La vía Hoffman y la hidrólisis de ésteres son las vías de atracurio y cisatracurio (80%), aunque el aclaramiento del atracurio depende del metabolismo hepático.
- La duración del efecto clínico se incrementa en el anciano.²²

Desde el año 2008, con la introducción del sugammadex en la práctica de la anestesia, su mecanismo innovador en relación al encapsulamiento de las moléculas de los bloqueadores neuromusculares de tipo aminoesteroides ha demostrado ser un medicamento que puede emplearse en cualquier tipo de procedimiento anestésico donde se administre rocuronio (y en su defecto vecuronio), con la posibilidad de una reversión de la parálisis residual rápida, segura y eficaz de acuerdo con la intensidad del bloqueo neuromuscular, incluso en dosis muy superiores a las habituales ante una reversión de emer-

gencia (16 mg/kg). No se ha demostrado ninguna modificación de importancia en la farmacocinética del fármaco en el paciente anciano, ya que no tiene metabolismo hepático y se elimina vía renal en las primeras 6 h.²³

CONCLUSIONES

El perfil farmacocinético y farmacodinámico en el paciente anciano modifica las ventanas terapéuticas de los agentes anestésicos intravenosos; por tal razón, el médico anestesiólogo debe tener claros los conceptos farmacológicos de estos fármacos debido a los cambios fisiopatológicos inherentes al proceso de envejecimiento, asociados o no a comorbilidades y en comparación con pacientes jóvenes, para alcanzar el objetivo de un manejo anestésico seguro y de calidad en la atención médica.

En el mundo moderno el paciente senil tiene por una parte mayor expectativa de vida, sobre todo en los países del primer mundo, debido a los programas de salud preventivos y correctivos para patologías asociadas a comorbilidades crónicas, por lo que el número de procedimientos quirúrgicos, de diagnóstico y terapéuticos, tanto electivos como de urgencia, se presentará con mayor frecuencia en las instituciones de salud. Es por ello que el anestesiólogo deberá estar preparado para ofrecer atención de calidad en relación al escenario clínico de que se trate.

Además, las innovaciones tecnológicas en relación a cirugía y monitoreo han favorecido que el manejo anestésico del paciente senil se ajuste con mejores resultados de acuerdo con el caso en cuestión, basándose en avances recientes en medicina así como en la implementación de novedosos procedimientos, lo que, por ende, implica que este cambio social en la provisión de servicios médicos tendrá impacto en los costos y las finanzas de los sistemas de salud.

Sin embargo, el paciente anciano es vulnerable al estrés, a la cirugía y a fármacos anestésicos, por lo que es prioritaria la valoración del riesgo anestésico-quirúrgico independientemente de la escala y de los parámetros que se pretenda calificar. Se debe tomar en consideración el riesgo-beneficio (morbilidad-muerte) con el índice ROC (*receiver operating characteristic*), que permite evaluar la sensibilidad vs. la especificidad, siendo aceptables valores de 0.5. Es de utilidad en unidades intensivas, en cirugía vascular mayor e incluso en cirugía ambulatoria.²⁴

Entre las complicaciones perianestésicas del anciano están:

- a. Sobredosificación durante la inducción anestésica.
- b. Inestabilidad hemodinámica transoperatoria.
- c. Depresión respiratoria.
- d. Aspiración de contenido gástrico.
- e. Parálisis residual.
- f. Otros eventos en la unidad de cuidados posanestésicos.

En gran parte esto puede ser ocasionado por la sensibilidad en la respuesta clínica como resultado de las alteraciones farmacológicas que pudieran presentarse en el paciente anciano durante el periodo perioperatorio.

Es razonable entender que los cambios fisiológicos y anatómicos implicados en el proceso de envejecimiento modifican de manera importante todos los procesos farmacocinéticos relacionados con la gran mayoría de los fármacos; por lo tanto, los agentes anestésicos pueden dosificarse en los extremos de la ventana terapéutica, lo que puede implicar administración de concentraciones de un fármaco en mayor cantidad o que la calidad y la capacidad de los receptores específicos se encuentren modificadas. Con lo anterior el efecto hemodinámico puede verse alterado por respuestas diversas de acuerdo con la administración en función del tiempo de un bolo o de una perfusión continua intravenosa, ya sea ésta manual o por objetivo (TCI).

La variabilidad interindividual e intraindividual en el humano implica que algunos órganos pueden verse afectados antes que otros, siendo las esferas cardíaca y pulmonar las que, al declinar su actividad, impactan en la respuesta fisiológica durante la anestesia y la cirugía, pero el anciano saludable puede no manifestar alteración en sus funciones a menos que sea sometido a situaciones de estrés.

En situaciones de patologías crónicas y cuadros agudos de enfermedades crónicas se puede producir un impacto en la respuesta orgánica durante el manejo perioperatorio.

El adulto mayor puede ser vulnerable en la función cognoscitiva por el solo proceso de envejecimiento, como es el caso de pacientes con demencia. Sin embargo, la dosificación y la titulación de un fármaco anestésico intravenoso para alcanzar el efecto clínico pueden incrementar la incidencia de alteraciones de la memoria, siendo evidentes, en el periodo posoperatorio inmediato, de 41 y hasta 13% de mortalidad al tercer mes, según el escenario clínico de que se trate, por lo que es responsabilidad del anestesiólogo minimizar la excesiva exposición de fármacos anestésicos en el anciano.

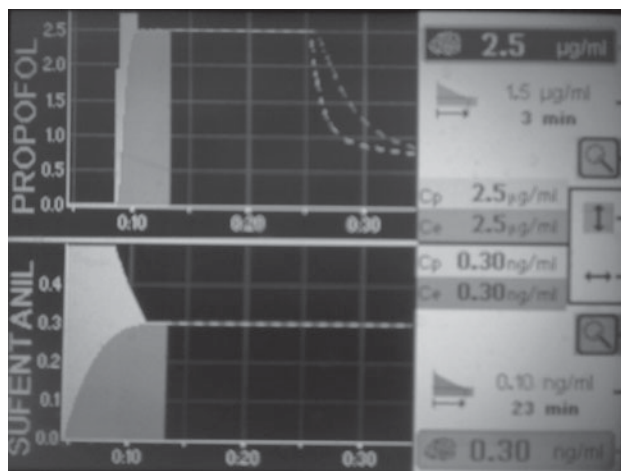


Figura 14-3. Inducción e inicio de mantenimiento mediante *target controlled infusion* (TCI) en sitio efecto. Propofol/sufentanilo con ajuste en las concentraciones objetivos (propofol 2.5 µg/mL y sufentanilo 0.30 ng/mL).

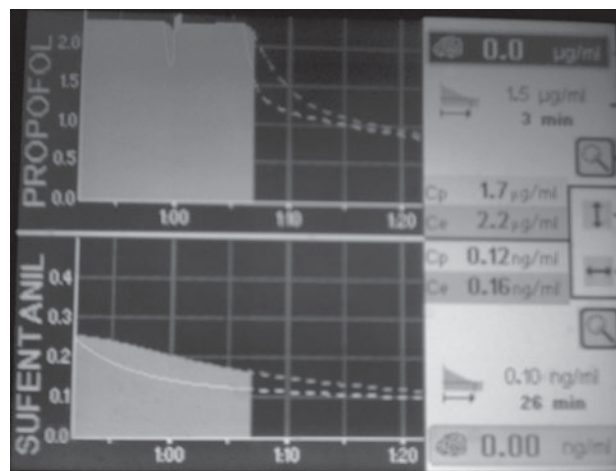


Figura 14-4. Emersión durante anestesia total intravenosa TCI efecto al cierre de las perfusiones alcanzando objetivo de valor cero en concentración efecto propofol/sufentanilo. Nótese el tiempo decremental aproximado de 3 min para propofol y 26 min para sufentanilo.

Al producirse una disminución de las funciones orgánicas, aunado a una modificación de la respuesta fisiológica en situaciones de estrés, cirugía y anestesia, es imperativo considerar que las patologías coadyuvantes crónicas y agudas pueden impactar en el periodo perioperatorio.

Considerando que el envejecimiento pudiera explicarse por teorías de senescencia celular debido a que las células son incapaces de replicar DNA y dividirse normalmente, y se debe también a cambios relacionados con el estrés oxidativo, se puede generar una incapacidad de proteger a la célula contra moléculas reactivas metabólicas propias del organismo. En conjunto, los cambios fisiológicos y anatómicos del anciano alteran el comportamiento y el metabolismo de fármacos anestésicos intravenosos y pueden resumirse en las siguientes causas:

- a. Alteración de proteínas, por lo que se modifica la fracción libre del fármaco en plasma.
- b. Modificación de la función cardiovascular que implica mayor sensibilidad a pérdida sanguínea y manejo de líquidos.
- c. Cambios en la función pulmonar, modificando el volumen de espiración forzada y mayor incidencia de atelectasias, neumonías y riesgo de hipoxemia.
- d. Disminución en la función renal al disminuir la filtración glomerular y el aclaramiento de creatinina.
- e. Mayor tejido adiposo/menor masa muscular, así como agua corporal total.

- f. Aumenta la incidencia de delirio y disfunción cognoscitiva.

Es razonable entender que los cambios fisiológicos y anatómicos implicados en el proceso de envejecimiento modifican de manera importante todos los procesos farmacocinéticos relacionados con la gran mayoría de los fármacos. Por lo tanto, los agentes anestésicos pueden ser dosificados en los extremos de la ventana terapéutica, lo que puede implicar administración de concentraciones de un fármaco en mayor cantidad, o que la calidad y la capacidad de los receptores específicos se encuentren modificadas, con lo que el efecto hemodinámico puede verse alterado por respuestas diversas de acuerdo con la administración en función del tiempo de un bolo o una perfusión continua intravenosa, ya sea ésta manual o por objetivo (TCI) (figuras 14-3 y 14-4).

Por la edad de este grupo de pacientes se debe considerar que el perfil farmacocinético y el efecto farmacodinámico de los agentes anestésicos pueden sufrir modificaciones.

Así, el médico anestesiólogo debe tener claros los conceptos farmacológicos de estos fármacos, en especial en el paciente senil, para que pueda ajustar la titulación de fármacos anestésicos debido a los cambios fisiopatológicos inherentes al proceso de envejecimiento, asociados o no a comorbilidades en comparación con pacientes jóvenes, ya que sin tomar en consideración estas variables la dosificación podría ser excesiva o insuficiente.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. www.censo2010.mx.
2. **Ham Chande R:** El envejecimiento: una nueva dimensión de la salud en México. *Salud Pública Mex* 1996;38:409–418.
3. http://escuela.med.puc.cl/paginas/udas/Geriatria/Geriatria_Manual/Diciembre/2000.
4. **San Martín MC, Villanueva MJ:** Cambios sistémicos en el paciente adulto mayor. *Rev Dental Chile* 2002;93(2):11–13.
5. **Arcos CJ, González MF:** Determinantes de la longevidad humana. En: *Geriatria*. México, McGraw–Hill, 2009:1–17.
6. **Timiras PS:** *Bases fisiológicas del envejecimiento y geriatría*. Barcelona, Masson, 1997:91–337.
7. **Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE et al.:** Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18–30.
8. **Martínez Olivo C, García Gamito FJ:** Variaciones interindividuales en metabolismo de fármacos: analgésicos opioides. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;7:97–101.
9. **Aronow WS, Frishman WH, Cheng–Lai A:** Cardiovascular drugs therapy in the elderly. *Cardiol Rev* 2007;15:195–215.
10. **Le Couteur DG, McLean AJ:** The aging liver: drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:359–373.
11. **Eger EI:** Age minimum alveolar anesthetic concentration and minimum alveolar aesthetic concentration–awake. *Anesth Analg* 2001;93:947–953.
12. **Schnider T, Minto C, Shafer S, Gambus P, Andresen C et al.:** The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90:1502–1519.
13. **Gunning Dixon FM, Raz N:** Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle–aged and older patients: a prospective MRI. *Neuropsychologia* 2003;41:1929–1941.
14. **Masui K, Marimo K, Tomei K, Hagihira S, Mortier EP et al.:** Early phase pharmacokinetics but not pharmacodynamics are influenced by propofol infusion rate. *Anesthesiology* 2009;111:805–817.
15. **Rivera R, Antognioni J:** Perioperative drug therapy in elderly patients. *Anesthesiology* 2009;110:1176–1181.
16. **Chelluri L:** Critical illness in the elderly: review of pathophysiology of aging and outcome of intensive care. *J Intensive Care Med* 2001;16:114–127.
17. **Muravchick S:** The elderly outpatients: current anesthetic implications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15:621–625.
18. **Albertin A, Poli D, La Colla L, Gonfalini M, Turi S et al.:** Predictive performance of “Servin’s formula” during BIS–guided propofol–remifentanyl target–controlled infusion in morbidly obese patients. *Br J Anaesth* 2007;98(1):65–75.
19. **Scott JC, Stansky DR:** Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age: a simultaneous pharmacokinetics and pharmacodynamic evaluation. *Clin Pharmacol Exp Ther* 1987;240:159–166.
20. **Minto CF, Schnider TW, Shafer SL:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl II: model application. *Anesthesiology* 1997;86:24–33.
21. **Owen HA, Sitar DS, Berger L, Brownell L, Duke PC et al.:** Age–related morphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:364–368.
22. **Donati F:** Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth* 1988;35:852–858.
23. **Murphy GS, Brull SJ:** Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part 1. Definitions, incidence, and adverse effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010;111(1):120–128.
24. **Amcoff J, Westholm E:** Understanding rural change–demography as a key to the future. *Futures* 2007;39:363–379.

Anestesia total intravenosa en el paciente obeso

Angélica Devis Morales

El desproporcionado aumento de la obesidad en el mundo ha hecho que la anestesia para el paciente obeso sea un requerimiento durante el entrenamiento en anestesiología. Actualmente son parte del diario vivir las cirugías generales, ortopédicas, ginecológicas y bariátricas en estos pacientes. Se define como obeso a quien tiene un índice de masa corporal (IMC = peso en kg/talla en m²) mayor de 30 kg/m². El manejo anestésico de estos pacientes exige conocimiento fisiopatológico de la obesidad, conocimiento farmacológico, manejo de la vía aérea y prevención de complicaciones en el posoperatorio.

Este documento, basado en la experiencia de más de 3 000 pacientes obesos en la Clínica del Country, pretende dar un conocimiento suficiente para su exitoso manejo con la técnica de anestesia total intravenosa (TIVA).

VALORACIÓN PREANESTÉSICA

La valoración preanestésica es la herramienta del anes-
tesiólogo para determinar los cuidados especiales para cada paciente. En el obeso se debe hacer especial énfasis en las patologías asociadas a la obesidad que pudieran aumentar el riesgo anestésico.

Sistema respiratorio

La apnea del sueño, presente en la mayoría de los obesos, se define como el cese de flujo aéreo por un tiempo

mayor de 10 seg, más de 5 veces/h, con una disminución de la SpO₂ mayor de 4%. Se sospecha en pacientes obesos con trastornos de personalidad, despertares nocturnos, somnolencia diurna y ronquido. Para decidir si se recomienda una polisomnografía que determine la necesidad de CPAP o BiPAP perioperatorios pueden usarse escalas de sueño como la de Epworth.¹ Ésta evalúa la somnolencia en actividades como la lectura, ver televisión, ir como pasajero en un automóvil, después de almorzar, sueño al hablar estando sentado con alguien, sentado inactivo en sitios públicos (como un teatro), recostado en la tarde o detenido en el tránsito, y evalúa también si hay ronquido o no.

Si el paciente cumple con más de tres criterios se debe realizar el examen.

Las apneas producen arritmias y bloqueos cardiacos por hipercarbia, así como un aumento de la actividad simpática que predispone a la hipertensión arterial y pulmonar.

En el caso de estos pacientes puede solicitarse gases arteriales, aunque el aumento de CO₂ es un hallazgo obvio y no alterará el manejo del paciente.

El obeso, probablemente por el estado proinflamatorio, el reflujo gastroesofágico y el efecto mecánico ventilatorio, tiene una alta incidencia de asma. La espirometría es anormal en 21% de estos pacientes, mostrando 54% de ellos un patrón obstructivo y 41% un patrón restrictivo; sin embargo, al no asociarse al pronóstico o manejo del paciente, no es un examen necesario para la anestesia.^{2,3}

En el examen físico la medición de la relación cintura-cadera determina la adiposidad abdominal, que es más importante que el IMC para determinar las posibles alteraciones mecánicas de la función pulmonar.

Sistema cardiovascular

Las apneas del sueño, por la hipercapnia secundaria, predisponen a arritmias que incluyen fibrilación auricular y ectopia ventricular, además de que aumentan el riesgo de muerte súbita.

La hipoxemia crónica puede llevar a hipertensión pulmonar y falla cardíaca derecha.^{4,5} De hecho, por cada aumento de 1 kg/m² sobre el IMC normal, aumenta 5 y 7% el riesgo de falla cardíaca en hombres y mujeres, respectivamente.⁶ Por estas razones está indicado solicitar un electrocardiograma a todo paciente obeso sin importar su edad. La obesidad acompañada de hipertensión, dislipidemia y sedentarismo aumenta los riesgos de enfermedad cardiovascular.

En caso de sospecha de enfermedad coronaria o hipertensión de difícil manejo se solicita radiografía de tórax, ecocardiograma y prueba de esfuerzo. La ecocardiografía transesofágica con dobutamina puede ser superior a la ecocardiografía transtorácica por la misma obesidad. Igualmente, en pacientes con IMC mayor de 30 el examen con talio no da resultados precisos.¹

Metabolismo

El síndrome metabólico es de valor pronóstico para el paciente y se define como la presencia de tres de los siguientes cinco síntomas: obesidad central, hipertriglicéridemia, bajo colesterol HDL, hipertensión e hiperglucemia en ayunas. Así, es ideal tener un perfil lipídico del paciente y glucemia en ayunas. Asimismo, si coexiste enfermedad tiroidea deben tomarse los exámenes que demuestren su adecuado control antes de cualquier intervención programada.³

Coagulación

Pacientes con IMC mayor de 50, con historia de tromboembolismo, falla cardíaca o cirugía pélvica, tienen alto riesgo de embolismo y deben tener estudios completos de coagulación.¹ Todo obeso, por la posibilidad de malnutrición, debe tener tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina.

Hígado

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de esteatosis hepática (91%) y de cirrosis inesperada (1.7%) en pacien-

tes para cirugía bariátrica⁷ es conveniente realizar a todo obeso exámenes de función hepática. La cirrosis es de gran riesgo y en la mayoría de los casos es contraindicación de cirugía.

Otros sistemas

La anemia es frecuente en casos de falla renal, lo mismo que en algunos casos de reintervención de cirugía bariátrica. El cuadro hemático es obligatorio en todos los pacientes.

La función renal se evalúa con creatinina y electrolitos.

El examen articular es de gran importancia para evitar complicaciones en la posición del paciente durante la cirugía.

PREMEDICACIÓN

Por la alta incidencia de apneas es preferible no administrar medicamentos ansiolíticos del tipo de las benzodiazepinas.

Si es necesaria la ansiólisis pueden usarse alfa 2 agonistas como la dexmedetomidina, que no alteran el patrón ventilatorio del paciente.

La dexmedetomidina se puede administrar intranasalmente sin diluir en dosis de 1 µg/kg de peso real (PR), dirigiendo el fármaco hacia el tabique para facilitar su absorción. Se administra de 30 a 40 min antes del inicio de la cirugía.

Otro método de administración de la dexmedetomidina es intravenoso en dosis de 0.4 µg/kg en 20 min de infusión, 30 min antes de la cirugía.

Por su parte, los antibióticos y el omeprazol o el esomeprazol se deben administrar en la sala de alistamiento quirúrgico. Asimismo, si hay necesidad de disminuir la motilidad intestinal para el manejo quirúrgico en cirugía bariátrica se administra también bromuro de hioscina 1 h antes de la cirugía.

ACCESO VASCULAR

El acceso venoso no siempre es fácil y requiere experiencia. El acceso central no se recomienda por las altas posibilidades de complicación. Si es estrictamente

necesario, lo ideal es que sea guiado por ecografía. Hay que tener en cuenta que los valores obtenidos por este método no son fidedignos.

VÍA AÉREA

En más de 2 500 pacientes de la Clínica del Country la incidencia de intubación difícil fue de 2.1%, siendo necesario el uso de fibrobroncoscopio e intubación despierto en menos de 0.8% de los pacientes obesos.

Valoración de la vía aérea

La evaluación de la vía aérea comienza en la valoración preanestésica. La distancia mentotiroidea menor de 6 cm, el Mallampati mayor de 3, la circunferencia del cuello mayor de 43 cm y el IMC son predictores de intubación difícil (sensibilidad de 100, 67, 92 y 83%, respectivamente).⁸⁻¹⁰

La cantidad de tejido blando pretraqueal evaluado por ultrasonido puede ser también de valor predictivo en la intubación difícil.⁸

Antes de inducir al paciente, siempre, aunque no se sospeche de intubación difícil, deberá tenerse a la mano el carro de vía aérea.

Para la intubación es muy importante la posición del paciente en rampa, en extensión y husmeo; idealmente se deben usar soportes bajo los hombros, con la cabeza más alta (figura 15-1).



Figura 15-1. Posición en rampa para la intubación.

Intubación despierto

Si se sospecha de dificultad en la intubación debe realizarse una laringoscopia directa con el paciente despierto; si no se visualiza la epiglotis es mejor intubarlo despierto. También se intuba despierto en reintervenciones por obstrucción intestinal.

Después de haber descrito el procedimiento al paciente, y con oxígeno complementario permanente, se procede a la sedación. La técnica de sedación incluye opioides como el remifentanilo y la sedación consciente se hace con dexmedetomidina.

La dexmedetomidina en bolo de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (PR), administrada durante 15 min y continuando con una infusión de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, por lo general da un plano de sedación suficiente para la intubación despierto, sin depresión respiratoria.

El remifentanilo como agente único es de difícil manejo en paciente con apnea del sueño, porque el límite entre la sedación y la apnea es tenue; en estos pacientes se prefiere el uso de la dexmedetomidina como adyuvante en dosis de 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o 1.5 ng/mL del peso ideal (PI) del paciente.

Al alcanzar el plano de sedación se procede a la intubación con fibrobroncoscopio o fibroscopio retromolar de Bonfils (visión directa de la vía aérea); de ahí la necesidad de que el anestesiólogo tenga experiencia en el manejo de vía aérea. Si no se tienen los implementos necesarios para la intubación difícil es preferible no llevar a cabo cirugías en este tipo de pacientes.

Aun si la intubación no es difícil se debe disponer de un laringoscopio de mango corto, para el fácil acceso de la vía aérea en pacientes con abundante panículo adiposo en el tórax.

TÉCNICA ANESTÉSICA

Posición del paciente y monitoreo

Las mesas quirúrgicas deben soportar el peso del paciente y tener la posibilidad de cambiarlo de posición fácilmente. El paciente debe tener protección en las áreas de presión; su posición no debe ser forzada, por los daños articulares (frecuentes en estos pacientes), y sobre todo debe estar muy bien asegurado, para que en posiciones como el Trendelenburg invertido no se deslice de la mesa.

Si los tiempos quirúrgicos son prolongados debe darse un soporte extra en las áreas de presión, por la facilidad con que pueden causar úlceras o daños neurales.

El tensiómetro debe abarcar por lo menos 75% de la circunferencia del brazo; se usa línea arterial únicamente en pacientes superobesos, con enfermedad cardiovascular grave o cuando el manguito del tensiómetro no es confiable; este acceso suele ser difícil. El resto del monitoreo es convencional, incluyendo en lo posible análisis biespectral o entropía.

La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar se favorecen por la obesidad, la policitemia, el sedentarismo y la estasis venosa. En el obeso la velocidad pico sistólica en la vena femoral disminuye hasta 57%; sin embargo; las medias de compresión intermitente son obligatorias, porque hacen que esta disminución sea sólo de 22%.¹

Inducción y mantenimiento

Es ideal iniciar con una posición de Trendelenburg invertida entre 25 y 40°; de esta manera la distensibilidad pulmonar y torácica es mayor, con menor resistencia en la vía aérea.

La preoxigenación es obligatoria por la poca capacidad residual funcional (CRF) de estos pacientes. Entre un paciente de IMC de 20 y uno de IMC de 30 se pierde aproximadamente 66% de la CRF.¹¹

Farmacología

El paciente obeso maneja los fármacos de manera diferente que las personas de peso normal.

El compartimento central y el gasto cardiaco (GC) aumentan, afectando la distribución y dilución del fármaco en el primer minuto después de su administración. Eso significa que para adquirir las mismas concentraciones plasmáticas se requiere una dosis mayor en el obeso que en el paciente de peso normal.¹²

Para TIVA, la TCI (*target controlled infusion*) ha demostrado ser más rápida y exacta en alcanzar niveles adecuados tanto de propofol como de remifentanilo en pacientes normales; asegura una mayor estabilidad cardiovascular, permite el paso rápido de inducción a mantenimiento y cambios de concentración fácilmente.

Sin embargo, en el caso de los obesos, las fórmulas farmacocinéticas empleadas por las TCI no han sido ajustadas para ellos.

El obeso tiene un aumento en la masa magra (MM) y en la masa grasa (MG); sin embargo, el aumento de MM es menor que el de MG, o sea que la relación MM/peso total (PT) es menor en los obesos que en un paciente normal (la MM es de 20 a 40% del exceso de peso).

El flujo sanguíneo a la grasa es de 5% del gasto cardiaco en el paciente normal, pero sólo de 2% en el obeso. Esto hace que el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos aumente poco o nada con el aumento de la grasa. El resto del flujo sanguíneo se distribuye así: 73% a las vísceras y 22% a la MM.¹³

El GC se relaciona más con la MM que con la MG, y es en la MM donde ocurre la mayoría de las actividades metabólicas. Por estas razones las dosis de los medicamentos por lo general se calculan por la MM.¹⁴

La depuración de los medicamentos es mayor en los obesos en relación directa lineal con la MM, no con el PT; esto confirma la importancia de la dosificación basada en la MM.

Las ecuaciones de MM de los modelos farmacocinéticos usados actualmente por las TCI son parábolas invertidas, y después de cierto peso (peso crítico) el valor de la MM llega a un pico en donde, si aumenta el peso del paciente a una misma altura, el valor de la MM comienza a disminuir,¹⁵ o sea, un superobeso podría tener menos MM que un paciente normal de la misma altura y las dosis de medicamento que recibiría serían muy por debajo de las requeridas.

Para poder usar las TCI y obtener sus ventajas se ha buscado corregir el peso de diferentes maneras:

- Ha sido calculado usando la fórmula de Lemmens de peso ideal (PI): según el IMC, siendo 22 el ideal, el $PI = 22 \times \text{altura}$.^{2,16} Sin embargo, la MM no aumenta proporcionalmente con el aumento de peso, de manera que este valor no es válido. En todo caso, Servin y col. han usado esta fórmula para administrar infusiones manualmente: $\text{peso corregido} = PI + 0.4 (PR - PI)$, siendo PR el peso real del paciente.¹⁷
- Usando esa fórmula para la administración de medicamentos, las concentraciones plasmáticas de propofol son menores que las predichas.¹⁸ Sin embargo, dan estabilidad cardiovascular y mantienen constante la concentración.
- Otra manera de ajustar la masa magra para calcular los parámetros farmacocinéticos para el remifentanilo es calcular una altura ficticia del paciente con base en el peso total y el IMC. Sin embargo, es una fórmula complicada, aunque parece tener buenos resultados.¹⁹
- La fórmula de MM de Janmahasatian²⁰ parece ser la que mejor se correlaciona con la realidad; usada en pacientes de 40.7 a 216.5 kg de peso e IMC de 17.1 a 69.9 kg/m²:
 - Hombres: $9\,270 \times PT / (6\,680 + 216 \times \text{IMC})$.
 - Mujeres: $9\,270 \times PT / (8\,780 + 244 \times \text{IMC})$.

Medicamentos

Hipnóticos

El propofol es el hipnótico de preferencia en TIVA. A mayor PT, la distribución y depuración del propofol es mayor y la eliminación es constante.

En las infusiones fijas con los modelos farmacocinéticos actuales, si se usa la MM los niveles plasmáticos son menores que los valores predichos. Esta sobrepredicción aumenta con el tiempo de infusión en la mayoría de los pacientes. Esto invalida el modelo farmacocinético de Marsh en pacientes obesos. El modelo de Schnider, por su lado, tiene como límite un IMC de 42 kg/m² en hombres y de 35 en mujeres. Si se ajusta el peso se requieren mayores metas de concentración plasmática que en los no obesos para mantener la hipnosis.

Para que la concentración plasmática de propofol se correlacione con el predicho en la TCI se usa el PT. Como el propofol es lipofílico, no se acumula y el despertar debe ser adecuado a estas dosis.

Sin embargo, el propofol es vasodilatador e inotrópico negativo; afecta la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, lo que altera la redistribución y entrega del fármaco al tejido. Por esta razón la dosis de inducción debe calcularse con la MM.²⁰ Dosis mayores causan hipotensión y prolongan el tiempo de despertar.

Para evitar efectos secundarios es mejor titular el propofol para mantener valores de BIS o entropía entre 40 y 50,²¹ sin olvidar que la correlación del BIS con las concentraciones de propofol se altera al agregar remifentanilo (efecto sinérgico sobre el BIS). Por lo general se obtienen valores adecuados de EEG con dosis de 3.5 a 4 µg/mL.

En recuperación, el exceso de grasa puede aumentar la redistribución del fármaco, pero la grasa intraabdominal está muy perfundida. Esto, más la vida media corta, hace que sea poco el propofol que se libera en la recuperación temprana. Para que esto se cumpla se parte de una depuración hepática y renal normal, pero hay que tener en cuenta las posibles comorbilidades del obeso.

El propofol, a diferencia de los inhalados, disminuye el tono de la vía aérea superior. Zoremba y col.²² mostraron una disminución de la función pulmonar (VEF1, MEF 25 y PIF) directamente proporcional al IMC en un grupo de pacientes que recibieron propofol vs. desflurano; sin embargo, falta por evaluar el impacto clínico real de este efecto.

Opioides

El opioide ideal es el remifentanilo por su vida media sensible a contexto, que no permite su acumulación in-

dependientemente del tiempo que se administre. La dosis promedio de 4 a 5 ng/mL se calcula por MM, titulado de acuerdo con la hemodinamia del paciente.

Se evitan altas dosis intraoperatorias de opioide porque activan el sistema pronociceptivo y producen hiperalgesia posoperatoria.

El manejo del dolor posoperatorio se dificulta por la vida media corta del remifentanilo.

Relajantes musculares

El relajante muscular debe tener un inicio de acción que permita una intubación rápida, por la pronta desaturación en el obeso y la alta posibilidad de reflujo gastroesofágico.

El mayor volumen de líquido extracelular aumenta la distribución de fármacos hidrofílicos como los relajantes musculares.¹⁴

La succinilcolina se calcula por el peso total, porque la actividad de la pseudocolinesterasa y el volumen extracelular están aumentados. Permite una intubación rápida y algunos la escogen por su corto efecto; sin embargo, los 5 a 8 min de duración de su efecto son suficientes para que haya bradicardia y posible paro cardíaco si no se logra obtener acceso a la vía aérea. Además, no se puede revertir.

El vecuronio y el cisatracurio se dosifican por el PI y la duración del efecto es menor que en pacientes no obesos. Si se administran por el PT su recuperación se vuelve más lenta.

Para intubar rápidamente con estos medicamentos se requieren dosis altas que prolonguen su efecto.

El rocuronio se administra por PI en dosis de 0.6 mg/kg. Tiene un inicio de acción rápido que no varía al calcularlo por el peso corregido; en cambio, por PC su acción se prolonga.²³ La reversión inmediata con sugammadex lo convierte en el relajante de preferencia.

Coadyuvantes

Dexmedetomidina

Este alfa 2 agonista se adiciona para disminuir el uso de opioides intraoperatorios y posoperatorios en cirugías dolorosas. Su uso permite la reducción de 40% de hipnótico y de opioide en el intraoperatorio y evita hasta 60% el uso de opioides en el posoperatorio. Tiene la ventaja de no producir depresión respiratoria, ser ansiolítico, controlar el escalofrío y evitar la posible hiperalgesia posoperatoria.²⁴

Este medicamento puede producir hipotensión y bradicardia. Para evitar la hipotensión debe mantenerse normovolemia, pero en caso de presentarse se usa fenilefrina, efedrina o etilefrina. El uso de agentes vasoacti-

vos de otro tipo debe hacerse teniendo en cuenta las posibles hipertensión pulmonar y arritmias del paciente obeso.

La bradicardia del alfa 2 agonista no potencia la producida por el remifentanilo, pero sí puede potenciar la producida por el fentanilo; sin embargo, responde de manera adecuada a la atropina.

La administración de la dexmedetomidina puede ser en bolo único al inicio de la cirugía o como premedicación de 1 µg/kg durante 15 min; su efecto dura 2 h. Si no se administra bolo se usa en infusión continua a 0.4 µg/kg/h y se suspende 20 min antes del despertar del paciente. El método alternativo es un bolo de 0.5 µg/kg al final de la cirugía, obteniéndose los efectos benéficos del fármaco sin la hipotensión intraoperatoria asociada al resto de los medicamentos de mantenimiento anestésico y a las posiciones extremas del paciente.

Ketamina

Como antagonista de la NMDA disminuye el dolor y la necesidad de opioides en el posoperatorio, así como la posibilidad de hiperalgesia. Al administrar dosis de 0.5 mg/kg PR ahorra el uso de opioides y, así, las posibles depresiones respiratorias en el obeso.

Ventilación

El uso de oxígeno en altas proporciones ayuda a disminuir la incidencia de náuseas posoperatorias. Se combina con aire para evitar atelectasias. Los obesos mórbidos desarrollan más atelectasias que los pacientes no obesos (19% de los pacientes hacen microatelectasias, 56% atelectasias focales y 6% segmentarias);²⁵ éstas persisten por más de 24 h. Para evitar esta complicación y manejar los cambios por la obesidad se han buscado diferentes métodos de ventilación.

El volumen corriente se calcula de acuerdo con el peso ideal del paciente, con una presión máxima inspiratoria de 35 cmH₂O y un ETCO₂ de 45 mmHg.

En caso de disminución en la saturación arterial de oxígeno se corrobora que el paciente no esté intubado selectivamente y se procede a aumentar la fracción inspirada de oxígeno. El PEEP puede mejorar el volumen pulmonar y la distensibilidad, pero aumenta la presión en la vía aérea y puede causar hipotensión. Por lo general los PEEP bajos no son suficientes y se requieren hasta 10 cmH₂O; es preferible ir titulándolo hasta tener una oxigenación adecuada.

En ocasiones pueden realizarse maniobras de reclutamiento.

La extubación se hace con el paciente despierto y semisentado; debe salir con oxígeno, pero sólo seguir con él en caso de desaturación.

El obeso debe pasarse sólo de la mesa de cirugía a la camilla de transporte. Si prequirúrgicamente usaba CPAP o BiPAP, debe continuar con ellos en el posoperatorio; para esto se requiere la completa recuperación de la conciencia del paciente.

Manejo de náuseas y dolor posoperatorio

Las náuseas se previenen con el uso de corticoides y ondansetrón. La reducción del uso de opioides en el posoperatorio es también de vital importancia en este aspecto.

El uso de fármacos como la metoclopramida se limita al posoperatorio si han fallado las otras medidas y únicamente cuando el aumento de la motilidad gastrointestinal, para evitar que influya en el acto quirúrgico o en su resultado final.

El IMC se relaciona directamente con la cantidad de dolor y el uso de analgésicos. El manejo del dolor es multimodal, con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anestesia local y dexmedetomidina intraquirúrgica.

Otra posibilidad de manejo de dolor es la peridural; sin embargo, su colocación no es fácil en estos pacientes y puede limitar la deambulación temprana, vital para evitar complicaciones posoperatorias.

El uso de la PCA, por su parte, se limita a quienes no hayan tenido un adecuado control del dolor, ya que el uso de opioides no es el ideal habida cuenta de la posibilidad de náuseas y apneas.

CONCLUSIONES

El uso de TIVA en pacientes obesos es seguro; debe acompañarse de monitoreo con BIS o entropía.

Propofol, remifentanilo, dexmedetomidina y rocuronio son los fármacos de elección, por evitar las complicaciones más frecuentes en el paciente obeso.

En cinco años de experiencia con pacientes obesos en la Clínica del Country la autora ha comprobado los beneficios de la TIVA en cada momento del acto anestésico; en intubaciones despiertos, cirugías cortas y largas, complejas y sencillas, ha constatado la seguridad de esta técnica anestésica, sin complicaciones asociadas a ella.

Los modelos farmacocinéticos están todavía por desarrollarse, abriendo un muy interesante campo para estudios futuros.

REFERENCIAS

1. **Kuruba R, Koche LS, Murr MM:** Preoperative assessment and perioperative care of patients undergoing bariatric surgery. *Med Clin N Am* 2007;91(3):339–351.
2. **Schumann R, Jones SB, Ortiz VE, Connor K, Pulai I et al.:** Best practice recommendations for anesthetic perioperative care and pain management in weight loss surgery. *Obes Res* 2005;13(2):254–266.
3. **Ramaswamy A, González R, Smith CDJ:** Extensive preoperative testing is not necessary in morbidly obese patients undergoing gastric bypass. *Gastrointest Surg* 2004;8(2):159–165.
4. **Mathier MA, Ramanathan RC:** Impact of obesity and bariatric surgery on cardiovascular disease. *Med Clin N Am* 2007;91(3):415–431.
5. **Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ et al.:** Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(5):305–313.
6. **Kurth T, Gaziano JM, Berger K et al.:** Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162(22):557–562.
7. **Machado M, Marqués Vidal P, Cortez Pinto H:** Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006;45:600–606.
8. **González H, Minville V, Delanoue K, Mazerolles M, Concina D et al.:** The importance of increased neck circumference to intubation difficulties in obese patients. *Anesth Analg* 2008;106(4):132–136.
9. **Adnet F, Borron SW, Racine SX, Clemessy JL, Fournier JL et al.:** The intubation difficulty scale (IDS): proposal and evaluation of a new score characterizing the complexity of endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1997;87(6):290–297.
10. **Brodsky JB, Lemmens HJ, Brock Utne JG, Vierra M, Saidman LJ:** Morbid obesity and tracheal intubation. *Anesth Analg* 2002;94(3):732–736.
11. **Davis G, Patel JA, Gagne DJ:** Pulmonary considerations in obesity and the bariatric surgical patient. *Med Clin N Am* 2007;91(3):433–442.
12. **Wada DR, Bjorkman S, Ebling WF et al.:** Computer simulation of the effects of alterations in blood flows and body composition on thiopental pharmacokinetics in humans. *Anesthesiology* 1997;87:884–899.
13. **Passannante AN, Tielborg M:** Anesthetic management of patients with obesity with and without sleep apnea. *Clin Chest Med* 2009;30:569–579.
14. **Hendrikus Lemmens J:** Perioperative pharmacology in morbid obesity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:485–491.
15. **La Colla L, Albertin A, La Colla G:** Pharmacokinetic model-driven remifentanil administration in the morbidly obese: the “critical weight” and the “fictitious height”, a possible solution to an unsolved problem? *Clin Pharmacokinet* 2009;48(6):397–398.
16. **Hendrikus Lemmens J, Brodsky JB, Bernstein DP:** Estimating ideal body weight—a new formula. *Obes Surg* 2005;15:1082–1083.
17. **Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmots JM:** Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993;78:657–665.
18. **Albertin A, Poli D, La Colla L et al.:** Predictive performance of “Servin’s formula” during BIS-guided propofol-remifentanil target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Br J Anaesth* 2007;98:66–75.
19. **La Colla L, Albertin A, La Colla G, Porta A, Aldegheri G et al.:** Predictive performance of the “Minto” remifentanil pharmacokinetic parameter set in morbidly obese patients ensuing from a new method for calculating lean body mass. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(2):131–139.
20. **Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM et al.:** Quantification of lean body weight. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1051–1065.
21. **Coetzee JF:** Total intravenous anaesthesia to obese patients: largely guesswork? *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:359–361.
22. **Zoremba M, Dette F, Hunecke T, Eberhart L, Braunecker S et al.:** A comparison of desflurane versus propofol: the effects on early postoperative lung function in overweight patients. *Anesth Analg* 21 de octubre de 2010. [Publicación electrónica antes que la impresa.]
23. **Meyhoff CS, Lund J, Jenstrup MT, Claudius C, Sørensen AM et al.:** Should dosing of rocuronium in obese patients be based on ideal or corrected body weight? *Anesth Analg* 2009;109:787–792.
24. **Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, Kianpour D, Lacour T et al.:** Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg* 2008;106(6):741–748.
25. **Eichenberger AS, Proitti S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR et al.:** Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem. *Anesth Analg* 2002;95(6):788–792.

Anestesia total intravenosa en pacientes con disfunción hepática

Fernando Raffán Sanabria, Daniel Benítez, Juan Carlos Díaz, Fabián Manrique

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con disfunción hepática desafían tanto el conocimiento como las habilidades del equipo médico–quirúrgico que debe manejarlos, tanto para procedimientos diagnósticos como terapéuticos. La disfunción hepática provoca en los pacientes grados variables de disfunción multiorgánica que los diferencian del resto de pacientes con otra patología, llegando a presentarse para el manejo anestésico pacientes con espectros variables de disfunciones, desde leves hasta con las formas más severas de falla multiorgánica. La mayoría de los procedimientos caen en alguna de estas intervenciones:

- Biopsia hepática.
- Endoscopia de vías digestivas.
- Hepatectomía.
- Cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular (TIPS, por sus siglas en inglés).
- Trasplante.
- Cirugía incidental (apendicitis, reemplazo de cadera, etc.).

No es el propósito de este capítulo profundizar en las consideraciones anestésicas del paciente con disfunción hepática, sino poner énfasis sobre todo en el efecto que la enfermedad hepática puede tener sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos usados en la anestesia total intravenosa (TIVA, por sus siglas en inglés) y cómo esta técnica puede afectar la función hepática y neurológica de los pacientes que la reciben.

FISIOLOGÍA Y ALTERACIONES SISTÉMICAS DEL PACIENTE CIRRÓTICO

El hígado es uno de los órganos más grandes del cuerpo humano; puede representar 2% del peso corporal total o entre 1 500 y 1 700 g aproximadamente en un adulto, y sus funciones metabólicas son imprescindibles para el funcionamiento corporal.¹ La alteración en su funcionamiento genera efectos sistémicos de gran importancia que requieren conocerlo para un adecuado manejo anestésico, donde la anestesia endovenosa total tiene un gran papel.²

El hígado es un órgano intraabdominal que se encuentra normalmente en el hipocondrio derecho, limitando por su cara posterosuperior con el hemidiafragma del mismo lado; se compone de dos lóbulos (derecho e izquierdo) divididos de manera anatómica por el ligamento falciforme, aunque existe otra división quirúrgica basada en la irrigación vascular. La unidad fundamental es el lobulillo hepático, el cual se compone de hepatocitos que rodean de manera radial la vena central, dirigidos linealmente y separados entre sí por los conductos biliares, el sistema linfático y tractos fibrosos que delimitan cada lobulillo.

Se estima que existen entre 50 000 y 100 000 de estas unidades.³

La suplencia vascular está dada de manera dual por la arteria hepática en 45 a 50%, y el restante 50 a 55% por la vena porta, que derivan en sinusoides capilares que atraviesan los lobulillos y drenan a la vena central, que a su vez deriva en las venas suprahepáticas y en la vena cava inferior. El flujo sanguíneo aproximado es de

1 350 cc/min que corresponden a 27% del gasto cardíaco. Los hepatocitos adyacentes a la vena central tienen un mayor número de nutrientes comparados con los que se encuentran más distales, lo que hace que estos últimos sean más susceptibles a la hipoxia.

La presión de entrada al circuito hepático (es decir, la presión portal) es de entre 8 y 100 mmHg, y al final del mismo (o sea, en las venas suprahepáticas, en la desembocadura de la vena cava) la presión es de casi 0 mmHg, lo cual se traduce en un circuito de bajas presiones a pesar de que se tiene un flujo sanguíneo alto.³

Adicionalmente, el flujo dado está regulado por los diferentes receptores en los vasos aferentes al circuito; se ha descrito que en la arteria hepática existen receptores alfa 1 adrenérgicos, beta 2 adrenérgicos, dopaminérgicos tipo 1 y colinérgicos, mientras que en la vena porta sólo existen receptores alfa 1 adrenérgicos y colinérgicos.

De todo lo anterior se puede deducir que el hígado es susceptible a cambios mínimos de presión con efectos considerables (p. ej., la cirrosis) y, adicionalmente, una de las maneras de disminuir la presión portal es el uso de betabloqueadores, que disminuyen el flujo por el sistema de la arteria hepática.

La innervación se puede clasificar de dos maneras:

1. La innervación parasimpática, dada por ramas del décimo par craneano o nervio vago.
2. La innervación parasimpática, dada por fibras de los segmentos T6 a T11.⁴

Todo el flujo sanguíneo intestinal se reúne en el hígado, por lo que es importante la cantidad de bacterias intestinales que pueden llegar hasta allí.

Es por eso que este órgano cuenta con un sistema de macrófagos especializados, llamados células de Kupffer, los cuales se encuentran por todos los sinusoides vigilando para evitar lesiones al hígado o paso de bacterias a la circulación general.⁵

El hígado cumple múltiples, diversas e importantes funciones, entre las cuales se encuentran:

- Síntesis metabólica: proteínas, carbohidratos y lípidos.
- Almacenamiento de vitaminas.
- Síntesis de factores de la coagulación.
- Almacenamiento de hierro.
- Biotransformación y eliminación de medicamentos.
- Síntesis de albúmina, alfa antitripsina, proteasas.
- Función inmunitaria.
- Formación y excreción de la bilis.

EVALUACIÓN PREANESTÉSICA

La disfunción hepática en un paciente que va a ser llevado a cirugía está relacionada con un mayor riesgo en la morbimortalidad perioperatoria. La magnitud del riesgo depende de la etiología y la severidad de la hepatopatía y del tipo de intervención quirúrgica, ya que la cirugía diferente al trasplante puede llevar a empeoramiento de la función, hasta falla hepática aguda.⁶

Una evaluación preoperatoria de rutina tiene como objetivo la detección de hepatopatía a través de una historia clínica completa y el examen físico, indagando por transfusiones previas, tatuajes, medicamentos, uso de drogas ilícitas, medicinas alternativas, sexualidad, antecedentes de ictericia y antecedentes familiares de enfermedad hepática, aparición de fatiga, prurito, equimosis, ictericia, eritema palmar, telangiectasias en araña, crecimiento parotídeo, contractura de Dupuytren, hepatoesplenomegalia, ascitis, circulación venosa colateral, edema en miembros inferiores, ginecomastia, atrofia testicular y pérdida de masa muscular. Si no hay sospecha clínica de hepatopatía no se requieren pruebas de función hepática.

Si hay suficiente sospecha o se conoce desde antes la condición de enfermedad hepática, se debe evaluar el grado de disfunción.⁶

En cuanto a la enfermedad de base, la hepatitis viral aguda es contraindicación para cirugía electiva; incluso debe considerarse, si es posible, aplazar una cirugía urgente hasta que las condiciones mejoren o se resuelvan. Los pacientes con hepatitis crónica leve sin evidencia de hipertensión portal y con función hepática normal pueden ser llevados a cirugía electiva, siendo ésta generalmente bien tolerada. Sin embargo, cuando ésta es considerada clínica, bioquímica o histológicamente activa, el riesgo quirúrgico aumenta. Cuando hay evidencia de descompensación clínica (alteración en la función sintética, excreción, hipertensión portal) el riesgo es aún más alto.

Los pacientes con síndrome metabólico pueden tener enfermedad por hígado graso no alcohólica (NAFLD) relacionada con mayor riesgo, el cual mejora cuando disminuyen de peso. La ictericia obstructiva con bilirrubina total > 11 mg/dL, malignidad, creatinina > 1.4 mg/dL, nitrógeno ureico > 10 mg/dL, albúmina < 3 g/dL, hematocrito < 30%, aspartato aminotransferasa > 90 UI/L y edad > 65 años: todos ellos están relacionados con un peor desenlace posoperatorio. El cuadro 16-1 resume los pacientes de alto riesgo con enfermedad hepática para cualquier cirugía.^{6,7}

Cuadro 16–1. Pacientes con enfermedad hepática en alto riesgo para cualquier cirugía

Child–Turcotte–Pugh C
 MELD > 15
 Falla renal aguda
 Falla hepática aguda
 Hepatitis alcohólica aguda
 Infección
 Anemia
 Bilirrubina > 11 mg/dL
 Edad > 65 años

Tomado y adaptado de las referencias 6 y 7.

En cuanto a la clasificación de la severidad, hay dos sistemas de puntuación para determinar el riesgo de morbimortalidad perioperatoria:

1. La clasificación de Child–Turcotte–Pugh (CTP), originalmente formulada en 1964 y modificada en 1973 (cuadro 16–2).
2. El modelo para la enfermedad hepática en estado terminal (MELD). En 2000 se estableció la siguiente fórmula:^{6,7}

$$\text{Puntuación MELD} = (9.57 \times \log_e[\text{creatinina}]) + (3.78 \times \log_e[\text{bilirrubina}]) + (11.2 \times \log_e[\text{INR}]) + 6.4$$

La evaluación del estado de conciencia es muy importante, ya que los medicamentos utilizados en anestesia pueden modificar ésta o inducirla sustancialmente, complicando el curso posoperatorio. Se debe evaluar la presencia de encefalopatía (cuadro 16–3).

Los pacientes con CTP A, B y C tienen un riesgo de mortalidad posoperatoria de alrededor de 10, 30 y 80%, respectivamente. Además de que esta clasificación no

Cuadro 16–2. Clasificación de Child–Turcotte–Pugh

Rasgo clínico	1 punto	2 puntos	3 puntos
A Ascitis (respuesta a diuréticos)	No	Leve (responde)	Moderada a severa (refractaria)
B Bilirrubinas (mg/dL) (en cirrosis biliar primaria)	< 2 (< 4)	2 a 3 (4 a 10)	> 3 (>10)
C INR	< 1.7	1.7 a 2.3	> 2.3
D Albúmina (g/dL)	< 2.8	2.8 a 3.5	> 3.5
E Encefalopatía	No	Grado 1–2	Grado 3–4

El puntaje total está entre 5 (bien compensada) y 15 (severamente descompensada). Child A = 5 a 6 puntos; Child B = 7 a 9 puntos; Child C = 10 a 15 puntos. Tomado y adaptado de las referencias 6 y 7.

Cuadro 16–3. Clasificación de la encefalopatía hepática⁹

Grado 1: cambios mínimos en el comportamiento y en el nivel de conciencia
 Grado 2: desorientación, somnolencia, asterixis y comportamiento inapropiado
 Grado 3: marcada confusión, incoherencia. La mayor parte del tiempo somnoliento, pero alertable al estímulo auditivo o doloroso
 Grado 4: paciente comatoso, con postura de descerebración o decorticación

es evaluada en estudios prospectivos, una de sus desventajas es la subjetividad en valorar la ascitis y la encefalopatía. La necesidad de un modelo más preciso llevó a la formulación del MELD, el cual incluye tres mediciones bioquímicas en una fórmula logarítmica. Ha sido evaluado en varios estudios prospectivos, encontrándose que los pacientes con puntajes < 10 pueden ser llevados a cirugía electiva, mientras que se debe tener precaución con los que tienen puntajes entre 10 y 15. En los pacientes con MELD > 15 se debe evitar la cirugía electiva hasta la mejoría o considerar el trasplante hepático.^{6,7}

Los valores de laboratorio no pueden ser menores de 1. El máximo de creatinina es 4. MELD < 10 = riesgo bajo; MELD 10 a 15 = riesgo intermedio, MELD > 15 = riesgo alto.^{6,8}

El CTP es más fácil de usar y está más difundido, pero hay que tomar en cuenta que los pacientes clases A y B con disfunción renal tienen un peor desenlace, por lo que es mejor utilizar el MELD, el cual muestra un aumento en el riesgo relativo de mortalidad casi linear en puntajes > 8 (figura 16–1).⁸

La clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) y la edad también contribuyen de manera independiente al riesgo de mortalidad: un ASA IV agrega el equivalente a 5.5 puntos MELD y un ASA V se asocia con 100% de mortalidad. Esta influencia es más grande en los primeros siete días de posoperatorio, tiempo después del cual el MELD es el determinante de riesgo. La edad < 30 años está asociada con muy baja mortalidad, mientras que si es > 70 años agrega el equivalente de tres puntos MELD.⁸ En cuanto al tipo de cirugía, hay algunas consideraciones:

- a. La cirugía de emergencia, en especial la abdominal, tiene una mortalidad muy alta, de 44% a tres meses.
- b. La cirugía abdominal incluyendo colecistectomía, colectomía y *bypass* gástrico, entre otras, tiene un riesgo elevado.

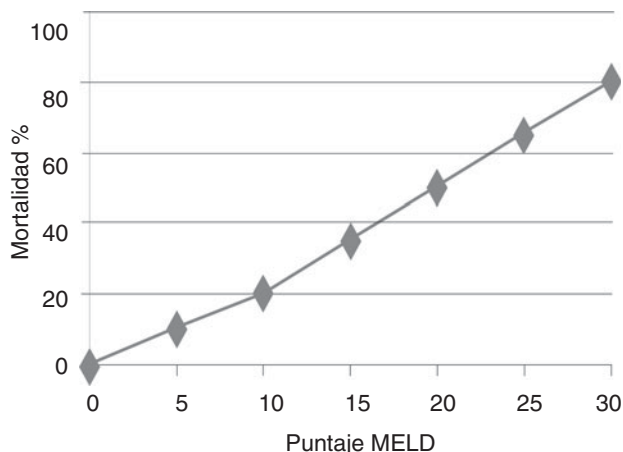


Figura 16-1. Relación entre MELD y mortalidad a 90 días. Se observa aumento proporcional en la mortalidad de forma lineal a partir de un puntaje MELD de 9. Tomado y adaptado de la referencia 8.

- c. La cirugía cardiaca con *bypass* cardiopulmonar también conlleva un riesgo elevado, aunque es menor si el CTP es < 8, por lo que en este caso se debe considerar aplazar o hacer intervenciones menos invasivas.

Es importante extremar precauciones con los pacientes de trauma y en general en intervenciones en las que se prevea altas pérdidas sanguíneas (cuadro 16-4).^{6,8}

En la preparación preoperatoria se debe solicitar hemograma completo, pruebas de coagulación y pruebas básicas de función renal y hepática, ya que son importantes para el cálculo del CTP, el MELD y para detectar anemia y disfunción renal. Hay pruebas que evalúan la reserva hepática en hepatectomía con compuestos marcados, como el de la tasa de retención de indocianina verde en 15 min (ICGR-15). En cirugía no hepática el enfoque se centra en abordar la amplia gama de trastornos fisiológicos causados por la disminución de la función hepática: malnutrición, encefalopatía, coagulopa-

Cuadro 16-4. Cirugías de alto riesgo en pacientes con enfermedad hepática⁶⁻⁸

Cirugía abdominal
Colecistectomía
Colectomía
Cirugía gástrica
Hepatectomía
Cirugía cardiaca (en especial <i>bypass</i>)
Cirugía de emergencia (de cualquier tipo)
Cirugía donde se prevea altas pérdidas sanguíneas

tía, ascitis e hiponatremia, evaluación cardiaca y pulmonar, y la presencia de varices esofágicas.⁷ El estado nutricional por lo general es deficiente. Los niveles de albúmina, prealbúmina y triglicéridos son necesarios, junto con la evaluación clínica, para hacer objetiva la valoración del estado nutricional. En cirugía electiva éste se debe mejorar ya sea por vía oral, nasointestinal o parenteral. Si hay antecedentes de alcoholismo debe tenerse en cuenta el déficit de tiamina y zinc. El ayuno preoperatorio en pacientes con disfunción hepática puede llevar a hipoglucemia, siendo necesarias mediciones periódicas de glucosa y la administración de dextrosa endovenosa.⁷ El amonio elevado es el factor más relacionado con encefalopatía hepática (HE), aunque no hay una clara relación causal. Otros relacionados son el manganeso, benzodiazepinas endógenas y la respuesta inflamatoria sistémica. Casi todos los tratamientos de la HE tienen como objetivo reducir la producción de compuestos nitrogenados por la flora intestinal: disacáridos no absorbibles como lactulosa y lactitol, antibióticos como la neomicina, metronidazol, vancomicina y rifaximina, y la disminución de la ingesta diaria de proteínas hasta 1 a 1.5 g/kg/día, prefiriéndose las de origen vegetal, ya que contienen más isoleucina y fibra. Para el manejo farmacológico de la HE se pueden utilizar moduladores del metabolismo del amonio como el L-ornitina L-aspartato (LOLA) y antagonistas GABA como el flumazenil.⁸ La disminución de la función sintética prolonga el tiempo de protrombina (PT), mientras que la malnutrición y la malabsorción llevan a deficiencia de vitamina K. Puede considerarse la administración de 10 mg de esta última antes de cirugía. El plasma fresco congelado contiene todos los factores de coagulación, pero debido a la corta vida media del factor VII (3 a 5 h), éste debe ser administrado justo antes de la cirugía y durante ella. El factor VII recombinante es altamente efectivo y corrige más rápidamente la coagulopatía, aunque el alto costo puede limitar su uso. La trombocitopenia es debida a secuestro por hipertensión portal y esplenomegalia. Si ésta es severa (< 20 000) se debe corregir antes de cirugía con transfusión de plaquetas, lo que puede no ser necesario con niveles más moderados. Adicionalmente se puede usar desmopresina, ya que causa un aumento en la expresión del factor von Willebrand, incrementando la agregabilidad plaquetaria. De ser necesario, los pacientes deben ser hemoclificados, hacerse las reservas de hemoderivados y realizárseles las pruebas de compatibilidad de manera anticipada, pues las transfusiones previas pueden inducir anticuerpos que hagan que estas pruebas tomen más tiempo.^{7,8}

El drenaje súbito de ascitis en una cirugía abdominal puede resultar en una disfunción circulatoria inducida

por paracentesis (PICD), la cual puede prevenirse con la administración de albúmina 8 g/L de ascitis removida. Preoperatoriamente se recomienda la paracentesis, diuréticos y dietas bajas en sodio con 1.5 a 2 g/día. La derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) disminuye efectivamente la ascitis, pero puede aumentar la incidencia de encefalopatía, sobre todo en pacientes con encefalopatía previa, edad > 60 años y disfunción renal. El tratamiento de la hiponatremia es inicialmente la restricción hídrica, pero puede ser difícil llevarla a cabo porque la hipovolemia puede conducir a un síndrome hepatorenal. Los vaptans o acuaréticos, que inhiben los receptores V2 en los túbulos colectores, aumentan la depuración de agua libre y pueden ser útiles en el manejo de la hiponatremia del paciente con cirrosis.⁷

Cualquier compromiso cardiovascular empeora el desenlace del paciente con disfunción hepática. Predomina el estado hiperdinámico, con aumento en la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y el volumen plasmático, y con reducción en la resistencia vascular sistémica y la presión sanguínea. Se puede presentar tanto cardiomiopatía cirrótica como alcohólica, entidades diferentes. El electrocardiograma puede revelar intervalo QT prolongado, relacionado con la severidad de la enfermedad, niveles elevados de péptido natriurético atrial y aumento de la mortalidad. En el ecocardiograma puede verse disfunción sistólica, diastólica y anomalías electromecánicas.⁷ La incidencia de síndrome hepatopulmonar puede llegar a 30% y se asocia con mayor morbimortalidad. Además de los signos de hipoxia crónica, el hallazgo clínico típico son la platipnea y la ortodeoxia, consistentes en disnea e hipoxia al pasar de supino a sentado, respectivamente. El ecocardiograma puede encontrar burbujas en la aurícula izquierda tras la inyección de solución salina por una vena periférica, evidenciando el *shunt*. El manejo es sintomático y de soporte, pero no hay un tratamiento efectivo, a excepción del trasplante hepático.⁷

Finalmente, dependiendo del tipo de cirugía prevista y si hay un historial de hemorragia digestiva alta, una endoscopia preoperatoria puede ser útil para evaluar el grado de las varices esofágicas, en especial si va a someterse al paciente a una cirugía del intestino proximal.⁷

MONITOREO

Además de monitoreo básico del electrocardiogramo continuo de una o más derivaciones, presión arterial

no invasiva, pulsoximetría y capnografía, puede necesitarse monitoreo adicional dependiendo del estado fisiológico del paciente y de la intervención quirúrgica planeada.⁷

Se aconseja corregir los defectos de la coagulación antes de proceder con accesos vasculares invasivos. Un catéter o línea arterial está indicado cuando se requiere vigilancia continua de la presión arterial, tomar muestras arteriales de gases y laboratorios y hasta monitorear el gasto cardíaco y la variabilidad del volumen sistólico mediante el análisis de la onda arterial. El uso de un catéter venoso central puede estar indicado para evaluar indirectamente el volumen intravascular mediante la presión venosa central y la respuesta a la administración de fluidos, para tomar muestras venosas de gases y laboratorios, para nutrición parenteral, aspiración de embolismo aéreo, administración de fármacos vasoactivos y medicamentos no recomendados en venas periféricas, como electrolitos a altas concentraciones, bicarbonato de sodio y algunos antibióticos. Puede necesitarse un catéter de arteria pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar y para monitorear la presión en cuña y el gasto cardíaco, aunque al principio suele utilizarse un introductor para que permita posteriormente el paso opcional del catéter de arteria pulmonar, e incluso un marcapasos transvenoso.⁷

La vigilancia de los defectos de la coagulación en curso debe ser realizada mediante pruebas de coagulación repetidas o, mejor aún, mediante el uso de la tromboelastografía (TEG), que permite evaluar en tiempo real los factores de coagulación, la trombina, la función plaquetaria y la fibrinólisis. Se recomienda en los casos necesarios el análisis frecuente de los gases sanguíneos y la glucemia, para evitar, diagnosticar y manejar tanto la acidosis y la alcalosis como la hipoglucemia y la hiperglucemia. También se recomienda en cirugía mayor la vigilancia de la temperatura mediante termómetro esofágico, nasofaríngeo o rectal, además del termómetro presente en el catéter de arteria pulmonar.^{6,7}

El monitoreo continuo del bloqueo neuromuscular y de la actividad cerebral bajo anestesia endovenosa es recomendable, antes que nada, debido a la acumulación y el comportamiento impredecible de los bloqueadores neuromusculares y los anestésicos endovenosos en presencia de disfunción hepática, más aún si se acompaña de disfunción renal, acidosis e hipotermia. El uso del índice bispectral (BIS) y la entropía de respuesta (RE) ha logrado tanto en sujetos sanos como en disfunción hepática disminuir los consumos de anestésicos, evitar la excesiva, innecesaria y temeraria sobreprofundidad anestésica, disminuir los tiempos de extubación y recuperación y evitar el recordar intraoperatorio. Se reco-

mienda mantener los valores entre 40 y 60, teniendo en cuenta que otros factores pueden alterar el puntaje en el monitor, como la hipoglucemia y la encefalopatía metabólica, disminuyéndola, o el uso de ketamina y efedrina, aumentándola.^{10,11}

EL HÍGADO Y LA ANESTESIA

Independientemente de la técnica anestésica utilizada, el hígado no está exento de sus efectos, ya que para cumplir las metas de la anestesia (amnesia, analgesia, relajación neuromuscular y protección neurovegetativa) se emplean diversos medicamentos: endovenosos e inhalados.

Los agentes inhalados, por ejemplo, reducen el flujo sanguíneo hepático, siendo el isorane el gas que menos lo produce; aunque no se conoce claramente el mecanismo de acción exacto de dichos agentes en el hígado y el sistema portal, se han observado efectos secundarios de algunos agentes inhalados, como la hepatitis descrita con el uso de halotano y en menor medida con isoflurano, al parecer mediados inmunitariamente. Esta forma de hepatitis no ha sido descrita con agentes hipnóticos como el tiopental o el propofol.

Más adelante se describirán las características y efectos sobre el metabolismo hepático de los medicamentos anestésicos de uso endovenoso.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA

Tomar la decisión de usar una técnica anestésica total intravenosa (TIVA, por sus siglas en inglés) implica el conocimiento fino de las opciones farmacológicas para el manejo del paciente con disfunción hepática (DH). Su condición patológica puede contraindicar, de forma absoluta o relativa, diferentes medicamentos utilizados en anestesia por las variaciones en su metabolismo, eliminación, acumulación de metabolitos, etc. Por muchos años el isoflurano ha ocupado un papel fundamental para el manejo anestésico del paciente con enfermedad hepática, causando poca alteración en el flujo hepático comparado con sus congéneres, y su adecuado perfil hemodinámico es una de sus mayores ventajas sobre otros anestésicos inhalados.¹² Sin embargo, una ventaja de la

TIVA sobre las técnicas balanceadas es la disminución del déficit cognoscitivo. Font sugiere que en población anciana la incidencia de déficit cognoscitivo posoperatorio podría ser 20% mayor en los pacientes con técnicas balanceadas vs. TIVA.¹³ De ahí que no sea tarea fácil encontrar opciones intravenosas equiparables en seguridad, estabilidad hemodinámica y estabilidad farmacocinética al isoflurano, con menor déficit cognoscitivo posoperatorio.

Clásicamente el manejo anestésico se ha basado en cinco grandes pilares: analgesia, amnesia, hipnosis, relajación neuromuscular y manejo de la respuesta neurovegetativa.¹⁴ Las técnicas balanceadas manejan la amnesia, la hipnosis y parte de la respuesta neurovegetativa con anestésicos inhalados halogenados, dejando la analgesia y el bloqueo neuromuscular a medicamentos intravenosos.¹⁵ De ahí que el manejo con TIVA sea posible sólo con la presencia de anestésicos intravenosos que tengan la capacidad de reemplazar a los halogenados, manteniendo el mismo perfil de seguridad y de efectividad, o incluso uno mejor.

Hipnóticos intravenosos en el paciente con disfunción hepática

Clásicamente, hipnóticos como tiopental, ketamina, etomidato, midazolam, propofol y metohexital se han utilizado para la fase de inducción sin mostrar diferencias clínicamente relevantes en dosis únicas en el paciente con disfunción hepática.^{15,16} Sin embargo, múltiples trabajos han demostrado la inconveniencia del uso de ketamina, tiopental y etomidato en infusiones continuas,¹⁵⁻¹⁷ razón por la cual se excluye su uso para TIVA.

Dichas exclusiones dejan al representante más estudiado de los hipnóticos en TIVA como la opción más recomendable de uso en infusiones continuas: el propofol. El 2,6-diisopropilfenol (propofol) es uno de los medicamentos más usados para TIVA en paciente sano²² y es tal vez el hipnótico más estudiado en pacientes con DH. Uno de los puntos interesantes del propofol es su aclaramiento metabólico (1.7 a 1.9 L/min), el cual sobrepasa el flujo hepático promedio (1.5 L/min), sugiriendo el metabolismo extrahepático de este medicamento,^{19,23} identificando los riñones, pulmones o intestinos como posibles metabolizadores extrahepáticos.²¹⁻²⁷ Pero, ¿podría este metabolismo tener un impacto clínico en el paciente con disfunción hepática.

Diferentes trabajos han abordado dicha pregunta. Wu y col. desarrollaron una medición de las concentraciones plasmáticas de propofol en paciente llevado a trasplante hepático (TH) bajo TIVA con propofol y re-

mifentanilo por TCI, siendo el desenlace principal la correlación de las dosis administradas por TCI vs. las concentraciones plasmáticas reales.²⁸ El autor encontró un aumento de 200% de las concentraciones plasmáticas comparadas con las programadas por TCI en todas las fases del TH, siendo más pronunciado aquél durante la fase anhepática, concluyendo que el uso del algoritmo de Marsh para la administración por TCI no es apropiado para el paciente llevado a TH con dosis normales. Es importante anotar que este hallazgo se vio relacionado también con la inestabilidad hemodinámica, donde fue mayor en los periodos donde era menor la depuración de propofol. Esto se relaciona con el trabajo de Shafer,²⁹ que encontró una alteración de la depuración hepática del propofol asociada a la alteración del flujo hepático durante cirugía abdominal mayor, abriendo las puertas al debate sobre el efecto directo de la patología hepática y sin tener en cuenta factores diferentes a la falla del órgano sobre la depuración del propofol. Sin embargo, Servin y col. llevaron a cabo un estudio similar en pacientes con cirrosis moderada (Child A–B) y cirugía no hepática, y no encontraron una diferencia en la vida media de eliminación en los pacientes con falla hepática en comparación con sujetos normales,³⁰ lo que deja al propofol como una opción adecuada, en el aspecto farmacocinético, para el paciente con DH.

Uno de los argumentos en contra de la TIVA con propofol hace referencia a la posible inestabilidad hemodinámica, sobre todo en procedimientos de alto riesgo de sangrado, como hepatectomías o TH (figura 16–2). Un trabajo realizado en Brasil evalúa la función ventricular derecha en pacientes llevados a TH con infusión continua de propofol.³¹ En 20 voluntarios encontraron alteraciones menores en la función ventricular derecha durante el procedimiento, sugiriendo que ésta no se ve significativamente alterada con infusiones continuas de propofol.

Webster y col. compararon la estabilidad hemodinámica de propofol vs. isoflurano para TH, encontrando

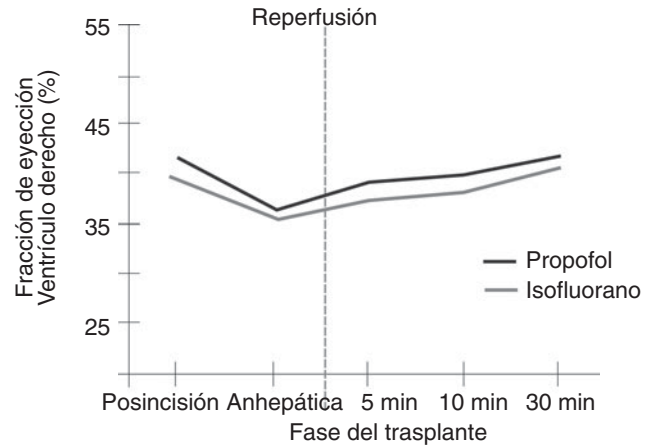


Figura 16–2. Curva de fracción de eyección del ventrículo derecho durante trasplante ortotópico de hígado. Variación de la fracción de eyección del ventrículo derecho con respecto a diferentes tiempos de trasplante ortotópico de hígado. Nótese que no se evidencia una diferencia significativa entre los valores de propofol (línea negra) e isoflurano (línea gris). Traducido y modificado del trabajo original de Gouvêa y col.³¹

un mejor perfil cardiovascular del anestésico inhalado después de la reperusión.³² Por otro lado, un reporte de la experiencia italiana de 150 casos de cortocircuito intrahepático portosistémico transyugular (TIPS, por sus siglas en inglés) con TIVA mostró 6.6% de inestabilidad hemodinámica en su serie,³³ demostrando la utilidad del uso de propofol en el aspecto hemodinámico.

La influencia del propofol sobre la fisiología del hígado también ha sido estudiada en diferentes campos. Mandell y col. evaluaron los cambios en el gradiente de presión venoso hepático con propofol y desflurano en pacientes llevados a TIPS sin encontrar cambio entre los valores despierto vs. anestesiado con propofol, lo contrario de desflurano, que al disminuir el gradiente durante la anestesia desestima el gradiente medido posterior al procedimiento³⁴ (cuadro 16–5).

Cuadro 16–5. Comparación de parámetros hemodinámicos y de oxigenación entre pacientes sometidos a TIPS, con propofol vs. desflurano

Variable	Desflurano			Propofol	
	Sedación (despierto)	Anestesia general	P	Sedación (despierto)	Anestesia general
Presión arterial media (mmHg) (media ± ds)	78.5 ± 10.8	77.6 ± 11.2	NS	74.2 ± 13.2	72 ± 9.5
Frecuencia cardiaca (lpm) (media ± ds)	85 ± 14	81 ± 12	NS	83 ± 19	84 ± 20
Sat O ₂ % (media ± ds)	98 ± 1.5	99 ± 0.6	NS	98 ± 1.5	99 ± 1.0
Presión venosa hepática libre (mmHg) (media ± ds)	11.9 ± 4.4	2.5 ± 4.1	< 0.05	14.3 ± 1.5	13.7 ± 4.6
Presión venosa hepática en cuña (mmHg) (media ± ds)	35.4 ± 7.6	38.2 ± 3.8	NS	33.7 ± 4.2	31.6 ± 5.2
Gradiente de presión hepática (mmHg) (media ± ds)	21.6 ± 7.4	14.7 ± 5.2	<0.05	19.4 ± 4.6	17.9 ± 5.1

Nótese la diferencia estadísticamente significativa sobre el gradiente de presión en pacientes sometidos a anestesia con desflurano comparado con propofol, que no afecta la medida de presión venosa hepática (traducido y modificado del trabajo de Mandell MS y col.).³⁴

Un trabajo desarrollado en Alemania comparó el flujo hepático entre propofol y desflurano, encontrando un flujo venoso hepático mayor en el grupo de propofol y sin diferencias significativas en variables hemodinámicas entre los dos grupos.³⁵

Si bien el propofol tiene un aceptable perfil farmacocinético,²²⁻²⁷ un aceptable perfil hemodinámico sin ser superior al isoflurano³¹⁻³³ y un buen desempeño en la conservación de la fisiología hepática,^{34,35} ¿en qué dosis es prudente su uso? Volviendo al hallazgo de Wu y col.,²⁸ un resultado secundario puede ser la solución a este problema. A pesar del aumento de 200% en las concentraciones plasmáticas, es importante resaltar la estabilidad de dichas concentraciones a través del tiempo. Es decir, a pesar de ser altas se mantenían altas y no variaron durante dosis continuas no variables. Esto lleva a pensar que sí es posible el uso del propofol en infusión continua, pero con ajuste de dosis. Dicho ajuste debería realizarse con respecto al efecto, pero medir el efecto del propofol mediante la estabilidad hemodinámica es un error en cirugía mayor, ya que dicha estabilidad está relacionada más bien con los estados de la volemia, el gasto cardíaco o la resistencia periférica que con la técnica anestésica.²⁹ En busca de ello, Tremelot y col. llevaron a cabo una serie de ocho casos de pacientes llevados a TH bajo TIVA con propofol.³⁶ Su objetivo era orientar el manejo anestésico con índice biespectral (entre 40 y 50) y evaluar la variación de las dosis guiadas por TCI con algoritmo de Marsh, en comparación a la fase de disección con la fase anhepática. Los resultados mostraron un perfil farmacocinético estable a excepción de la fase anhepática, donde se hizo necesaria la disminución significativa de las dosis TCI. Asociado a ello se encontró un adecuado perfil hemodinámico con tendencia a la inestabilidad en cuatro pacientes du-

rante la fase anhepática. Varios autores han comparado el midazolam vs. el propofol para sedación en pacientes cirróticos sometidos a endoscopia de vías digestivas altas no urgentes, con resultados a favor del propofol cuando se evaluaron tests cognoscitivos y psicométricos. En su trabajo publicado en el *Journal* de hepatología en 2011, Khamaysi I y col. estudiaron a 90 pacientes sometidos a endoscopias de vías digestivas altas comparando controles vs. cirróticos Child A con midazolam o con propofol; se encontró diferencia estadísticamente significativa tanto en los tests psicométricos como en los tiempos de recuperación a favor del propofol (cuadro 16-6).

Se evidencia mejor desempeño y menor tiempo de recuperación en los pacientes que recibieron propofol comparados con los que recibieron midazolam para sedación (traducido y modificado del trabajo original de Khamaysi y col.).³⁷

En conclusión, el uso de hipnóticos como ketamina, etomidato o tiopental en el paciente con DH es apropiado sólo en fases de inducción, siendo su infusión continua, para mantenimiento, no recomendada en el paciente con DH. Por otro lado, el propofol es la mejor opción para TIVA en paciente con DH, siendo seguro su uso en intervenciones no hepáticas y en TIPS, siempre guiado por el efecto farmacológico (BIS o entropía). En pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos gastrointestinales bajo sedación se recomienda el uso de propofol cuando se le compara con midazolam. El uso de propofol para trasplante hepático tiene evidencia contradictoria, por lo que es recomendable usar técnicas balanceadas con isoflurano hasta tener mejor evidencia de seguridad en estas intervenciones.

Analgésicos intravenosos para el paciente con disfunción hepática

Sin lugar a dudas los analgésicos opioides son los únicos medicamentos que tienen cabida dentro del manejo

Cuadro 16-6. Comparación de tests de conexión entre grupo control y pacientes cirróticos sometidos a endoscopia de vías digestivas altas

		Controles (n = 30)	Cirrosis + mida- zolam (n = 30)	Cirrosis + propofol (n = 30)	p (comparación entre los 2 gru- pos con cirrosis)
Test de conexión de números (seg)	Antes	26.0 (± 20)	72.8 (± 62)	87.5 (± 62)	< 0.01
	Después	24.0 (± 20)	85.6 (± 72)	74.2 (± 58)	< 0.001
Comparación antes vs. después dentro de cada grupo para el test de conexión de números: < 0.001					
Tiempo para recuperación (min)		3.5 (± 1)	11.5 (± 5)	4.1 (± 1.9)	< 0.001
Tiempo para alta (min)		35.0 (± 10)	110.0 (± 42)	38.0 (± 9)	< 0.001

para el dolor intraoperatorio y posoperatorio en el paciente con disfunción hepática. A excepción del remifentanilo, los opioides usados actualmente para anestesia muestran un metabolismo hepático, lo que limita su uso en estos pacientes. La morfina muestra un metabolismo preferentemente hepático (glucuronización), exhibiendo un aumento de la vida media de eliminación del medicamento en el paciente con DH.³⁸ La hidromorfona, con un metabolismo similar a la morfina (glucuronización), muestra un aumento en concentraciones plasmáticas debido a su reducido efecto de primer paso en el paciente con DH.³⁹ Sin embargo, estos dos medicamentos no tienen un impacto fuerte durante el posoperatorio, dejando su campo de acción al manejo del dolor posoperatorio, donde sus cambios en el perfil farmacocinético los hacen propensos al aumento de efectos adversos, de mayor importancia la depresión respiratoria.¹⁵

El grupo de los opioides sintéticos (fentanilo, sufentanilo y alfentanilo) también muestra una farmacocinética dependiente de la función hepática, no sólo por su metabolismo hepático, sino por su unión a proteínas (disminuidas en el paciente con DH). El uso de dosis únicas ha demostrado no tener cambios marcados en su farmacocinética en falla hepática o renal,⁴⁰ teniendo un impacto directo sobre el metabolismo de estos medicamentos los cambios en el flujo hepático. Chauvin y col. evaluaron en 12 pacientes con cirrosis no complicada la farmacocinética del sufentanilo en dosis única.⁴¹ No se encontraron diferencias significativas en depuración plasmática y fracción libre del medicamento, comparado con pacientes sanos. Haberer y col. analizaron la farmacocinética de una dosis única de fentanilo en pacientes cirróticos, encontrando un perfil similar entre el paciente con DH y pacientes sin alteración hepática.⁴² Ferrier y col. llevaron a cabo un experimento similar evaluando la farmacocinética del alfentanilo en dosis única con 11 pacientes con DH, encontrando un retardo en la eliminación e incremento en la fracción libre del medicamento, mostrando un efecto farmacológico más pronunciado en el paciente cirrótico.⁴³ Sin embargo, el uso de infusiones continuas ha mostrado acumulación del medicamento con subsecuente efecto prolongado del mismo.⁴⁴ En este escenario, el uso de fentanilo y sufentanilo está indicado durante el intraoperatorio, teniendo presente el aumento del efecto residual al despertar de estos pacientes, siendo poco significativo en el paciente con extubación programada en UCI, pero altamente relevante en el paciente a quien se piensa extubar al final de la cirugía. En este último grupo se recomienda, para el mantenimiento anestésico, una disminución de la dosis en bolos o infusión, con monitoreo

posoperatorio exhaustiva en las primeras 2 h en la unidad de cuidados posanestésicos.^{40,42-44}

Hasta este punto el uso de opioides en la anestesia del paciente con DH estaba ligado al uso con precaución de estos medicamentos. Sin embargo, con el desarrollo del remifentanilo dicha práctica ha ido cambiando. El remifentanilo es un opioide sintético con una acción ultracorta, con una potencia de 20 a 30 veces mayor que el alfentanilo.⁴⁵ Su efecto está supeditado a su enlace tipo éster, lo que implica pérdida del efecto farmacológico cuando dicho enlace es degradado por esteras plasmáticas.⁴⁵ Un estudio llevado a cabo por Dershwitz no encontró diferencia en la farmacocinética del remifentanilo al comparar 4 h de infusión continua en 10 pacientes en lista de espera para trasplante vs. 10 voluntarios sanos.⁴⁶

Posteriormente Navapurkar y col. llevaron a cabo una medición de niveles plasmáticos de remifentanilo en pacientes llevados a trasplante hepático, posterior a una infusión de 10 µg/kg/min.⁴⁷ Se encontró una diferencia significativa en los niveles plasmáticos durante la fase de disección con respecto a la fase anhepática. Sin embargo, la depuración del medicamento durante esas fases era comparable a las de un adulto sano. Un trabajo más reciente en población china encontró un perfil farmacocinético del remifentanilo análogo al paciente normal en pacientes llevados a TH, reafirmando los hallazgos de sus predecesores (figura 16-3).⁴⁸

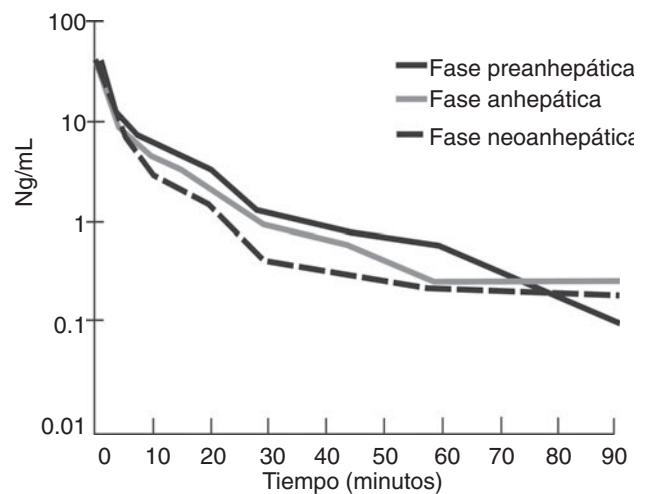


Figura 16-3. Curvas de concentración-tiempo de remifentanilo. Curva de concentración plasmática de remifentanilo durante trasplante ortotópico de hígado durante fase preanhepática (línea negra), fase anhepática (línea gris) y fase neoanhepática (línea punteada). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los tiempos descritos. Traducido y modificado del trabajo original de Zhang y col.⁴⁸

Según los hallazgos descritos en los anteriores trabajos, es prudente afirmar que el uso de remifentanilo para anestesia en infusión continua (incluso TCI) en pacientes con DH es confiable, con una farmacocinética comparable al paciente sano, dejando a este fármaco como la elección en este grupo de pacientes.^{15,45-48} Sin embargo, su uso como analgésico posoperatorio no tiene estudios grandes que lo avalen. Uno de ellos fue el trabajo de Dershwitz anteriormente mencionado,⁴⁶ el cual encontró como hallazgo secundario una susceptibilidad mayor a la depresión respiratoria en el paciente con DH con el uso de remifentanilo. Un reporte de caso de analgesia intraoperatoria y posoperatoria con remifentanilo en un paciente con cirrosis complicada por encefalopatía hepática para cirugía de columna vertebral no mostró una exacerbación de su cuadro neurológico, exhibiendo un adecuado control de dolor con una infusión de 0.04 a 0.075 µg/kg/min por cinco días, bajo vigilancia estricta, sin episodios de apnea.⁴⁹

En conclusión, el medicamento opioide de elección para manejo intraoperatorio del paciente con DH es el remifentanilo, debido a su perfil farmacocinético sin diferencias significativas con el perfil de un paciente sin comorbilidad hepática. El fentanilo y el sufentanilo son opciones válidas para uso por bolos o infusión continua, pero con una reducción de sus dosis en caso de extubación en salas, debido a su potencial acumulación y efecto prolongado en dosis de pacientes normales. El manejo del dolor posoperatorio debe ser extremadamente monitoreado, siendo opciones viables los bolos de hidromorfona, fentanilo o infusiones de remifentanilo, siempre esperando una posible depresión respiratoria. Deben evaluarse las técnicas locorreregionales para manejo de dolor posoperatorio siempre y cuando el paciente no esté coagulopático.

Bloqueadores neuromusculares en el paciente con disfunción hepática

El uso de bloqueadores neuromusculares (BNM) en el paciente con DH está sujeto a la necesidad de bolo único o infusión continua. El uso de bloqueadores de corta latencia, como succinilcolina o rocuronio en dosis única, está indicado en el paciente con hepatopatía con ciertas consideraciones. La succinilcolina ha mostrado una duración significativamente prolongada en los pacientes con DH, atribuida más que nada a la alteración de la síntesis de colinesterasas plasmáticas.^{15,50} El rocuronio es el BNM no despolarizante disponible con la latencia más corta⁵¹ cuya farmacocinética se ha estudiado en

diferentes oportunidades. Khalil y col. encontraron una disminución de la latencia (inicio del bloqueo) del rocuronio en el paciente cirrótico comparado con controles normales (158 s vs. 108 s), asociado a una recuperación disminuida.⁵² Por otro lado, Magorian y col. encontraron una vida media de eliminación incrementada en el paciente con cirrosis, lo que ratificó los resultados del estudio anterior.⁵³ A diferencia de trabajos anteriores, van Miert y col. no encontraron diferencia significativa en la latencia del rocuronio en pacientes con DH comparados con controles sanos; sin embargo, el tiempo de recuperación del bloqueo, la redistribución y la vida media de eliminación prolongado y la depuración plasmática reducida en el paciente cirrótico fueron resultados acordes a las investigaciones anteriores.⁵⁴

Otros trabajos en BNM no despolarizantes (BNMND) esteroideos han mostrado hallazgos similares al rocuronio. Duvaldestin y col. evaluaron el perfil farmacocinético del pancuronio en el paciente con cirrosis hepática, encontrando una mayor dosis necesaria para la obtención del bloqueo y un aumento del efecto farmacológico, explicado principalmente por el aumento del volumen de distribución.⁵⁵ Un estudio llevado a cabo por Lebrault y col. encontró una prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio en pacientes con DH comparados con controles sanos.⁵⁶ Este cambio se explica principalmente por una depuración plasmática inferior y una vida media de eliminación aumentada en este grupo de pacientes.

Por su parte, los BNMND tipo benzil-isoquinolona han mostrado un mejor desempeño en el paciente con DH. El perfil farmacocinético del atracurio y su metabolito laudanosina fue evaluado por Parker y col.⁵⁷ Su estudio encontró una diferencia significativa en la vida media de eliminación, sin cambios con el efecto farmacológico con respecto a los controles sanos. Sumado a esto, no encontró una diferencia significativa en la depuración de la laudanosina con respecto al control, concluyendo que el atracurio es una opción viable para el bloqueo neuromuscular en el paciente con DH. Estos hallazgos son esperables debido al metabolismo del atracurio, el cual es mediado por la eliminación de Hoffman, independiente de órgano, pero dependiente de pH y temperatura corporal.⁵⁸ Sin embargo, el cis-atracurio, uno de los 10 isómeros del atracurio con una potencia tres veces mayor a la molécula original,⁵⁹ ha mostrado el mejor perfil farmacocinético en el paciente hepático.

Con una latencia menor al atracurio,⁶⁰ el cis-atracurio presenta una menor liberación de histamina en el paciente normal,⁶¹ aunque esto no se ha medido en el paciente con DH. Sin embargo, el estudio realizado por De Wolf y col. muestra contundentes diferencias en el per-

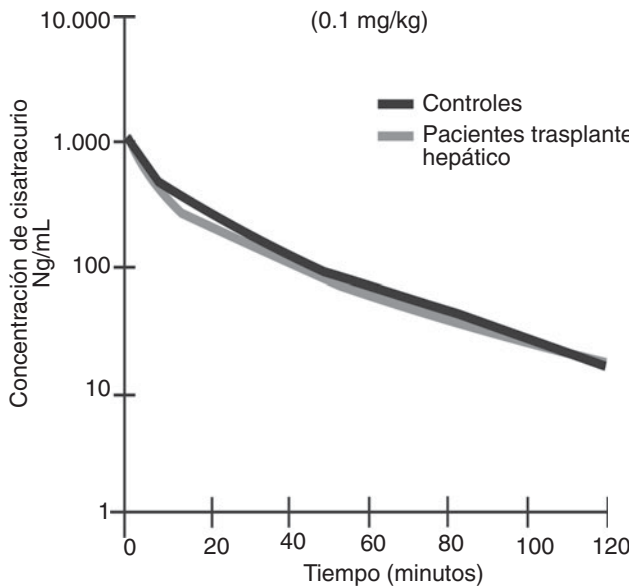


Figura 16-4. Curva semilogarítmica de concentración plasmática de cisatracurio. Pacientes llevados a trasplante hepático (línea clara) en comparación con pacientes sanos (línea oscura). No se evidencia una diferencia significativa entre las concentraciones del medicamento en los dos pacientes, demostrándose que no existen cambios significativos en la farmacocinética del paciente con disfunción hepática. Traducido y modificado del trabajo original de De Wolf y col.⁶²

fil farmacocinético del cis-atracurio en el paciente con DH, comparando sus resultados con lo publicado en la literatura sobre atracurio.⁶² Este estudio encontró un aumento en el volumen de distribución y en la depuración plasmática del cis-atracurio en el paciente con DH comparado con pacientes sanos, asociado a una vida media de eliminación sin diferencias significativas en los dos grupos (figura 16-4).

Estos hallazgos no tienen una diferencia de relevancia clínica, dejando al atracurio y a su isómero en igual-

dad de condiciones. Sin embargo, la diferencia radica en la concentración plasmática de laudanosina, la cual es menor después de dosis equipotentes con el uso de cis-atracurio.

En conclusión, el uso de BNM en el paciente con DH depende de su función. Para casos de dosis única para intubación orotraqueal se acepta la administración de succinilcolina, rocuronio o vecuronio, teniendo en cuenta que su efecto farmacológico es prolongado; de ahí que el tiempo quirúrgico sea la principal limitante de esta conducta y que el monitoreo de la relajación neuromuscular se vuelva obligatorio.^{15,50,52-54,56} El atracurio está indicado para dosis única, sin ajuste de dosis, manteniendo un perfil farmacocinético y farmacodinámico en el paciente con DH análogo al paciente normal.⁵⁰

En casos de dosis única o infusión continua el medicamento de elección es el cis-atracurio por encima del atracurio, debido a su farmacocinética y farmacodinamia incambiables en el paciente con DH con respecto al paciente sano, sumado a concentraciones plasmáticas inferiores de laudanosina y menor liberación de histamina con respecto al atracurio, en dosis equipotentes.⁵⁹⁻⁶² En el cuadro 16-7 se aprecia el perfil farmacológico de diversos medicamentos utilizados en anestesia intravenosa, donde se resalta la poca variación en la farmacocinética de propofol, remifentanilo y cis-atracurio en pacientes con disfunción hepática.

RESUMEN

El paciente con disfunción hepática requiere para su manejo el entendimiento de la fisiopatología del paciente cirrótico, de cómo la enfermedad hepática altera la farmacología de los medicamentos y de cómo los medi-

Cuadro 16-7. Perfil farmacológico de diversos medicamentos utilizados en anestesia intravenosa

Medicamentos	Metabolismo	Volumen distribución	Vida media	Aclaración
Morfina	Glucuronización (MA)	↑↑	↑↑	↓↓
Hidromorfona	Glucuronización (MA)	↑↑	↑↑	↓↓
Fentanilo	Desalquilación (CYP450)	↑	↑	↓
Remifentanilo	Esterasas plasmáticas	—	↑	—
Midazolam	Hidroxilación MA	↑	↑↑	↓
Propofol	Conjugación	↑↑	—	—
Tiopental	Conjugación	—	↑	—
Dexmedetomidina	Glucuronización	↑↑	↑↑	↓↓
Rocuronio	Mínimo	↑↑	↑	↓↓
Vecuronio	Desacetilación MA	↑↑	↑↑	↓↓
Cis-atracurio	Hoffman	—	—	—

Raffan F, Benítez D, Díaz JC, Manrique F: Comparación farmacológica entre diferentes medicamentos de uso intravenoso en la práctica anestésica.

camentos pueden alterar la función hepática de tal forma que se optimice su manejo. La anestesia total intravenosa es una buena alternativa en pacientes programados para implantación de TIPS, sugiriéndose su uso debido al poco efecto que posee sobre el gradiente portosistémico cuando se la compara con los halogenados. Debido a que el propofol aumenta el flujo sanguíneo he-

pático, potencialmente aumentaría el sangrado intraoperatorio durante la hepatectomía, lo que limitaría su uso en técnicas de ahorro sanguíneo intraoperatorias. Es posible que preserve el flujo en pacientes con estados de baja entrega de oxígeno. Por su perfil de seguridad se recomienda el remifentanilo como narcótico de elección en esta técnica.

REFERENCIAS

1. **Guyton AC, Hall JE:** The liver as an organ. En: *Textbook of medical physiology*. 11ª ed. Elsevier Saunders, 2006:859–862.
2. **Howard JP:** Physiology for anaesthesiologist. *Gastrointest Physiol* 2004;71.
3. **Kumar C, Bellany M:** *Gastrointestinal and colorectal anesthesia: physiology of gastrointestinal tract*. 2006:cap 1.
4. **Hansen MB:** The enteric nervous system. I. Organization and classification. *Pharmacol Toxicol* 2003;92(3):105–113.
5. **Richardson PD, Whittington PG:** Physiological regulation of the hepatic circulation. *Ann Rev Physiol* 1982;44:57–69.
6. **Malik S, Ahmad J:** Preoperative risk assessment for patient with liver disease. *Med Clin N Am* 2009;93:917–929.
7. **Muilenburg D, Singh A, Torzilli G, Khatri V:** Surgery in the patient with liver disease. *Anesthesiol Clin* 2009;27:721–737.
8. **Friedman LS:** Surgery in the patient with liver disease. *Transact Am Clin Climatol Assoc* 2010;121:192–205.
9. **Lizardi Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M:** Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol* 2003;2:122–130.
10. **Wang CH, Chen CL, Cheng KW et al.:** Bispectral index monitoring in healthy, cirrhotic, and end-stage liver disease patients undergoing hepatic operation. *Transplant Proc* 2008;40:2489–2491.
11. **Musialowicz T, Lahtinen P, Pitkänen O et al.:** *Comparison of spectral entropy and BisVista® monitor during general anesthesia for cardiac surgery*. Department of Anesthesiology, Kuopio University Hospital, Finlandia.
12. **Hursh D, Gelman S, Bradley EL Jr:** Hepatic oxygen supply during halothane or isoflurane anesthesia in Guinea pigs. *Anesthesiology* 1987;67:701–706.
13. **Fong H, Sands L, Leung J:** The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006;102:1255–1266.
14. **Chin VA, Forman SA:** Administration of general anesthesia. En: Levine WC: *Clinical anesthesia procedures of the Massachusetts General Hospital*. 8ª ed. Boston, Lippincott Williams & Wilkins, 2010:198.
15. **Garg RK:** Anesthetic considerations in patients with hepatic failure. *Int Anesthesiol Clin* 2005;43(4):45–63.
16. **MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A et al.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut* 1986;27:190–195.
17. **Muir WW III, Lerche P, Robertson JT, Hubbell JA et al.:** Comparison of four drug combinations for total intravenous anesthesia of horses undergoing surgical removal of an abdominal testis. *J Am Vet Med Assoc* 2000;217(6):869–873.
18. **Shoroghi M, Farahbakhsh F, Sheikhatan M, Sheikhfathollahi M, Abbasi A et al.:** Anesthetic recovery and hemodynamic effects of continuous thiopental infusion versus halothane for maintenance anesthesia in patients undergoing ocular surgery. *Acta Cir Bras* 2011;26(3):207–213.
19. **Huynh F, Mabasa VH, Ensom MH:** A critical review: does thiopental continuous infusion warrant therapeutic drug monitoring in the critical care population? *Ther Drug Monit* 2009;31(2):153–169.
20. **Forbes A, Alexander GJ, O’Grady JG, Keays R et al.:** Thiopental infusion in the treatment of intracranial hypertension complicating fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1989;10(3):306–310.
21. **Payen JF, Dupuis C, Trouve Buisson T, Vinclair M et al.:** Corticosteroid after etomidate in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012;40(1):29–35.
22. **Eikaas H, Raeder J:** Total intravenous anaesthesia techniques for ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(6):725–729.
23. **Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K et al.:** Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14C-propofol. *Xenobiotica* 1988;18:429–440.
24. **Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ:** Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987;66:1256–1263.
25. **Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ, White M:** Pharmacokinetics of propofol in female patients: studies using single bolus injections. *Br J Anaesth* 1987;59:1103–1110.
26. **Veroli P, O’Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH et al.:** Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992;68:183–186.
27. **Gray PA, Park GR, Cockshott ID et al.:** Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. *Xenobiotica* 1992;22:105–114.
28. **Wu J, Zhu SM, He HL, Weng XC et al.:** Plasma propofol concentrations during orthotopic liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(6):804–810.
29. **Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:348–356.
30. **Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberler JP, Winckler C et al.:** Pharmacokinetic infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990;65:177–183.

31. **Gouvêa G, Díaz R, Auler L, Martinho JM:** Evaluation of the right ventricular ejection fraction during orthotopic liver transplantation under propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008;101(2):161–165.
32. **Webster NR, Bellamy MC, Lodge JP, Sadek SA:** Haemodynamics of liver reperfusion: comparison of two anaesthetic techniques. *Br J Anaesth* 1994;72(4):418–421.
33. **DeGasperi A, Corti A, Corso R, Rampoldi A et al.:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): the anaesthesiological point of view after 150 procedures managed under total intravenous anesthesia. *J Clin Monit Comput* 2009;23(6):341–346.
34. **Mandell MS, Durham J, Kumpe D, Trotter JF et al.:** The effects of desflurane and propofol on portosystemic pressure in patients with portal hypertension. *Anesth Analg* 2003;97(6):1573–1577.
35. **Meierhenrich R, Gauss A, Mühling B, Bracht H et al.:** The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study. *Anaesthesia* 2010;65(11):1085–1093.
36. **Tremelot L, Restoux A, Paugam Burtz C, Dahmani S et al.:** Interest of BIS monitoring to guide propofol infusion during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27(12):975–978.
37. **Khamaysi I, William N, Olga A, Alex I et al.:** Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2011;54(1):72–7. Publicación electrónica: 22 de agosto de 2010.
38. **Razaq M, Balicas M, Mankan N:** Use of hydromorphone (Dilaudid) and morphine for patients with hepatic and renal impairment. *Am J Ther* 2007;14.
39. Drug Information Service: *Drug use in liver impairment, No. 67.* Canterbury, NZ: Canterbury DHB District Health Board, 2003.
40. **Scholz J, Steinfath M, Schulz M:** Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(4):275–292.
41. **Chauvin M, Ferrier C, Haberer JP, Spielvogel C et al.:** Sufentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesth Analg* 1989;68(1):1–4.
42. **Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P:** Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982;54(12):1267–1270.
43. **Ferrier C, Marty J, Bouffard Y, Haberer JP et al.:** Alfentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985;62(4):480–484.
44. **Höhne C, Donaubauber B, Kaisers U:** Opioids during anesthesia in liver and renal failure. *Anaesthesist* 2004;53(3):291–303.
45. **Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ et al.:** Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 1993;77(5):1031–1040.
46. **Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P et al.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996;84(4):812–820.
47. **Navapurkar VU, Archer S, Gupta SK, Muir KT, Frazer N et al.:** Metabolism of remifentanil during liver transplantation. *Br J Anaesth* 1998;81:881–886.
48. **Zhang LP, Yang L, Bi SS, Lu W, Zhang XH et al.:** Population pharmacokinetics of remifentanil in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Chin Med J (Engl)* 2009;122(9):1032–1038.
49. **Dumont L, Picard V, Marti RA, Tassonyi E:** Use of remifentanil in a patient with chronic hepatic failure. *Br J Anaesth* 1998;81(2):265–267.
50. **Thomas SD, Boyd AH:** Prolonged neuromuscular block associated with acute fatty liver of pregnancy and reduced plasma cholinesterase. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11:245–249.
51. **Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, Schiller WS, Mason MM et al.:** The neuromuscular effects of ORG 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991;75:191–196.
52. **Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C et al.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1994;80(6):1241–1247.
53. **Magorian T, Wood P, Caldwell J, Fisher D, Segredo V et al.:** The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* 1995;80(4):754–759.
54. **Van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM:** The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44(2):139–144.
55. **Duvaldestin P, Agoston S, Henzel D, Kersten UW, Desmonts JM:** Pancuronium pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. *Br J Anaesth* 1978;50(11):1131–1136.
56. **Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, Gomeni R, Henzel D et al.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985;62(5):601–605.
57. **Parker CJ, Hunter JM:** Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth* 1989;62(2):177–183.
58. **Welch RM, Brown A, Ravitch J, Dahl R:** The *in vitro* degradation of cisatracurium, the R, cis-R-isomer of atracurium, in human and rat plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:132–142.
59. **Belmont MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A et al.:** The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1139–1145.
60. **Lepage JY, Malinovsky JM, Malinge M, Cozian A, Pinaud M:** Comparison of equipotent doses of 51W89 and atracurium. *Anesthesiology* 1994;81:A1090.
61. **Lien CA, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S et al.:** The cardiovascular effect and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1131–1138.
62. **De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA et al.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996;76(5):624–628.

Anestesia total intravenosa en cirugía cardiovascular

Roberto González Oviedo

INTRODUCCIÓN

La anestesia en cirugía cardíaca, como en cualquier acto anestésico–quirúrgico, tiene un punto de vista perioperatorio en donde se debe conocer al paciente antes de la cirugía, poniendo especial énfasis en la cardiopatía que lo lleva a cirugía, el estado clínico, los estudios que llevaron a realizar el diagnóstico, los fármacos con los que se encuentra medicado para su control, exámenes de laboratorio y enfermedades coadyuvantes. En la actualidad los pacientes llegan en condiciones de gravedad en su estado clínico debido a problemas en la detección oportuna de la enfermedad y a la mayor frecuencia de reintervenciones. En el caso de pediatría la cirugía de mayor complejidad es a una edad cada vez más temprana. Intervienen también factores como la mayor longevidad de la población y la alta incidencia de enfermedades crónico–degenerativas.

Las cirugías cardíacas se dividen en las que se realizan con el apoyo de *bypass* cardiopulmonar y las que no lo requieren. Entre estas últimas se encuentra el cierre de conducto arterioso, coartación de aorta y fístulas sistémico–pulmonares y la revascularización de miocardio con el apoyo de herramientas para inmovilizar el miocardio sólo en la parte donde se va a realizar la anastomosis de los vasos. Sin embargo, el *bypass* cardiopulmonar se necesita en algunas cirugías de revascularización de miocardio y en todas en las que se realice la apertura de cavidades del corazón, como el cierre de defectos auriculares o ventriculares, plastia o implantación de válvulas cardíacas, así como la corrección de defectos congénitos del corazón en pediatría y, con me-

nor frecuencia, en adultos. En relación a los pasos en el transoperatorio, debe tenerse especial cuidado en la inducción, sobre todo en los pacientes con disfunción miocárdica por isquemia o infarto del miocardio, alteraciones en la función valvular, cardiopatías cianógenas o con hipertensión pulmonar, presencia de arritmias, alteraciones hidroelectrolíticas, o por efecto de fármacos como los inhibidores de la angiotensina, vasodilatadores, sin olvidar los fármacos que se dosifican para el control de diabetes, insuficiencia renal, enfisema pulmonar, etc.

Para la reducción de riesgos se requiere monitoreo invasivo continuo de las variables hemodinámicas, que ayuda a realizar un diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de las alteraciones detectadas, secundarias a un sangrado importante y estimulación de arritmias por manipulación del corazón, en especial durante los preparativos para la conexión del *bypass* cardiopulmonar, en donde la sangre del paciente se mezcla con cristaloideos y coloides del llenado de los circuitos, oxigenador y cánulas, momento en el cual se alteran la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos anestésicos. Durante este tiempo es importante brindar una adecuada perfusión y oxigenación a los tejidos, y luego de la separación del *bypass* cardiopulmonar se requiere mantener la estabilidad hemodinámica, realizar la hemostasia y el cierre del esternón. Es indispensable efectuar el adecuado manejo del dolor y en ciertas ocasiones (si así se planea y respetando las condiciones clínicas del paciente) realizar una extubación temprana, para continuar el manejo en terapia intensiva con una vigilancia hemodinámica similar pero con menores variables que controlar, concentrándose en la vigilancia hemodinámica, el manejo de fármacos inotrópicos, cronotrópicos o

vasoactivos, vigilancia y manejo del sangrado por sondas torácicas, sedación y analgesia hasta el retiro de sondas y los catéteres de monitoreo hemodinámico.

HISTORIA DE LA ANESTESIA INTRAVENOSA EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

La historia de la anestesia cardíaca está íntimamente relacionada con otros avances en ciencia, medicina y cirugía cardíaca. El primer reporte de anestesia en cirugía cardíaca es el referente al manejo médico de una comisurotomía mitral efectuada por Sir Harry Setter en 1925. La anestesia fue administrada por el cirujano Eric Lindsay, quien describió que el paciente fue premedicado con morfina y atropina, inducido con ACE (una combinación de alcohol absoluto, cloroformo y éter), con mantenimiento con éter vía tubo endotraqueal, con ventilación espontánea y monitoreo de la presión arterial cada 5 min. En 1938 Robert Gross reportó el cierre de un conducto arterioso con anestesia administrada por una enfermera empleando ciclopropano. Luego, en 1944 Clarence Crawford realizó la primera reparación de coartación de aorta empleando ciclopropano y óxido nitroso con tubo endotraqueal y ventilación controlada. Fue el Dr. Blalock el responsable del desarrollo de la anestesia cardíaca al reconocer que se necesitaba un nivel más profesional del personal responsable de la anestesia en su departamento de cirugía. Así fue como Austin Lamont realizó su entrenamiento en anestesia en la Universidad de Wisconsin y retornó a la Universidad Hopkins en 1943 para realizar el 20 de noviembre de 1944, y ya como director de anestesia del hospital, la primera anestesia cardíaca para una fístula de Blalock-Taussig (fístula entre arteria subclavia y pulmonar).

Posteriormente, entre 1946 y 1950 fue creciendo el papel de los anestesiólogos cardiovasculares en cirugías de niños con cardiopatías congénitas, y son las palabras de Lord Brock las que describen que estos procedimientos involucran una considerable ansiedad, demanda de trabajo, entusiasmo y coraje. Fueron creciendo los avances científicos al crearse los sistemas absorbedores de CO₂, el monitoreo del electrocardiograma y la técnica de hipotermia para disminuir la incidencia de hipoxia cerebral. Fue en San Francisco donde se describió el uso de oxígeno, óxido nitroso, curare y morfina, lo que más tarde se llamó anestesia balanceada.

En 1951 Keown publica la anestesia de una comisurotomía mitral empleando premedicación con fenobarbital y morfina, óxido nitroso, anestesia local de nervios intercostales y bolos de morfina adicional, con la controversia del uso de relajantes musculares como curare y succinilcolina. Se recomendaba el uso de ventiladores para que el anestesiólogo tuviera las manos libres, se enfatizaba la restricción de líquidos para evitar sobrecargas de volumen. Más adelante, con la tendencia de la llamada “anestesia ligera”, se intubaba con anestesia tópica y pequeñas dosis de tiopental, óxido nitroso y morfina, con monitoreo de presión no invasiva en miembros inferiores y electrocardiografía con el cardiólogo presente.

El primer libro de anestesia para cirugía de corazón lo publicó en 1956 Kenneth Keown, quien enfatiza la creación de un equipo de trabajo entre el cirujano cardiovascular y el anestesiólogo y enumera a los pioneros de la cirugía cardiovascular con los anestesiólogos con quienes trabajaban.

En 1957 se administra halotano, ya se emplean transductores de presión y se utiliza por primera vez la máquina corazón-pulmón empleando barbitúricos y narcóticos en bolos.

En la década de 1960 hubo un auge en la cirugía con circulación extracorpórea; se inicia la cirugía valvular, el *bypass* aortocoronario y el primer trasplante cardíaco. Durante los primeros años de la década se empleaba el halotano en bajas concentraciones y con el artículo de Lowenstein en 1969, donde enfatizaba que el uso de la morfina en dosis altas evita la “depresión miocárdica”, se popularizó esta técnica, llegando a conocerse como “anestesia cardíaca” (morfina más oxígeno y relajantes musculares). Diez años después el Dr. Theodore H. Stanley realizó un reporte reemplazando la morfina por fentanilo (también en dosis altas de 50 a 100 µg/kg), porque la morfina causaba vasodilatación y necesidad de gran volumen de líquidos. En esas fechas se recomendaba mantener al paciente intubado, bajo sedación y adecuada analgesia por 24 h en el posoperatorio.

En 1978 se fundó la Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares, con grandes avances en tecnología, monitoreo y farmacología cardiovascular. En 1982 se popularizaron las dosis altas de tiopental para la protección cerebral tratando de prevenir las disfunciones cerebrales, las cuales disminuyeron cuando se reemplazaron los oxigenadores de burbuja por los de membrana y con el uso de bombas centrífugas en lugar de las de rodillo, además del empleo de filtros en el circuito del *bypass* cardiopulmonar como prevención de embolias cerebrales.

Con los anestesiólogos cardiovasculares unidos se desarrollaron grandes avances, entre los que destacan la

implementación de técnicas de *fast track*, la adaptación de cirugías de revascularización sin circulación extracorpórea, el *bypass* normotérmico, la revascularización con láser y mejores técnicas de monitoreo, entre otros.

La anestesiología cardiovascular fue la primera subespecialidad reconocida, debido a la necesidad de tener un especialista que conociera la fisiopatología de las cardiopatías, con una variedad de técnicas anestésicas que interactuaban con la fisiopatología de la cardiopatía, además de conocer las diferentes tecnologías implementadas en cirugía cardíaca, como hipotermia, perfusión coronaria, cardioplejía y monitoreo cardiovascular. Esta experiencia contribuyó a las mejoras en la práctica clínica de la anestesia general, sobre todo en el manejo del paciente en estado crítico y en el paciente cardiopata para cirugía no cardíaca.¹

EFFECTOS HEMODINÁMICOS DE LOS ANESTÉSICOS ENDOVENOSOS

Uno de los objetivos del manejo de los pacientes para cirugía cardíaca es lograr estabilidad hemodinámica y así disminuir la incidencia de isquemia del miocardio perioperatoria. Los anestésicos que se emplean se eligen según la función de hemodinamia que presente el paciente en el preoperatorio, la experiencia del anestesiólogo y la planeación de extubación temprana. En general, en anestesia cardíaca se recomienda la administración de los fármacos en forma lenta; si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica es recomendable, antes de la inducción de la anestesia, el monitoreo con electrocardiograma, saturación de oxígeno y la colocación bajo anestesia local y sedación de un catéter para monitorear la presión arterial en forma continua, para la detección oportuna de arritmias, isquemia del miocardio, hipotensión o hipertensión arterial y así brindar el tratamiento oportuno.

Múltiples estudios del propofol y sus efectos hemodinámicos empezaron en 2001, cuando se publicó que tiene un modesto efecto inotrópico negativo mediado probablemente por inhibición de los canales tipo L de calcio que modulan la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Igualmente, Kanaya y col. reportan que se incrementa la sensibilidad de las miofibrillas al calcio vía la proteína cinasa, y otras investigaciones demostraron que en dosis altas el propofol produce una inhibición de la producción de AMP cíclico, de tal manera que disminuye la respuesta contráctil a la estimulación adre-

nérgica. Por otro lado, un estudio del efecto del propofol en miocitos humanos no reporta este efecto inotrópico a concentraciones clínicas, y otra publicación que tampoco encontró este efecto inotrópico negativo es la que realizaron Srung y col., en donde se asevera que el propofol no altera la reserva contráctil.²⁻⁴

Múltiples estudios han demostrado que el propofol produce disminución de las resistencias vasculares sistémicas por efecto directo sobre la modulación del tono vascular, por estimulación del óxido nítrico en el endotelio vascular, y este efecto es menor en pacientes con disfunción endotelial por aterosclerosis o hipertensión arterial. Otro aspecto que se ha demostrado es el efecto de disminución de la actividad simpática por inhibición de mecanismos vasomotores en la médula ventrolateral.^{5,6} Esta inhibición simpática se amplifica en pacientes con actividad alta del sistema nervioso simpático, como los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Sobre la vasculatura pulmonar el propofol atenúa la vasodilatación dependiente de endotelio al incrementar la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. Éste es un efecto benéfico en casos como la tromboembolia pulmonar y la hipertensión pulmonar primaria.⁷⁻¹⁰

El midazolam produce cambios hemodinámicos ligeros que incluyen disminución de la presión arterial en 20%, aumento de la frecuencia cardíaca de 15% con un índice cardíaco sin modificación presentándose pequeñas diferencias en dosis de 0.2 mg, 0.25 mg y 0.3 mg/kg.

En relación al etomidato, muchos estudios han documentado la estabilidad hemodinámica de este fármaco en dosis de 0.15 a 0.30 mg/kg; sin embargo, dosis mayores causan disminución de la presión arterial.

La ketamina produce aumento de la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco, las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, por incremento de la entrada de calcio en el retículo sarcoplásmico y la liberación de norepinefrina. El gasto cardíaco y la presión arterial aumentan hasta 25% produciendo un aumento inaceptable del consumo de oxígeno miocárdico en pacientes con cardiopatía isquémica, siendo rara la aparición de arritmias. Estos efectos son dependientes de dosis, secundarios al estímulo sobre el sistema nervioso central y a la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Sin embargo, sus propiedades depresoras miocárdicas directas pueden manifestarse cuando se bloquean las respuestas reflejas simpáticas; así las benzodiazepinas pueden minimizar las respuestas cardioestimuladoras. Si este efecto corrector supera al estimulante se puede observar caída de la presión arterial al inicio de la inducción anestésica.¹¹⁻¹⁴

Por vía parenteral, intravenosa o subcutánea, la administración de ketamina en dosis bajas parece presentar (nivel de evidencia II) beneficios como:

- a. Atenuar el incremento de IL-6 después de cirugía de revascularización del miocardio con *bypass* cardiopulmonar con una sola dosis de 0.25 mg/kg.
- b. Reducción de la incidencia de delirio posoperatorio en dosis preinducción de 0.5 mg/kg.
- c. Atenuar la activación de neutrófilos.
- d. Disminución del dolor de la administración de propofol.
- e. Reducción de los requerimientos de opioides posoperatorios.

Pero quizá la mayor utilización de la ketamina sea para atenuar la hiperalgia secundaria a la administración de altas dosis de opioides, además de ser inductor en casos de choque hipovolémico, con pericarditis constrictiva y en ciertas cardiopatías congénitas en las que se requiere aumento de resistencias vasculares periféricas.

Una ventaja de los opioides en cirugía cardiaca es la estabilidad cardiovascular. El fentanilo y el sufentanilo tienen efectos similares y en pacientes críticos se requiere disminuir la dosis por alteraciones en la farmacocinética; sin embargo, el sufentanilo y el remifentanilo presentan mejores resultados que el fentanilo al presentarse mayor estabilidad hemodinámica, menor empleo de vasodilatadores e inotrópicos y al lograr el objetivo de conseguir una intubación temprana exitosa.¹⁵

La dexmedetomidina, un alfa 2 agonista adrenérgico de alta especificidad, tiene una rápida distribución por los tejidos con efectos de sedación analgesia; sin incrementar la depresión respiratoria de los opioides reduce la estimulación simpática al estímulo quirúrgico y atenúa la respuesta neuroendocrina durante la cirugía. Se ha demostrado que el uso de dexmedetomidina tiene una significativa reducción en los requerimientos de anestésicos; la dosis de fentanilo fue disminuida de 12.5 a 3.2 µg/kg, que equivalen a 74% de reducción del requerimiento. En otra investigación se encontró una reducción de 48%. Con las nuevas técnicas de dosis bajas de opioides para realizar una extubación temprana la administración de dexmedetomidina logra una reducción en la dosis de inductor, opioides y relajantes musculares, y en el posoperatorio permite continuar con una sedación sin deprimir la frecuencia respiratoria. En algunos estudios se ha visto una reducción de la dosis analgésica de la morfina.

En anestesia cardiaca el uso de dexmedetomidina ayuda a controlar la taquicardia y la hipertensión arterial, factores que aumentan el consumo de oxígeno por el miocardio en el paciente coronario isquémico. La dosis administrada es de importancia, ya que si se indica una dosis alta se puede presentar hipertensión arterial y bradicardia, por lo que en pacientes susceptibles a com-

plicarse por estas alteraciones hemodinámicas se recomienda administrar en dosis de entre 0.2 y 0.4 µg/kg/min sin dosis de impregnación, sobre todo en patologías como hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad del tronco coronario izquierdo, estenosis mitral severa y en insuficiencia aórtica y tricuspídea.¹⁶⁻¹⁸

BYPASS CARDIOPULMONAR Y ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA

La farmacocinética de los anestésicos se basa en un modelo tricompartmental en donde existe la distribución del fármaco en un compartimento central (V1), un compartimento de órganos con alta perfusión sanguínea (V2) y un compartimento de órganos de baja perfusión sanguínea (V3). Durante el *bypass* cardiopulmonar el volumen del compartimento central se aumenta en forma súbita al mezclarse el volumen circulante del paciente con el líquido de llenado de los circuitos reservorio y oxigenador de la máquina para el *bypass* cardiopulmonar, causando alteraciones en la farmacocinética y la farmacodinamia de los anestésicos endovenosos, al alterar la concentración, la distribución y la eliminación. Son múltiples las causas responsables, entre ellas:

- a. La hemodilución.
- b. La disminución de proteínas plasmáticas.
- c. La hipotensión arterial.
- d. La hipotermia.
- e. El flujo no pulsátil.
- f. La disminución de flujo del circuito pulmonar.
- g. La captura de fármaco por el circuito del *bypass*, lo cual resulta en una alteración de la concentración de los fármacos en relación a la que se presentaba previamente¹⁸⁻²⁰ (cuadro 17-1).

Para llenar los circuitos de la máquina de *bypass* cardiopulmonar se requiere de 1.5 a 2 L de solución cristalinoide o puede combinarse con coloide o sangre. Esto resulta en una reducción del hematócrito de alrededor de 25% y un incremento del volumen plasmático de 40 a 50%, lo que reduce rápidamente la concentración de los fármacos. Igualmente, se reducen las concentraciones de albúmina y alfa-glucoproteínas que afectan la relación del fármaco unido a proteínas y la fracción libre en plasma, que es la que va a interactuar con los receptores y producir el efecto deseado. El grado de unión a las proteínas depende de la concentración del fármaco, la afini-

Cuadro 17-1

Proceso farmacocinético	Alteración fisiológica	Efecto de farmacocinética
Absorción	Hemodilución y alteraciones del flujo sanguíneo regional	Reducción de absorción de fármacos vía oral, intramuscular, subcutánea
Distribución	Secuestro pulmonar de fármacos. Atrapamiento de fármaco por circuitos de máquina <i>bypass</i>	Disminución del volumen de distribución e incremento de nivel de concentración de fármacos al salir del <i>bypass</i> cardiopulmonar
	Disminución del flujo sanguíneo pulmonar	Disminución de distribución pulmonar de fármacos e incremento de niveles sistémicos
	Hipotensión, alteraciones flujo sanguíneo regional	Disminución del volumen de distribución
	Hemodilución	Disminución de concentración plasmática
	Disminución de proteínas plasmáticas	Aumento de fracción libre de los fármacos
Eliminación	Disminución del flujo sanguíneo hepático	Disminución del aclaramiento hepático
	Hipotermia	Disminución de depuración de 3%/°C de hipotermia, disminución del metabolismo hepático
	Disminución del flujo sanguíneo renal	Disminución del aclaramiento renal

dad por las proteínas y la presencia de otros fármacos que compitan por la unión a proteínas (p. ej., heparina, anticoagulante empleado durante el *bypass* cardiopulmonar).

También existen alteraciones del pH que causan alteraciones en el grado de ionización y en la unión de los fármacos a las proteínas.

El flujo no pulsátil y la disminución de perfusión de órganos como cerebro, hígado y riñones implican alteraciones en la distribución y el metabolismo de los fármacos. La hipotermia empleada durante el *bypass* cardiopulmonar disminuye el metabolismo y la actividad enzimática, lo que también altera el metabolismo y la excreción de los fármacos. Un fenómeno también estudiado es el secuestro de fármacos por los circuitos y el oxigenador de la máquina de *bypass* cardiopulmonar; el que no pase sangre al circuito pulmonar causa que fármacos como el fentanilo sean secuestrados y liberados al final del mismo al volver a circular sangre por los pulmones. Sobre este tema se ha documentado que el mantener un pH alto aumenta este efecto de secuestro por cambios en la ionización del fármaco.^{21,22}

En la práctica clínica se ha demostrado una reducción transitoria de la fracción libre y la concentración de los fármacos (usualmente menos de 5 min) debido a la hemodilución. El volumen de distribución de muchos agentes anestésicos es grande por su alta solubilidad en lípidos, por lo que los tejidos tienen un reservorio del fármaco administrado previo al inicio del *bypass* cardiopulmonar; además, como la fracción libre del fármaco aumenta por efecto de la disminución de las proteínas, esto restablece el equilibrio farmacodinámico.

Durante el *bypass* cardiopulmonar se somete a algún grado de hipotermia empleada al principio para preve-

nir eventos neurológicos; más recientemente este efecto ha resultado controversial y en los últimos tiempos se ha incrementado la práctica de la normotermia. La hipotermia favorece el paso de líquidos del espacio intravascular al intersticial, con lo que se produce una alteración en el volumen de distribución y se activa una reacción en el sistema endocrino que produce vasoconstricción periférica. A temperaturas nasofaríngeas de entre 25 y 30 °C disminuye la actividad enzimática en hígado y riñón, lo que reduce el metabolismo de muchos fármacos. Los cambios en la perfusión renal resultan en disminución de depuración por esta vía, lo que prolonga el efecto de los fármacos, y este efecto se invierte durante la fase de recalentamiento, por lo que es habitual ajustar la dosificación de los fármacos con gran volumen de distribución, como el fentanilo o el sufentanilo, que se redistribuyen antes del inicio de la CEC y permanecen secuestrados a su paso por los pulmones y músculos; posteriormente su nivel plasmático aumenta tras el recalentamiento y al reiniciar la ventilación del paciente. En suma, la hemodilución y la hipotermia empleadas durante la CEC producen una serie de modificaciones en la concentración plasmática de los fármacos y en sus sitios de acción que hacen que el manejo farmacológico sea interesante y complejo, y permite disminuir las dosis de mórnicos, benzodiazepinas y relajantes musculares utilizadas durante la CEC, que al ser fármacos de eliminación rápida contribuyen a una rápida recuperación posanestésica y a disminución del tiempo de ventilación mecánica²³ (cuadro 17-2).

La comunicación anestesiólogo-perfusionista es fundamental: por ejemplo, si un paciente está hipertenso por un plano anestésico superficial y en lugar de profundizarse el plano anestésico el perfusionista disminuye el

Cuadro 17–2. Propofol, concentraciones terapéuticas en el sitio efecto, intubación

Concentración de propofol en el sitio efecto	µg/mL
Sin premedicación	6 a 9
Premedicación	3 a 4.5
Mantenimiento con N ₂ O	2 a 5
Analgésico opiáceo	2 a 4
Respiración adecuada para la emergencia	1 a 2
Sedación	1 a 2

flujo de la circulación extracorpórea (CEC) para disminuir la PAM, la perfusión de los tejidos va a empeorar, ya que estarían con un aporte de oxígeno disminuido por la vasoconstricción simpática. Por el contrario, si el anestesiólogo aumenta el aporte de fármacos para disminuir las resistencias vasculares sistémicas (RVS) y mantener una presión arterial media (PAM) no superior a 60 mmHg y el perfusionista aumenta cada vez más el flujo para mantener esa PAM por encima de 80 mmHg, se presenta un aumento de concentración de fármacos no necesaria para causar el efecto deseado.

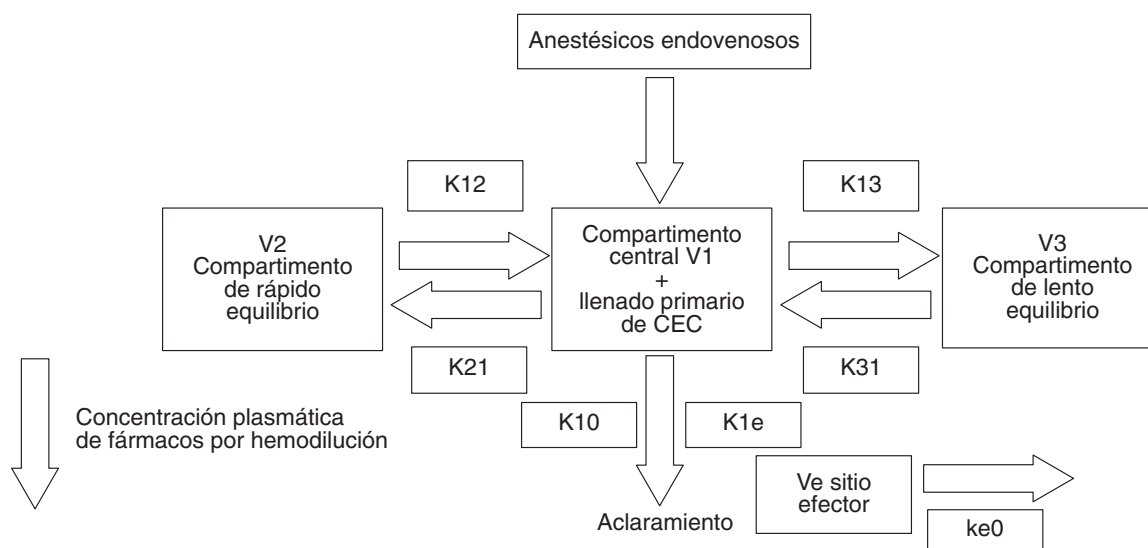
Durante la CEC se produce una disminución del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular que está relacionada con cambios endocrinos, humorales y en la presión de perfusión de la arteria renal. Este aumento de las RVS puede disminuir la perfusión tisular y el aporte de oxígeno a los tejidos, con lo que la saturación venosa mixta de oxígeno (SatvO₂) puede mantenerse alta; la aparición de acidosis metabólica es sinónimo de un flu-

jo de CEC insuficiente como para mantener la homeostasis de los tejidos.²⁴

Se han documentado alteraciones en el volumen de distribución del remifentanilo al aumentarse 86% durante el *bypass* cardiopulmonar y se mantiene aumentado durante la misma, además de que la eliminación disminuye 6.37% por cada grado centígrado que disminuye la temperatura, y al volver a la normotermia y mejorar la perfusión de los tejidos se presenta un aumento de concentración de los fármacos al liberarse los que se encontraban secuestrados en los tejidos (figura 17–1).

Durante el *bypass* cardiopulmonar los pulmones son excluidos de la circulación, y fármacos como opioides, propofol y diazepam son secuestrados en los pulmones durante el *bypass* cardiopulmonar, funcionando como un reservorio que libera los fármacos al ser restablecida la circulación sanguínea por los mismos; este efecto es transitorio y depende de la concentración del fármaco administrado. Situación similar se presenta cuando fármacos como propofol, opioides, barbitúricos y antibióticos se unen al material de los circuitos y al oxigenador; no se ha demostrado que se trate de un efecto importante para los fármacos lipofílicos porque el fármaco es reemplazado por el que se libera de los tejidos y también es secuestrado al final del *bypass*, pero en los fármacos hidrofílicos puede ser significativa la disminución de su concentración y del efecto deseado, aunque esto es transitorio por el aumento de la fracción libre al reducirse las proteínas plasmáticas.²⁵

Una disminución en el flujo sanguíneo del hígado por el flujo inadecuado de perfusión durante el *bypass* cardiopulmonar causa alteraciones en el metabolismo de

**Figura 17–1.** Concentración plasmática de fármacos por hemodilución, anestésicos endovenosos.

fármacos como el fentanilo y el propofol. Durante la CEC se pueden presentar alteraciones en el equilibrio ácido-base alterando el pH, que también modifica el grado de ionización y unión a proteínas de los fármacos. En tiempos recientes durante el *bypass* cardiopulmonar se ha empleado la hemodiafiltración para remover líquidos, además de mediadores de inflamación durante el *bypass* cardiopulmonar; algunos fármacos también son evacuados por este medio, disminuyendo su concentración.

Existen alteraciones fisiológicas en los pacientes mayores de 65 años de edad que afectan el metabolismo y la depuración de los fármacos. Además del aumento del tejido adiposo que sirve de depósito para fármacos liposolubles, la albúmina está disminuida, lo que causa un aumento de la fracción libre de los fármacos, además del aumento de sensibilidad de los fármacos en el sistema nervioso central. Los pacientes que requieren cirugía en ocasiones tienen insuficiencia cardíaca crónica. Esta sola entidad patológica implica que el paciente tiene algunos ajustes fisiológicos, como la reducción de los receptores beta adrenérgicos, que afectan la respuesta hemodinámica a los fármacos, además de un aumento del volumen circulante, disminución de las proteínas plasmáticas, disminución en el funcionamiento de órganos depuradores como hígado y riñón.^{26,27}

En resumen, los anestésicos endovenosos durante el *bypass* cardiopulmonar presentan al inicio una disminución transitoria debido a un aumento en el volumen de distribución, la cual es rápidamente ajustada por el aumento de la fracción libre y la reducción de su metabolismo y depuración. En relación a los relajantes musculares, presentan los mismos cambios farmacocinéticos, pero para relajantes como el atracurio y el mivacurio la disminución de las concentraciones plasmáticas de la enzima colinesterasa tiene un rol importante en su metabolismo, por lo que es recomendable el monitoreo de los efectos de estos fármacos.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Es ampliamente conocido el fenómeno de las interacciones farmacocinéticas que causan modificación de la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos anestésicos, lo que implica un cambio en el efecto observado cuando un medicamento se combina con otro vs. su efecto cuando se administra solo. Este cambio no obedece a variaciones en la concentración del fármaco

en la biofase, sino que se presenta por un efecto de competencia por las enzimas del metabolismo y de las proteínas transportadoras, por lo que se encontrará un aumento de la fracción libre de los anestésicos, sobre todo de los que tienen alta afinidad a las proteínas, y por lo tanto una disminución de la concentración necesaria para lograr el efecto clínico deseado. Es de suma importancia conocer las características farmacocinéticas de los fármacos; por ejemplo: para que el remifentanilo alcance un equilibrio entre concentración plasmática y sitio efector se requiere de 1 a 3 min, mientras que para el sufentanilo es de 5 a 6 min. También intervienen factores como la presencia de inducción enzimática de fármacos como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, que causan que se requiera una mayor concentración de los fármacos para lograr su efecto. Estas interacciones de fármacos se producen por diferentes mecanismos, como adicción, sinergia, facilitar el enlace de un segundo fármaco con su receptor, o cuando dos medicamentos con sistemas receptores distintos tienen una vía final común a nivel celular. Esto último es lo que ocurre más comúnmente entre los anestésicos intravenosos, como se demuestra con la interacción de propofol, que tiene una $C_p 50$ para incisión de piel de $16 \mu\text{g/mL}$, y al utilizar fentanilo a una concentración de 3 ng/mL la $C_p 50$ del propofol se reduce a $2.5 \mu\text{g/mL}$. Con esta sinergia se logra que las concentraciones de los fármacos no sean altas para lograr su efecto deseado, y que los tiempos de eliminación de los fármacos y de recuperación sean obviamente más cortos, minimizándose los efectos cardiovasculares (cuadro 17-3).

Es importante tomar en cuenta los fármacos que tiene el paciente cardiópata como parte de su tratamiento, porque pueden propiciar alteraciones hemodinámicas durante la administración de los fármacos anestésicos (cuadro 17-3).

ANESTESIA BASADA EN ANALGESIA

La idea de que la reducción del estrés perioperatorio tenía un efecto benéfico en la recuperación del paciente quirúrgico fue introducida por George W. Crile, cirujano de principios del siglo XX. La técnica era infiltrar los tejidos con prilocaína en los sitios de incisión, con disminución de los anestésicos inhalados de la época.

Esta idea tuvo impacto en los anestesiólogos modernos con la inclusión de analgésicos opioides potentes en altas dosis que reducen el dolor y las manifestaciones somáticas y autonómicas, mejorando la estabilidad he-

Cuadro 17–3. Efecto de fármacos cardiovasculares durante la anestesia

Clase	Fármaco	Efectos
α -bloqueadores	Fenoxibenzamina, fentolamina, prazosina	Hipertensión o vasodilatación, taquicardia refleja
β -bloqueadores	Propranolol, metoprolol, atenolol	Hipotensión, disminución de la contractilidad miocárdica, bradicardia, bloqueo AV
Bloqueadores α y β	Labetalol	Hipotensión o vasodilatación, bradicardia o bloqueo AV
Bloqueadores de los canales del calcio	Verapamilo, diltiazem, nifedipino, nicardipina	Hipotensión o vasodilatación, bradicardia o bloqueo AV
Vasodilatadores	Nitroglicerina, isosorbide, hidralazina	Hipotensión o vasodilatación, taquicardia refleja
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Captopril, enalapril, lisinopril	Hipotensión o vasodilatación, hipercalcemia
Angiotensina II	Losartán, valsartán, bumetanida	Hipotensión o bloqueo, hipercalcemia, hipovolemia, posible vasodilatación

modinámica y aportando analgesia posoperatoria. En 1967 Lowenstein introduce la técnica en cirugía cardíaca con morfina, posteriormente con fentanilo y en la actualidad con sufentanilo y remifentanilo. Estos últimos, por sus características farmacocinéticas y por su efecto aditivo en la hipnosis, reducen concomitantemente las dosis de hipnóticos (inhalados o endovenosos), con lo que es posible la recuperación más rápida de la conciencia y se permite la extubación temprana como parte de la tendencia actual hacia el *fast track* en cirugía cardíaca.²⁸

EFFECTO CARDIOPROTECTOR DE LOS ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

En los últimos años se ha puesto énfasis en las investigaciones relacionadas con los efectos de cardioprotección de los fármacos, y, aunque los anestésicos inhalados son los más estudiados, existen evidencias relacionadas con la protección miocárdica a la isquemia por los opioides, en donde se ha involucrado a los receptores delta 1 y kappa en la cardioprotección al interactuar con la proteína G y activar la proteinciclasa y otras cininas, y sobre los receptores kappa. Éstos tienen un papel en la protección contra la fibrilación ventricular en la fase tardía, la que se logra de 24 a 48 h después de la lesión isquémica al activar los canales mitocondriales de potasio sensibles al ATP.¹

En un estudio clínico se demostró que en pacientes para cirugía de *bypass* aortocoronaria con dosis altas de remifentanilo se presentó reducción de los marcadores de daño miocárdico.²⁹

En relación al propofol, se ha demostrado en estudios en ratas que tiene propiedades cardioprotectores al dis-

minuir la disfunción miocárdica posisquémica y el tamaño del infarto; por un efecto antioxidante reduce los radicales libres, el aumento del calcio y la actividad de los neutrófilos, modulando la fase crítica de reperfusión. Esta acción no es inhibida por la glibenclamida, un bloqueador de los canales de potasio dependientes de ATP.

En el área clínica, una revisión de 10 535 cirugías de revascularización de miocardio encontró que el propofol mostró mejores resultados que el sevoflurano en los pacientes con isquemia severa, inestabilidad cardiovascular o cirugía urgente, por sus propiedades antioxidantes y por disminuir la incidencia de fibrilación auricular posoperatoria.³⁰

FACTORES QUE AFECTAN LA FARMACODINAMIA EN CIRUGÍA CARDIACA

Además de los fármacos anestésicos, durante el transoperatorio existen variables como el procedimiento quirúrgico, la posición del paciente y la pérdida sanguínea, que tienen influencia en la hemodinámica y el sistema simpático autónomo, además de la medicación preoperatoria, como ocurre con los inhibidores de la angiotensina, que pueden influir en la presentación de hipotensión en la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

El que se presente un déficit de volumen sanguíneo más la inhabilidad de contrarrestar los efectos anestésicos sobre el sistema nervioso autónomo puede presentar hasta 22% de incidencia de hipotensión, que es más frecuente cuando la terapia es crónica y en aquellos pacientes con una disfunción ventricular izquierda. En estos casos deben emplearse anestésicos con menor incidencia de hipotensión, como etomidato o ketamina, y en

caso de presentarse emplear simpaticomiméticos o alfa agonistas simpáticos, además de una cuidadosa expansión del volumen intravascular.³¹

RELAJANTES MUSCULARES EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

El empleo de relajantes musculares en cirugía cardíaca tiene los beneficios de reducir la rigidez muscular de los narcóticos, prevenir escalofríos durante la hipotermia, reducir los movimientos musculares al realizar una desfibrilación, además de impedir los movimientos diafragmáticos durante la cirugía que mueven al corazón cuando se realiza una anastomosis pequeña. Otra indicación es disminuir la incidencia de movimientos después de salir del *bypass* cardiopulmonar cuando en ocasiones se requieren niveles bajos de anestésicos por inestabilidad hemodinámica.

Para un mejor control de la relajación se sugiere el uso de monitoreo neuromuscular, el empleo de relajantes de acción intermedia y el uso de reversión de los efectos residuales si así se requiere. Existen clínicos que sugieren su uso sólo durante la inducción y no administrar relajantes durante el transoperatorio, manteniendo la tesis de que ya no se requieren si se tiene un buen nivel de analgesia e hipnosis, pero le sujetan al paciente ambos brazos a la mesa quirúrgica. Con esta técnica se tiene el inconveniente del riesgo de movimientos transoperatorios, pero se limita el riesgo de parálisis residual y el uso de reversión de efectos residuales.³²

EL ANESTESIÓLOGO CARDIOVASCULAR Y LA ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA

El anestesiólogo cardiovascular actual está familiarizado con el uso de fármacos intravenosos en infusión, de tal manera que no es un problema el manejo de la anestesia total intravenosa por su concepto de perfusión para mantenimiento de las concentraciones plasmáticas. Es imprescindible el conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia para las siguientes finalidades:

- Adecuar las concentraciones en las diferentes etapas de la cirugía cardíaca (p. ej., aumentar el remi-

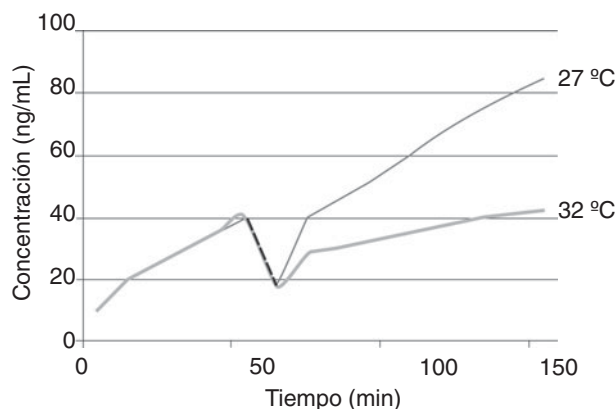


Figura 17-2. Efectos de la hipotermia sobre la farmacocinética del remifentanilo.

fentanilo al iniciar el *bypass* cardiopulmonar por disminución por hemodilución, pero a los 20 min disminuir la concentración 30% por cada 5 °C de hipotermia)³³ (figura 17-2).

- Disminuir las dosis al final de la cirugía para planear la extubación temprana.
- Evitar la sobredosis que pudiera tener una repercusión en la hemodinamia.
- Conocer los efectos de la sinergia al emplear varios fármacos anestésicos, con la disminución de la concentración necesaria de los mismos para lograr el efecto deseado.^{34,35}

En la práctica de la anestesiología las combinaciones entre fármacos tienen un papel importante en la dosificación, la titulación y la reversión de los efectos clínicos, ya que se generan interacciones farmacológicas que se debe conocer para ofrecer una práctica segura y racional del estado anestésico adecuado. Estas interacciones pueden ser por mecanismo farmacocinético o farmacodinámico. La competencia farmacocinética se presenta por desplazamiento de uniones a proteínas plasmáticas, por competencia en vías metabólicas o vías de eliminación, lo que llevará a encontrarse con concentraciones más altas que al administrar los fármacos por separado. Otros efectos se presentan cuando un medicamento causa hipotensión arterial, lo cual altera la cinética y la depuración, teniendo como resultado una más alta concentración de los fármacos. También puede haber interacción farmacodinámica al competir dos fármacos por un mismo receptor. El administrar fármacos inhalatorios en forma simultánea tiene un comportamiento aditivo ($2 + 2 = 4$); en cambio, los fármacos intravenosos opioides, benzodiazepinas e hipnóticos administrados en forma conjunta tienen efectos sinérgicos ($2 + 2 > 4$), de tal manera que ocurre una reducción de la concentra-

ción efectiva requerida para lograr el efecto deseado, tanto del fármaco con propiedades hipnóticas como del analgésico opioide, y el riesgo de potenciales eventos adversos disminuye de manera importante con beneficios en el costo, la seguridad y el confort del paciente.³⁶

INFUSIÓN BASADA EN OBJETIVO EN CIRUGÍA CARDIACA

El TCI (*target controlled infusion*) es un sistema que permite al anestesiólogo seleccionar una concentración plasmática requerida (diana) para un efecto particular, y entonces controlar la profundidad hipnótica o analgésica ajustando la concentración (plasmática o en el sitio efector) según el requerimiento clínico. Esta concentración plasmática es calculada por un sistema de perfusión con microprocesador que utiliza un modelo matemático ajustado para cada fármaco, que toma en consideración la edad, el sexo y el tiempo de administración. No es la concentración real, pero se aproxima estadísticamente basándose en los estudios clínicos que generan el modelo matemático. El empleo de este tipo de perfusores se difunde cada vez más en Europa y América, donde se han organizado sociedades de anestesia intravenosa con gran aceptación. El perfusor inyecta la cantidad de fármaco para alcanzar y mantener la concentración indicada por el anestesiólogo en el tiempo, presentando los siguientes beneficios:³⁷

1. Facilita el control y la profundidad de la anestesia.
2. Proporciona estabilidad hemodinámica al minimizar los efectos dependientes de dosis.
3. El comportamiento en la fase de inducción ayuda a predecir el mantenimiento y el despertar, en especial la orientación con base en el sitio efector.
4. Es simple de operar y amigable en la manera de comunicar los eventos y la programación.
5. Calcula y perfunde permanentemente para mantener la concentración plasmática según el objetivo clínico.
6. Realiza las compensaciones ante eventuales interrupciones de la infusión, como cambios de jeringa, recuperando el nivel programado.
7. Elimina la necesidad de hacer cálculos farmacocinéticos.
8. Permite que la inducción y el mantenimiento sean un proceso continuo.
9. Predice el tiempo de despertar.

En los últimos años el desarrollo de anestésicos intravenosos de corta acción y los conocimientos de su farmacocinética y farmacodinamia han incrementado la práctica en cirugía cardíaca de la anestesia intravenosa total (TIVA) con la administración continua con perfusores, y más recientemente con la introducción de sistemas de infusión basados en objetivo (TCI), primero para propofol con el Diprifusor y actualmente presentes en el mercado con modelos para sufentanilo y remifentanilo. Esto ha mejorado el control de la administración de los fármacos porque permite seleccionar la concentración que se requiere para lograr el efecto deseado, mejorando la predictibilidad de recuperación de los efectos de los anestésicos; aunque se puede hacer los cálculos manuales y su administración en $\mu\text{g}/\text{kg}$ con perfusores normales, se ha demostrado que con los dos sistemas se obtienen buenas condiciones anestésicas y predictibilidad en la recuperación, pero con el sistema de TCI se logra una profundidad anestésica más precisa, estabilidad hemodinámica y reducción del consumo de anestésicos.³⁸⁻⁴⁰

PROTOCOLOS DE ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EN CIRUGÍA CARDIACA

La actual tendencia en anestesia es la medicina perioperatoria, donde después de conocer al paciente, la patología cardiovascular, las enfermedades coadyuvantes y el tipo de cirugía se establece un plan de manejo preanestésico, transanestésico y posanestésico; una de las alternativas es la anestesia total intravenosa, con la preparación previa de fármacos, perfusores, ajuste de tiempos, etc. Un ejemplo de esta práctica de anestesia intravenosa total es la combinación de remifentanilo, propofol, dexmedetomidina y morfina para analgesia posoperatoria. Con la dexmedetomidina se reducen las dosis de propofol y remifentanilo, ya que al mantener las concentraciones con perfusión intravenosa se logrará en el paciente adecuadas hipnosis y analgesia, sin alteraciones hemodinámicas, con un despertar en minutos y, si lo permite el protocolo, realizar una extubación temprana. De otra manera, si el paciente pasa intubado a terapia intensiva al continuar la perfusión de los fármacos, permanecerá con adecuada sedación y analgesia hasta que se cumplan los requisitos de extubación de cada institución hospitalaria. Se pueden emplear otros opioides en infusión, como fentanilo o sufentanilo y benzodiazepinas para lograr el efecto hipnótico. Es de vital importancia establecer un protocolo de analgesia multimodal en el perioperatorio con base en anestésicos locales en el

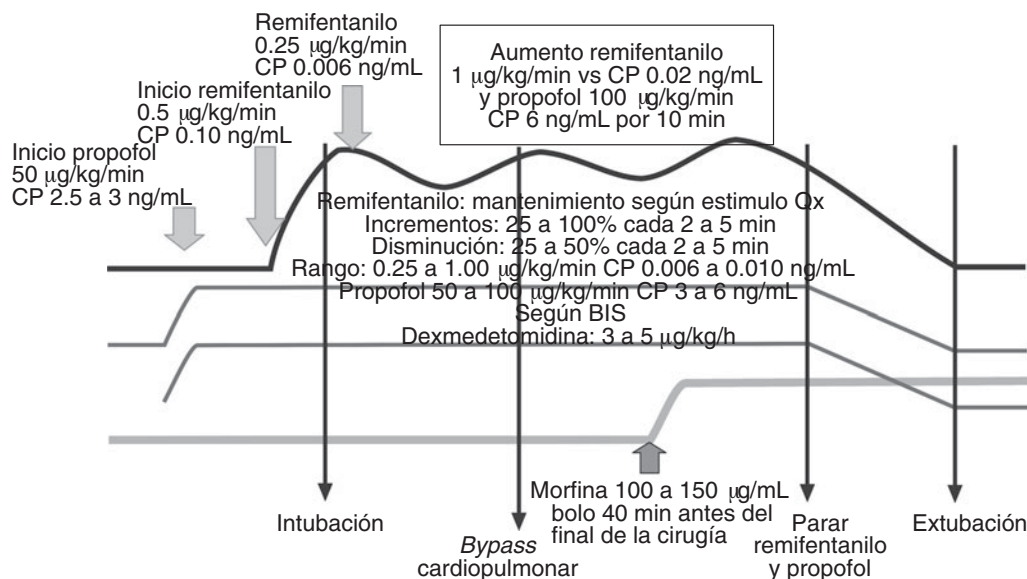


Figura 17-3. Variable farmacocinética del remifentanilo a una infusión de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, en pacientes bajo *bypass* cardiopulmonar por 90 min.³³

sitio de las incisiones, analgésicos no esteroideos y opioides en bolos o perfusión. Para este fin la dexmede-

tomidina no ayudará a disminuir las dosis de analgésicos⁴¹⁻⁴⁴ (figura 17-3).

REFERENCIAS

- Kaplan JL:** Evolution of cardiac anesthesia and surgery. En: *Kaplan's cardiac anesthesia*. 5ª ed. Saunders Elsevier, 2006.
- Karenblusch J, Stienen GJ et al.:** The differential effect of propofol on contractility of isolated myocardial trabeculae of rat and Guinea pig. *Br J Anesth* 2001;132:742.
- Gelissen HP, Epema AH et al.:** Inotropic effect of propofol, tiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology* 1996;84:397
- Ko SH, Yu CW, Lee SK et al.:** Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 1997;85:719.
- Yang CY, Wu WC, Chai CY et al.:** Propofol inhibits neuronal firing activities in the caudal ventrolateral medulla. *Chang Gung Med J* 2003;26:570.
- Kwar P, Carson I, Clarke R:** Haemodynamic changes during induction of anesthesia with midazolam and diazepam in patients undergoing artery bypass surgery. *Anesthesia* 1985; 40:767.
- Russell GN, Wright EL, Fox MA et al.:** Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1989;44:205-208.
- Pacheco M:** Anestesia intravenosa total con propofol en cirugía cardíaca. *Act Anesth Reanim* 1994;4:38-42.
- Massey NJA, Sherry KM, Oldroyd S, Peacock JE:** Pharmacokinetics of an infusion of propofol during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1990;65:475-479.
- Sorbara C, Pittarello D, Rizzoli G, Pasini L et al.:** Propofol-fentanyl versus isoflurane fentanyl anesthesia for coronary artery bypass grafting: effect on myocardial contractility and peripheral hemodynamics. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:18-23.
- Dhadphale P, Jackson A et al.:** Comparison of anesthesia with diazepam and ketamine versus morphine in patients undergoing heart valve replacement. *Anesthesiology* 1979;51: 200.
- Petel K, Gelman S, McElvein R:** Ketamine in patients with pericarditis hemodynamic effects. VI European Congress of Anesthesiology. *Anesthesia* 1982:427.
- Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z et al.:** Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23(5):651-657.
- Zilberstein G, Levy R, Rachinsky M, Fisher A et al.:** Ketamine attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002;95(3):531-536.
- Michelsen LG, Nicholas HG, Holford MB:** The pharmacokinetics of remifentanil in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001;93:1100-1105.
- Levanen J, Makela M, Scheinin H:** Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 1995; 82:1117.
- García A, Rodríguez L:** Uso de dexmedetomidina en anestesia total intravenosa (TIVA). *Rev Colomb Anestesiol* 2011; 39(4):514-526.
- Park KW, Sheela MA:** Dexmedetomidine is a useful perioperative adjunct in patients undergoing cardiac surgery. *Newslett Soc Cardiovasc Anesthesiol*, PRO/CON.

19. **Anderson K:** *Total intravenous anesthesia (TIVA), pharmacokinetic principles and methods of delivery.* Boletín 16 de The Royal College of Anesthetics, 2002.
20. **Wood M:** Pharmacokinetics and principles of drugs infusions in cardiac patients. En Kaplan JA: *Cardiac anesthesia.* 4ª ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 1999:657–685.
21. **Gravlee GP:** *Principles and practice changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs administered during cardiopulmonary bypass by cardiopulmonary bypass.* 2ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
22. **Mets B:** The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(3):261–273.
23. **Hudson RJ, Thomson IR:** Cardiopulmonary bypass has minimal effects on the pharmacokinetics of fentanyl in adults. *Anesthesiology* 2003;99:847–854.
24. **Ayala Muñoz:** Orientaciones anestésicas actuales en cirugía cardíaca y sus interrelaciones con la circulación extracorpórea. *AEP* 1991;12:34–39.
25. **Bentyl JB, Conahan TJ, Corke RC:** Fentanyl sequestration in lungs during cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:703; *Anesth Analg* 1998;87(2):266–271.
26. **Bovill JG:** Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:43.
27. **Butterworth J:** Perioperative management of chronic heart failure. *Anesth Analg* 2006;103:557–575.
28. **Cortez G:** Anestesia basada en la analgesia. Un nuevo paradigma posible. *Acta Med CSM* 2008;2(1):5–10.
29. **Gordon TC:** Remifentanyl reduces the release of biochemical markers of myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;34(5):790–795.
30. **Jakobsen CJ, Berg H et al.:** The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10 535 cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:664–671.
31. **De Hert SG, Cromheecke S:** Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003;99:334–346.
32. **Metz S:** Omission of muscle relaxants is another clinically available alternative in fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 2003;97:1545.
33. **Michelsen LG, Holford NHG:** The pharmacokinetics of remifentanyl in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001;93:1100–1105.
34. **Myles PS, Daly DJ:** A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology* 2003;99:982–987.
35. **Bovill JG:** Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:43.
36. **Muñoz Cuevas JH:** Sinergia y adición en anestesiología. *Rev Mex Anestesiología* 2011;34(Supl 1):S195–S199.
37. **Torres LM:** *Anestesia intravenosa total. Tratado de anestesia y reanimación II.* Aran, 2001:1687–1718.
38. **Tafur LA, Lema E:** Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética. *Rev Col Anest* 2010;38(2):215–231.
39. **Shafer SL, Varvel JR, Aziz N et al.:** The pharmacokinetics of fentanyl administered by computer controlled infusion pump. *Anesthesiology* 1990;73:1091.
40. **Goytia GL, Esquivel V, Gutiérrez H, Rayón AH:** Total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl: a comparison of target-controlled versus manual controlled infusion systems. *Rev Mex Anestesiología* 2005;28:20–26.
41. **Cheng DC:** The efficacy and resource utilization of remifentanyl and fentanyl in fast-track artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2001;92:1094–1102.
42. **Russell GN, Wright EL, Fox MA et al.:** Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1989;44:205–208.
43. **Pacheco M:** Anestesia intravenosa total con propofol en cirugía cardíaca. *Act Anest Reanim* 1994;4:38–42.
44. **Ahemed M, Eman M, Amira M et al.:** The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;103:52–56.

Anestesia total intravenosa en cirugía oncológica

Norma Cuéllar Garduño

CONCEPTOS GENERALES

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial en países desarrollados, únicamente superado por las enfermedades cardiovasculares. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la mortalidad por esta causa se incrementará en 45% entre 2007 y 2030 (de 7.9 a 11.5 millones).¹

En EUA una de cada cuatro muertes es debida al cáncer y se estima que ocasiona más muertes que las enfermedades cardiovasculares en pacientes menores de 85 años de edad.² Asimismo, la *American Cancer Society* estimó que en 2011 aproximadamente 571 950 estadounidenses morirían a causa del cáncer, lo que equivale a 1 500 muertes por día, siendo los más frecuentes el cáncer broncopulmonar, el de próstata y el colorrectal en el hombre, y el broncopulmonar, el de mama y el colorrectal en mujeres.

En México el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) reportó que en 2009 el cáncer representó la tercera causa de mortalidad general (precedido por las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus), correspondiendo 14.6% a mujeres y 11.1% a hombres. Los tres principales tipos de cáncer en mujeres son el de mama (13.4%), el cervicouterino (11.2%) y el de hígado (7.5%); en los hombres, el de próstata (14.8%), el de tráquea-bronquios-pulmón (12.8%) y el de estómago (8.5%)³ (figura 18-1).

En oncología la cirugía sigue siendo la base del tratamiento para los pacientes con tumores sólidos; sin embargo, en este grupo de pacientes la causa más importante de muerte es la enfermedad metastásica, debida

principalmente a que la misma cirugía promueve la liberación de células tumorales por vía linfática y sanguínea, además de que muchos de estos pacientes presentan micrometástasis en el momento de la cirugía misma.⁴

Otros factores influyen en el desarrollo de dichas metástasis; los más importantes tienen que ver con los mecanismos de defensa del huésped⁵ y con el potencial metastásico del tumor (capacidad del tumor de implantarse, proliferar y generar nuevos vasos sanguíneos).⁶

Las células *natural killer* (NK) son una subpoblación de linfocitos que reconocen células viralmente infectadas, así como una variedad de células tumorales durante el proceso metastásico.⁷ De manera particular, la supresión en la actividad de las células NK se correlaciona con una mayor mortalidad en el cáncer colorrectal, gástrico, de pulmón y de cabeza y cuello.⁸

Algunos de los factores perioperatorios que alteran los mecanismos de defensa del huésped se relacionan con la cirugía, la anestesia y la analgesia, y se pueden resumir así:

1. Factores relacionados con la cirugía:
 - a. Liberación de células tumorales hacia la circulación.⁴
 - b. Liberación de factores que promueven crecimiento de tejido maligno (local y a distancia).⁶
 - c. Alteración de la inmunidad celular por supresión de la función de las células T citotóxicas y de las células NK.⁹
 - d. Reducción de las concentraciones de factores antiangiogénicos relacionados con el tumor e incremento de las concentraciones de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular.¹⁰

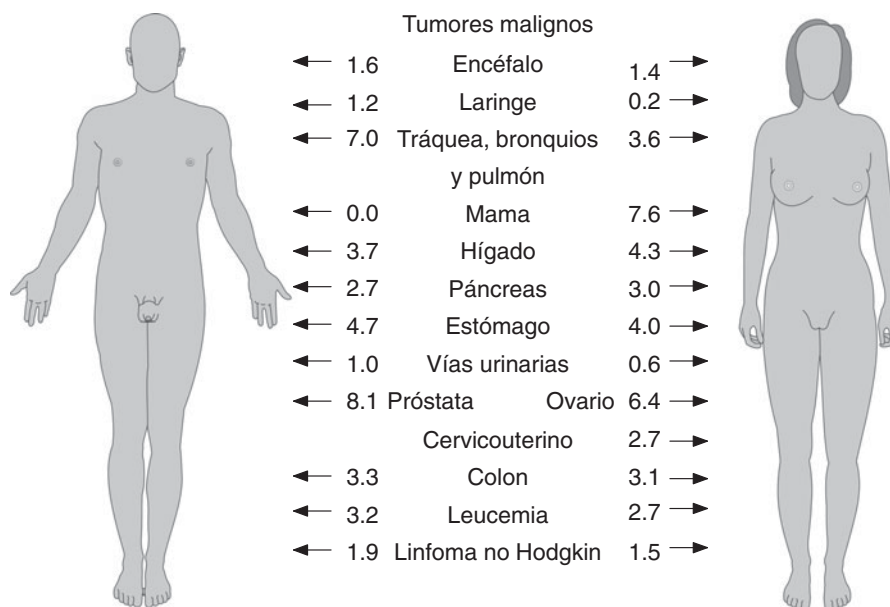


Figura 18-1. Porcentaje de defunciones por tumores malignos por cada sexo en México. Fuente: INEGI. Estadísticas vitales. Defunciones 2008.

2. Factores relacionados con la anestesia:

a. Los agentes volátiles deprimen la función de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y células NK.⁶

b. Hipotermia.^{7,11}

3. Factores relacionados con la analgesia:

a. Los opioides inhiben la función inmunitaria celular y humoral.¹²

b. La morfina es proangiogénica y promueve el crecimiento tumoral.¹³

4. Otros:

a. Transfusión sanguínea.^{7,14}

técnicas anestésicas combinadas, manejo de soluciones, derivados hemáticos y terapia farmacológica), así como tipo de apoyo posquirúrgico.

La cirugía en el paciente con cáncer puede ser necesaria en diferentes circunstancias debido a la enfermedad primaria, a complicaciones quirúrgicas o a complicaciones secundarias a quimioterapia o radioterapia. Las manifestaciones clínicas de estas situaciones están relacionadas con la localización del tumor y la localización de sus metástasis, los efectos colaterales y la toxicidad de la terapéutica empleada, así como con un grupo de síndromes paraneoplásicos no relacionados directamente con el tumor.

Hasta 90% de los procedimientos que se realizan en estos casos son por diversas situaciones que incluyen procedimientos diagnósticos, paliativos, braquiterapia y cirugía no relacionada con el cáncer.¹⁵

Al realizar la valoración preoperatoria del paciente oncológico debe tomarse en cuenta:

1. Estado físico, incluyendo el estado funcional, estados comórbidos, progresión de la enfermedad y estado nutricional.
2. Terapéutica empleada (incluyendo quimioterapia y radioterapia).
3. Morbilidad inherente a la cirugía.
4. Objetivo que se persigue con el procedimiento quirúrgico.
5. Plan de manejo preoperatorio, transoperatorio y posoperatorio.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

El paciente oncológico que será sometido a un procedimiento anestésico-quirúrgico requiere una valoración acuciosa para detectar problemas específicos que tome en cuenta muchos factores, como el tipo de cáncer, la extensión de la enfermedad, la presencia de patologías agregadas, el tipo y la duración del tratamiento recibido, el tipo de cirugía por realizar y posibles complicaciones transoperatorias y posoperatorias. Todo esto va encaminado a la realización de un plan de manejo que incluya una optimización preoperatoria adecuada, estrategias de manejo anestésico (incluyendo monitoreo invasivo,

Debe tomarse en cuenta que la cirugía por cáncer no es realmente una cirugía electiva ni una cirugía urgente, pero el retraso de un procedimiento quirúrgico al tratar de compensar algún proceso comórbido puede traer como consecuencia un rápido desarrollo del proceso oncológico que haga imposible el tratamiento quirúrgico. Es por esto que la valoración preanestésica debe equilibrar el riesgo asociado con la progresión de la enfermedad y la presencia o no de patologías agregadas, además de los riesgos originados por los tratamientos propios de esta patología (quimioterapia y radioterapia)¹⁶ y los riesgos derivados del procedimiento quirúrgico.

Efectos de la terapia para el cáncer

Quimioterapia

Los agentes quimioterapéuticos están destinados a destruir selectivamente las células neoplásicas por interferencia de una vía metabólica no presente en las células

normales.¹⁷ Es sumamente importante obtener una lista de los agentes de quimioterapia que el paciente haya recibido, el tiempo de administración y las fechas de administración, ya que la toxicidad de estos agentes se observa aún meses después de su administración y puede afectar a múltiples órganos y sistemas. Agentes como bleomicina y doxorubicina se correlacionan fuertemente con dosis acumulativas de estos fármacos, y otros pueden asociarse con diferente toxicidad orgánica¹⁸ (cuadro 18–1). A menudo existen efectos secundarios severos que incluyen náusea, vómito, pérdida de cabello, anorexia, fatiga, neuropatía periférica y anemia. Se ha estimado que 33% de los pacientes sometidos a quimioterapia sistémica han tenido disfunción cognoscitiva que interfiere con su calidad de vida.¹⁸

Radioterapia

Cada vez que la radioterapia se administra como un intento curativo o paliativo existe el riesgo de producir un

Cuadro 18–1. Toxicidad de los agentes de quimioterapia en cáncer

Clasificación	Fármaco	Mecanismo de acción	Principales efectos	Manifestaciones sistémicas
Agentes alquilantes	Busulfán, clorambucil, ciclofosfamida, tiotepa, melfalán, isofosfamida	Efecto citotóxico por rompimiento de los ácidos nucleicos	La rápida destrucción del tumor produce incremento en purinas y pirimidinas causantes de nefropatía por ácido úrico	Náuseas, vómito, SIAHD, inmunosupresión, trombocitopenia, anemia, mielosupresión, dermatitis, alopecia, toxicidad hepática, pulmonar, renal y del SNC, alteraciones electrolíticas
Antimetabolitos	Metotrexato, mercaptopurina, azatioprina, fluorouracilo, citarabina, gemcitabina	Disfunción celular por interacciones con enzimas específicas, produciendo compuestos aberrantes sin actividad y bloqueo de ciclos celulares normales	Efectos mielodisplásicos, por lo que se usan más frecuentemente en leucemias	Mielopresión, inflamación y ulceración gastrointestinal, dermatitis, alopecia, inmunosupresión, trombocitopenia, cistitis hemorrágica, toxicidad hepática, pulmonar, renal, cardíaca y del SNC
Productos naturales, vinca, alcaloides, taxanos, epipodofilatoxinas	Vinblastina, vincristina, docetaxel, paclitaxel, etopósido	Ruptura de microtúbulos que participan en el proceso mitótico	Hiperuricemia, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad	Nefrotoxicidad, cardiotoxicidad, leucopenia, neurotoxicidad, inmunosupresión, neuropatía periférica y autonómica, dermatitis, alopecia, estomatitis
Antibióticos citotóxicos (antraciclínicos)	Bleomicina, doxorubicina, idarrubicina, daunorubicina, mitoxantrona	Forman complejos con el DNA, inhibiendo la síntesis de DNA, RNA o ambos	Fibrosis pulmonar, toxicidad cardíaca	Mielosupresión, dermatitis, alopecia, estomatitis, neumonitis, toxicidad hepática, pulmonar, renal, cardíaca, del SNC
Modificadores de la respuesta biológica, hormonas	Interferón- α , tamoxifeno, letrozol, flutamida, inhibidores de aromatasa, estrógeno	Cáncer de mama, cáncer de próstata	Pacientes tratados con glucocorticoides requieren sustitución durante el perioperatorio	Mielosupresión, alteraciones de la coagulación, alteraciones gastrointestinales, dermatitis, alopecia, alteraciones en el SNC, toxicidad hepática

SIADH: síndrome de secreción inapropiada de hormona antiurética; SNC: sistema nervioso central. Modificado de: Arain MR *et al.*: *Anesthesia for cancer*.¹⁸

daño serio en los tejidos normales. Al realizar la valoración preoperatoria de un paciente con cáncer o antecedentes de enfermedad maligna habrá que preguntar si el paciente ha recibido radioterapia y en qué parte del cuerpo. La radiación en mandíbula y cuello puede ocasionar el estrechamiento de la vía aérea y limitación en la movilidad del cuello, pero con más frecuencia causa hipofunción glandular con xerostomía, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo primario.¹⁹ Al irradiar el cerebro, la base del cráneo o el cuello se puede desarrollar disfunción hipotalámica-hipofisaria.²⁰ El panhipopituitarismo se manifiesta por hipotensión, hipotermia, hipoglucemia y síntomas inespecíficos como fatiga y debilidad. Con equipos modernos de megavoltaje las reacciones epidérmicas se limitan usualmente a sequedad y descamación de la piel y se incrementa la pigmentación. Cambios posteriores se caracterizan por atrofia, que conduce a contracción del área radiada.²¹ La mucositis aguda ocurre a menudo con síntomas clínicos (como diarrea o gastritis), y otras anomalías metabólicas asociadas (como uremia, hipoxia y cetoacidosis) pueden también causar náusea y vómito. Las radiaciones en tórax y mediastino pueden desarrollar toxicidad cardiopulmonar.

Valoración por sistemas

Estado funcional

Para determinar el estado funcional del paciente oncológico las escalas más comúnmente usadas son la escala de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale*)²² (cuadro 18–2) y la escala de Karnofsky²³ (cuadro 18–3). Aunque la escala de Karnofsky tiene 11 niveles y la de ECOG sólo 5, ambas tienen un valor predictivo similar (cuadro 18–4).

La aplicación de estas escalas en pacientes geriátricos puede ser problemática, ya que no estiman de manera adecuada el deterioro en el estado funcional de acuerdo con la edad en aquellos que son evaluados basándose en la capacidad de realizar tareas específicas. Las escalas más usadas en estos casos son la ADL de Katz (*Activities of Daily Living*), que evalúa actividades como bañarse, vestirse, ir al baño, incontinencia, trasladarse y alimentarse,²⁴ y la IADL de Lawton (*Instrumental Activities of Daily Living*), que evalúa la capacidad del paciente para usar el teléfono, realizar compras, preparación de alimentos, actividades de limpieza, mantenimiento y lavandería, uso de un medio de transporte independiente, ser responsable de sus medicamentos y de sus finanzas.²⁵

Cuadro 18–2. ECOG. Estado de actividad del Grupo Oncológico Cooperativo del Este

ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale*)

- 0 Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones
- 1 Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de casa ligero o trabajo de oficina)
- 2 En régimen ambulatorio capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse en cama 50% de las horas de vigilia
- 3 Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o a una silla más de 50% de las horas de vigilia
- 4 Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a una cama o a una silla
- 5 Muerto

Consideraciones de la vía aérea

Es importante realizar una adecuada valoración de la vía aérea, ya que pacientes sometidos a radiación en cabeza y cuello pueden desarrollar trismus, limitación de la apertura bucal y de la extensión del cuello o rigidez de las estructuras de la cavidad oral, lo que provoca dificultad para ventilar o intubar al paciente.

Cuadro 18–3. Estado de actividad de Karnofsky

100%	Normal, sin quejas, sin evidencia de enfermedad
90%	Capaz de realizar las actividades normales; signos o síntomas de la enfermedad sin importancia
80%	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad
70%	Cuida de sí mismo, incapaz de realizar actividades normales o de realizar un trabajo activo
60%	Necesita asistencia ocasional, pero es capaz de cuidar de la mayoría de sus necesidades personales
50%	Necesita asistencia considerable y cuidado médico frecuente
40%	Incapacitado gravemente; hospitalización indicada aunque la muerte no sea inminente
30%	Incapacitado gravemente; hospitalización necesaria; necesita tratamiento de soporte activo
20%	Muy enfermo; hospitalización necesaria; necesita tratamiento de soporte activo
10%	Moribundo; proceso mortal que progresa rápidamente
0%	Muerto

Cuadro 18–4. Correlación entre ECOG y Karnofsky

Valor de Karnofsky	Valor de ECOG
100 a 90%	0
80 a 70%	1
60 a 50%	2
40 a 30%	3
20 a 10%	4
0	5

Los pacientes obesos, con cuello corto, macroglosia y patrones de apnea obstructiva del sueño pueden beneficiarse de una valoración neumológica previa a la cirugía, así como con el uso de la terapia respiratoria con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) en el perioperatorio.²⁶

Para la valoración integral de la vía aérea son aplicables las escalas que todos conocen: Mallampati, distancia tiromentoniana, apertura oral, flexión cervical, protrusión de incisivos superiores, etc.

Consideraciones cardiovasculares

La afectación cardíaca con tumor primario, enfermedad metastásica, quimioterapia o radioterapia (o ambas) tiene importantes repercusiones clínicas. De manera general, los efectos cardíacos adversos de la quimioterapia y la radiación incluyen arritmias, isquemia miocárdica, falla cardíaca, cardiomiopatía, enfermedad vascular periférica y enfermedad pericárdica.²⁶

Las antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona y valrubicina) producen insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía.¹⁵ También los taxanos (paclitaxel, docetaxel) y los inhibidores de la tirosina–cinasa se asocian a cardiomiopatía.²⁷

Los análogos de la pirimidina 5–fluorouracilo (5–FU) y la capecitabina (xeloda) inducen isquemia miocárdica, con o sin infarto, y su administración conjunta con cisplatino incrementa la aparición de eventos isquémicos. Cualquier cambio ECG o la presencia de dolor torácico durante la administración de 5–FU debe ser referido al cardiólogo, para investigar la presencia de enfermedad coronaria.¹⁵

La radioterapia en tórax o mediastino puede producir daño cardíaco, enfermedad coronaria, pericarditis, cardiomiopatías, enfermedad valvular y trastornos de la conducción cardíaca.²⁸ La pericarditis con derrame pericárdico es el tipo más común de lesión inducida por radiación y puede ocurrir de seis meses a dos años posteriores al tratamiento; suele ser asintomática.

La evaluación preoperatoria cardiovascular del paciente oncológico debe basarse en las guías de valoración preoperatoria del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC/AHA); sin embargo, debe tomarse en cuenta que algunos de los síntomas, como fatiga o disnea, pueden ser secundarios a los efectos tóxicos de las diversas terapéuticas empleadas en estos pacientes, conduciendo a un deterioro en el estado funcional. Por ello al realizar la valoración preanestésica hay que tener un enfoque especial hacia el estado funcional previo al inicio de la quimioterapia o la radioterapia para planear el manejo perioperatorio, ya que de lo contrario la aplicación directa de las guías de ACC/AHA pueden conducir a realizar pruebas innecesarias basadas tan sólo en el estado funcional del paciente, lo cual podría representar un retraso en la cirugía.¹⁵

Los pacientes con historia de cardiotoxicidad pueden requerir ecocardiografías seriadas y podrían beneficiarse del uso de betabloqueadores.²⁹ En condiciones específicas deben considerarse las pruebas de estrés y angioplastia.

Consideraciones pulmonares

Existen múltiples factores que influyen en el desarrollo de complicaciones pulmonares en el posoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía³⁰ (cuadro 18–5); muchos de ellos se encuentran presentes en los pacientes oncológicos, y se consideran los más importantes los siguientes: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía, apnea del sueño, disnea, edad avanzada, obesidad, tabaquismo y cirugía abdominal alta. Puede ser útil el uso del índice de riesgo de falla respiratoria y neumonía^{30–32} (cuadro 18–6). Las complicaciones pulmonares conducen a una morbimortalidad significativa y producen atelectasias, neumonía, derrame pleural, bronquitis y falla respiratoria.

En el paciente con cáncer algunos factores que pueden incrementar la incidencia de toxicidad pulmonar incluyen administración concomitante de oxígeno, radioterapia, morbilidad respiratoria coexistente y edad avanzada. Las manifestaciones de toxicidad pulmonar secundaria al tratamiento sistémico del cáncer pueden presentarse de manera aguda o crónica, e incluso pueden manifestarse mucho tiempo después de finalizado el tratamiento; aproximadamente de 5 a 10% de los pacientes tratados con quimioterapia desarrollan reacciones pulmonares severas y de 5 a 20% de los pacientes irradiados desarrollan neumonitis.

El uso de bleomicina ocasiona neumonitis intersticial en 3 a 5% de los pacientes y el desarrollo de fibrosis pulmonar puede observarse hasta 10 años después.

Cuadro 18–5. Factores de riesgo de complicaciones pulmonares posoperatorias

Condiciones generales y estado nutricional	Edad
	Albúmina baja
	Estado funcional
	Obesidad
	Pérdida de peso > 10%
	ASA
	Goldman
	Índice de Charlson
	Presencia de sonda nasogástrica
	Estado respiratorio previo
Tabaquismo	
Neumonía	
Disnea	
SAOS	
Estado neurológico	Producción de esputo
	Sensorio alterado
Manejo de líquidos	Historia de EVC
	Historia de falla cardiaca congestiva
Estado inmunitario	Historia de falla renal
	Nitrógeno ureico sanguíneo
	Transfusión sanguínea
	Uso crónico de esteroides
Cirugía	Alcoholismo
	Diabetes
	Incisión cerca del diafragma:
	• Torácica
	• Abdominal alta
	• Reparación de AAA
	Cirugía de cuello
	Cirugía vascular periférica
	Neurocirugía
	Cirugía de emergencia
Cirugía abierta vs. laparoscópica	
Anestesia	Duración > 2 h
	Anestesia general
	No usar anestesia neuroaxial
	Uso de bloqueadores neuromusculares de larga duración (BNM residual)
Dolor	Control del dolor con narcóticos vs. analgesia epidural

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVC: enfermedad vascular cerebral; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; AAA: aneurisma de aorta abdominal; BNM: bloqueo neuromuscular. Modificado de: Arozullah AM *et al.*: *Preoperative evaluation for postoperative pulmonary complications*.³⁰

Otros fármacos, como busulfán, clorambucil, ciclofosfamida, melfalán, metotrexato, las nitrosureas y vinca–alcaloides, pueden ocasionar neumonía o fibrosis pulmonar hasta en 25%¹⁵ de los pacientes, así como otros efectos, como bronquiolitis, infiltrados pulmonares con eosinofilia, edema pulmonar no cardíaco y derrame pleural.

Durante la valoración preoperatoria deben buscarse síntomas de compromiso pulmonar (disnea, tos no productiva, estertores crepitantes, etc.) y considerarse la necesidad de radiografía de tórax, espirometría y gasometría, principalmente ante la posibilidad de realizar optimización preoperatoria³³ y para disminuir complicaciones transoperatorias y posoperatorias.

Es bien sabido que el dejar de fumar reduce las complicaciones pulmonares posoperatorias; sin embargo, para reducir la morbilidad posoperatoria se requiere haber suspendido el tabaco al menos ocho semanas antes del procedimiento quirúrgico, de lo contrario el paciente experimenta incremento en la actividad mucociliar e hiperreactividad de la vía aérea.³⁰ Desafortunadamente, muchos de los procesos oncológicos no pueden esperar tanto tiempo.

Consideraciones renales

La nefropatía en el paciente con cáncer puede producirse por mecanismos prerrenales, renales o posrenales secundarios a perfusión inadecuada (deshidratación, fiebre, falla cardiaca), quimioterapia, radioterapia, sepsis, uso de antibióticos y obstrucción del tracto urinario (cáncer prostático, vesical, pélvico, etc.). La nefropatía por radioterapia se manifiesta por proteinuria, hipertensión y disminución de la concentración urinaria. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas angiotensina II pueden aminorar de manera significativa la nefropatía por radiación.^{18,21,26}

Una causa de falla renal aguda es el síndrome de lisis tumoral (TLS), el cual se asocia a alteraciones metabólicas (hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipercalemia) y suele presentarse en casos de leucemia linfóide y mielóide, carcinoma pulmonar, cáncer de mama y testicular.³⁴

Consideraciones hematológicas

Se considera que el cáncer es un estado procoagulante causado por elevación en los niveles de factores de coagulación y citocinas. La incidencia de trombosis es de 2 a 10% y la mayoría de las complicaciones trombóticas se producen en el posoperatorio,²⁶ por lo que debe usarse profilaxis antitrombótica en todos los pacientes con cáncer a menos que exista alguna contraindicación específica.³⁵

La presencia de anemia tiende a incrementar la severidad del estado de la enfermedad. Los niveles de eritropoyetina sérica se encuentran bajos debido a un posible deterioro funcional de las células productoras de eritropoyetina o a supresión directa por el proceso maligno.¹⁵

Cuadro 18–6. Índice de riesgo de falla respiratoria

Predicador preoperatorio	Puntaje
Tipo de cirugía	
• Aneurisma aórtico abdominal	27
• Torácica	21
• Neurocirugía, abdominal alta, vascular periférica	14
• Cuello	11
Cirugía de urgencia	11
Albúmina < 3 g/dL	9
Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) > 30 mg/dL	8
Estado funcional dependiente o parcialmente dependiente	7
Historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	6
Edad > 70 años	6
Edad 60 a 69 años	4
Asignación de riesgo	

Riesgo clase	Riesgo de neumonía		Riesgo de falla respiratoria	
	Índice (puntaje)	Probabilidad (%)	Índice (puntaje)	Probabilidad (%)
1	0 a 15	0.2	0 a 10	0.5
2	16 a 25	1.2	11 a 19	2.2
3	26 a 40	4.0	20 a 27	5.0
4	41 a 55	9.4	28 a 40	11.6
5	> 50	15.3	> 40	30.5

Modificado de: Arozullah AM *et al.*: *Preoperative evaluation for postoperative pulmonary complications*.^{30–32}

La probabilidad de infecciones se incrementa entre 20 y 50% en estos casos debido a leucopenia y neutropenia por citotoxicidad y mielosupresión.

La frecuencia de las complicaciones infecciosas está relacionada con el grado y la duración de ambas.

Puede encontrarse trombocitopenia usualmente atribuible a la quimioterapia y la radioterapia, pero en algunos casos también puede deberse a secuestro esplénico como parte de un proceso paraneoplásico.²⁶

Consideraciones hepáticas y gastrointestinales

Se sabe que diversos agentes quimioterápicos producen disfunción hepática (como, por ejemplo, metotrexato, L-asparaginasa, plicamicina, estreptozotocina y 6–mercaptapurina).

Además, el cáncer que involucra al hígado, ya sea de manera primaria o por metástasis, promueve el desarrollo de coagulopatía, disfunción biliar y desnutrición. La radioterapia a nivel abdominal causa enteritis inducida por radiación, produciendo malabsorción intestinal y diarrea.

Los bajos niveles de albúmina son un marcador de desnutrición; se ha documentado que con niveles menores de 3 g/dL se incrementa el riesgo de neumonía posoperatoria.³³

Consideraciones endocrinas y metabólicas

Algunas alteraciones endocrinas sistémicas pueden tener un impacto mayor en la morbimortalidad perioperatoria, entre ellas diabetes insípida, hipopituitarismo, alteraciones tiroideas, anomalías de función de la corteza y médula suprarrenal y alteraciones del calcio.²⁶

En ocasiones se puede encontrar hipoglucemia en pacientes con tumores adrenales, pancreáticos, hepatocelulares y mesoteliales, requiriéndose la administración de glucosa suplementaria el día de la cirugía. La hiperglucemia suele presentarse con mayor frecuencia en pacientes sometidos a quimioterapia por efecto de los esteroides que suelen aplicarse de manera conjunta. Debido a que muchos de estos pacientes presentan también factores de riesgo para diabetes, la determinación de hemoglobina glucosilada puede ser útil para determinar la extensión de la enfermedad. Las recomendaciones para el manejo de pacientes diabéticos en el preoperatorio también se aplican a los pacientes con cáncer, en especial si se requiere un régimen estricto de restricción calórica.¹⁵

Una de las principales alteraciones metabólicas en las enfermedades malignas es la hipercalcemia (Ca sérico > 2.7 mmol/L); se presenta en cerca de 10% de todos los pacientes con cáncer.²⁶ La hiponatremia (< 135 mmol/L) resulta de un deterioro en la capacidad de diluir la orina y excretar agua. La actividad de la arginina–

vasopresina está incrementada en pacientes con hiponatremia por malignidad. El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) es la causa más común de hiponatremia entre los pacientes con cáncer.

De manera particular puede observarse síndrome de Cushing por producción ectópica de hormona adrenocorticotrópica en el paciente con cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, carcinoide y tumores de timo. El SIADH se puede presentar en tumores pulmonares de células pequeñas y grandes y adenocarcinoma, y también en cáncer pancreático, duodenal, de colon, vejiga, próstata y mama.¹⁵

El síndrome de lisis tumoral (TLS) es un espectro de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipercalemia y con frecuencia conduce a falla renal aguda. Las neoplasias asociadas a TLS son leucemia linfocítica y mielocítica, carcinoma pulmonar de células pequeñas, y cánceres de mama y testicular.³⁶

Consideraciones en sistema nervioso

Los problemas neurológicos son comunes en el paciente con cáncer. Los síntomas más frecuentes son cefalea, confusión, delirio y déficit neurológico focal, y suelen ser provocados por metástasis cerebrales. Los cánceres de mama y pulmonar y los linfomas son causales de metástasis leptomeningeas; estas metástasis ocasionan déficit neurológico multifocal y las metástasis espinales datos de compresión medular.²⁶

El sistema nervioso es menos sensible a la lesión por radiación que otros tejidos. La neuropatía periférica inducida por radiación se caracteriza por una mezcla de déficit sensitivo y motor, desarrollándose después de un periodo de latencia.²¹

Los síndromes paraneoplásicos que afectan la función neuromuscular son relativamente raros, pero es importante tenerlos en cuenta, ya que los agentes anestésicos pueden exacerbar la disfunción neuromuscular y conducir a un retraso en la extubación o a falla respiratoria, o a ambos. Los dos eventos paraneoplásicos que se pueden presentar son la miastenia *gravis*, en 30 a 50% de los timomas, y el síndrome de Eaton–Lambert, asociado a tumores pulmonares de células pequeñas en 5% de los casos.^{15,26}

Estado nutricional

La respuesta metabólica al trauma impacta mucho más al paciente con déficit nutricional, se asocia con mayo-

res complicaciones, principalmente de tipo infeccioso, y con un incremento en la morbilidad y la mortalidad posoperatorias.³⁷ El paciente oncológico con frecuencia presenta en el preoperatorio un pobre estado nutricional y anomalías metabólicas, entre otros problemas. Es importante corregir las deficiencias nutricionales antes de la cirugía, si es posible con una adecuada alimentación o mediante nutrición parenteral, y además corregir también las anomalías electrolíticas previas a reseciones quirúrgicas mayores y reponer la depleción de volumen si se anticipa una pérdida sanguínea importante.³⁰

Dolor

El tratamiento del dolor oncológico es un aspecto importante que se debe evaluar en el preoperatorio. Ocurre en 25% de los pacientes con malignidades recientemente diagnosticadas y en 75% de los pacientes con enfermedad avanzada.²⁶ Es importante reconocer la presencia de tolerancia o adicciones a fármacos utilizados para el tratamiento paliativo del dolor, así como el uso concomitante de otros fármacos, como los antidepresivos tricíclicos y sus efectos adversos.

Estudios de laboratorio y gabinete

Según los antecedentes, la capacidad funcional, la presencia de comorbilidades, la terapéutica empleada para el cáncer, los hallazgos clínicos y la invasividad del proceso quirúrgico proyectado, los estudios de laboratorio y gabinete requeridos podrán variar desde estudios básicos hasta procedimientos invasivos. Por ello hay que ser muy acuciosos en la valoración para determinar qué tipo de estudio se requiere. Los estudios de laboratorio incluyen BH completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, perfil de coagulación, en casos específicos hemoglobina glucosilada, determinación de magnesio, fibrinógeno y pruebas de función tiroidea y renal. Los estudios de gabinete en pacientes con comorbilidades asociadas o que hayan estado tratados previamente con quimioterapia o radioterapia (o ambas) deben incluir radiografía de tórax, espirometría, ECG de 12 derivaciones,¹⁸ y en casos muy específicos pruebas de estrés, ecocardiograma u otros estudios cardiacos invasivos.

La mayoría de estos estudios se obtienen durante el proceso de evaluación clínica y tratamiento de los pacientes oncológicos y no se requiere repetirlos para la valoración preanestésica, a menos que se considere que se presentan condiciones que cambien las condiciones clínicas del paciente en el momento de la cirugía.

CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS RELACIONADAS CON LA ANESTESIA

En los pacientes con tumores sólidos la cirugía sigue siendo una parte importante del tratamiento y en algunos de estos casos puede ser considerada como curativa; sin embargo, también en este tipo de pacientes la recurrencia del cáncer debida a metástasis sigue siendo causa importante de morbimortalidad.

La aparición de nuevas modalidades terapéuticas hace que alrededor de 90% de este grupo de pacientes sean sometidos a cirugía por otras causas,^{15,38} como procedimientos diagnósticos o terapéuticos (p. ej., radiofrecuencia, braquiterapia), o procedimientos no relacionados con el cáncer. Por lo tanto, los procedimientos anestésicos en estos pacientes también pueden variar, desde los más simples como la sedación hasta los más complejos, con técnicas anestésicas combinadas que incluyen monitoreo invasivo.

Tomando en cuenta que los anestésicos se administran en una etapa en la cual el paciente es potencialmente vulnerable para el establecimiento de metástasis (durante la cirugía), es importante determinar cuál sería la mejor estrategia de manejo anestésico para los pacientes sometidos a cirugía oncológica, a fin de no afectar la supervivencia del paciente.

Aunque hay pocas publicaciones relacionadas con el posible efecto de los agentes anestésicos y el cáncer, recientemente se han identificado diversos factores anestésicos que influyen en la recurrencia del cáncer y que pueden incidir de manera particular en la evolución a largo plazo del paciente oncológico.⁵ Entre ellos se encuentran el tipo de anestesia, los fármacos utilizados para el mantenimiento de la misma, el uso de opiáceos, de antiinflamatorios no esteroideos, la hipotermia, la transfusión sanguínea y la presencia de dolor.

Es importante tener en mente que la mayor parte de los trabajos enfocados en estudiar los efectos de los agentes anestésicos sobre los procesos celulares y moleculares involucrados en el desarrollo del cáncer son estudios realizados *in vitro*, por lo que también falta hacer muchos estudios en modelos animales y estudios clínicos en seres humanos para poder ser más concluyentes al respecto; sin embargo, los datos encontrados hasta el momento no pueden ser ignorados. También debe considerarse que los estudios en humanos pueden ser difíciles de interpretar a este respecto debido a las múltiples combinaciones de fármacos en el transanestésico y a otros factores que se presentan de manera simultánea durante el perioperatorio.

Diversos autores han descrito los mecanismos por los cuales la anestesia puede influir en procesos moleculares fisiológicos y fisiopatológicos, induciendo cambios en procesos como la proliferación, la angiogénesis y la apoptosis, que explicarían el mecanismo mediante el cual intervienen en el desarrollo del cáncer.^{7,39-41} Estos mecanismos se originan en procesos basados en la hipoxia, la inmunosupresión y alteraciones en la homeostasis celular.

El efecto de la hipoxia (tanto local como sistémica) en la progresión y recurrencia del cáncer es regulado en gran parte por la transcripción del factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF-1, *factor induced by hypoxia*), identificado en 1992 por Semenza y Wang,⁴² el cual induce la expresión de genes que permiten a las células tumorales vivir en condiciones hipóxicas al promover una serie de cambios proteómicos y genómicos que activan la angiogénesis, el metabolismo anaeróbico y otros procesos que permiten a las células tumorales escapar o sobrevivir a un ambiente deficiente de oxígeno, además de agravar la hipoxia y conducir al establecimiento de un círculo vicioso de hipoxia y progresión maligna, con células tumorales más agresivas y de peor pronóstico⁴³ (figura 18-2).

Existe evidencia de que los anestésicos volátiles confieren propiedades citoprotectoras a las células expuestas a ellos y que producen una sobrerregulación del HIF-1, lo cual puede promover la recurrencia del tumor por estimulación citoprotectora de las células tumorales residuales.⁴⁴ Otros agentes anestésicos (como el propofol) parecen producir una disminución en la regulación del HIF, o no afectarla, por lo que podrían considerarse más indicados en el paciente oncológico.

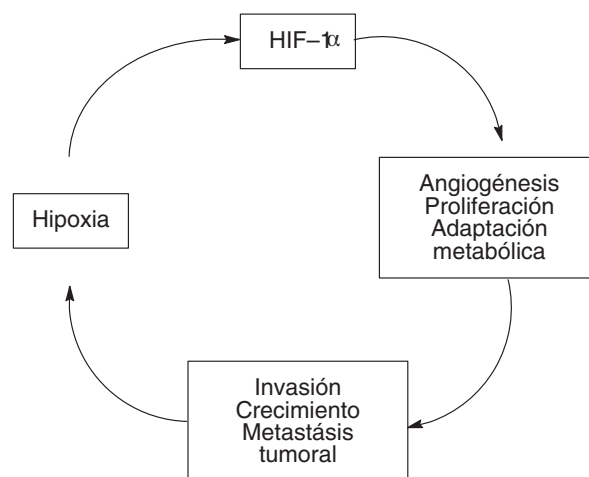


Figura 18-2. Efecto de la hipoxia en la progresión y la recurrencia del cáncer.

Cuadro 18–7. Efectos potenciales de algunos de los fármacos utilizados en anestesiología

Fármaco	Efectos potenciales
Ketamina	Reduce la actividad y el número de células <i>natural killer</i> en modelos animales
Tiopental	Reduce la actividad y el número de células <i>natural killer</i> en modelos animales
Agentes volátiles	Inhibe la estimulación con interferón de la citotoxicidad de las células NK en modelos animales Reduce el número de células NK en los seres humanos; se asocia con peores resultados en comparación con anestesia local para la extirpación del melanoma
Óxido nitroso	Se asocia con la aceleración en el desarrollo de cáncer de pulmón y metástasis en el hígado en modelos animales Ningún efecto sobre el resultado del cáncer después de la cirugía para el carcinoma colorrectal en los seres humanos Inhibe la formación de células hematopoyéticas que pueden ser importantes para las células tumorales
Anestésicos locales	La lidocaína inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico y la proliferación de células tumorales <i>in vitro</i> ; la ropivacaína inhibe el crecimiento de células cancerosas
Morfina	Inhibe la inmunidad celular incluyendo la actividad de las células <i>natural killer</i> en modelos humanos y en animales
Fentanilo	Inhibe la actividad de las células <i>natural killer</i> en humanos
Tramadol	Estimula la actividad de células <i>natural killer</i> en modelos humanos y en animales

Modificado de: Snyder GL *et al.*: *Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence*.⁵

Los efectos de los anestésicos en la producción de inmunosupresión y su contribución al desarrollo del cáncer también son significativos. De acuerdo con lo reportado por Snyder y col. en 2010,⁵ los efectos potenciales de los fármacos anestésicos en las defensas del huésped podrían resumirse en el cuadro 18–7 y se analizan a continuación.

Anestésicos volátiles

Ya se comentó que se ha establecido una relación importante de los anestésicos inhalados en la sobreproducción de HIF-1 y su efecto para promover la recurrencia del cáncer. De manera particular, Kvolik y col. señalan

cómo el isoflurano y el halotano modifican el crecimiento de células tumorales basándose en el tiempo de exposición y que el isoflurano también induce citotoxicidad por diferentes mecanismos.⁴⁵ El sevoflurano altera la liberación de citocinas por las NK (IL-1 β y TNF- α).⁴⁶

En un estudio comparativo utilizando isoflurano vs. propofol y remifentanilo en colecistectomía abierta, Siddiqui y col. demostraron que los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 6 y 10 (IL-6, IL-10) fueron significativamente mayores en los pacientes manejados con isoflurano.⁴

El óxido nítrico deprime la quimiotaxis de los neutrófilos y se reduce la producción de células mononucleares.⁴⁸ También en modelos animales se ha observado el incremento en el desarrollo de metástasis pulmonares y hepáticas.⁴⁹ En este mismo estudio se demostró que, de entre los fármacos estudiados (tiopental, ketamina, halotano y óxido nítrico), era el anestésico que más había estimulado el desarrollo de metástasis hepáticas. Existe un estudio en humanos reportado por Fleischmann y col. en 2009⁵⁰ en el que se realizó un seguimiento de 408 pacientes durante un periodo de cuatro a ocho años, y se estudió la relación del uso de óxido nítrico en la recurrencia del cáncer de colon y recto, concluyendo que el óxido nítrico no produce una diferencia significativa en la recurrencia del cáncer.

Existen algunos estudios en mamíferos en los cuales se observa que los anestésicos inhalados modifican la respuesta homeostática celular y sistémica a la hipoxia, incluyendo procesos como la eritropoyesis, la angiogénesis y la glucólisis.⁵¹

Agentes intravenosos

Se ha demostrado que el propofol puede tener efectos protectores mediados por inhibición de COX-2 y PGE-2, favoreciendo la actividad antitumoral.^{52,53} Existen al menos dos estudios desarrollados por Ke y col.⁵⁴ e Inada y col.⁵⁵ que establecen que el propofol es superior a los agentes volátiles en reducir el estrés quirúrgico que induce la supresión en la respuesta inmunitaria. En el grupo de pacientes de Ke se realizaron colecistectomías abiertas con propofol y remifentanilo y se observó una supresión de la respuesta inflamatoria, encontrándose niveles de TNF- α , IL-6 e IL-10 mucho menores en comparación con la anestesia inhalatoria a base de isoflurano.

Se ha demostrado también que el propofol puede inhibir el crecimiento y disminuye la capacidad de invasión de diferentes células tumorales humanas (HeLa,

HT1080, HOS, RPMI7951), y en células de ratones se observó que la infusión continua de propofol inhibe las metástasis del osteosarcoma pulmonar murino, además de que tiene un efecto benéfico en la actividad inmunitaria antitumoral.^{7,41}

Saddiqui y col. estudiaron los efectos de dos nuevas presentaciones de propofol en relación con el cáncer de mama; el propofol-DHA (propofol-docosahexaenoico) y el propofol-EPA (propofol-eicosapentaenoico), concluyendo que sus efectos incluyen la inhibición de la migración celular, la adhesión y la apoptosis en células de cáncer de mama (MDA-MB-231), aunque esto no se ha estudiado en otras líneas de cáncer mamario ni en otros tipos de cáncer.⁴⁷ Estos resultados dan pie a pensar que la anestesia total intravenosa (mejor conocida como TIVA, por sus siglas en inglés) es preferible a los agentes inhalados en pacientes sometidos a cirugía por cáncer.

De la misma manera que los anestésicos volátiles, algunos de los fármacos utilizados con frecuencia en la anestesia general tienen un efecto inhibitorio de la inmunidad mediada por células NK, en particular morfina, ketamina y tiopental.^{7,8} Esto fue demostrado en modelos experimentales animales⁷ en los que se evaluó el efecto independiente de estos fármacos sobre la actividad de las NK y la inmunosupresión, analizando al mismo tiempo su relación con otros factores perioperatorios involucrados en este proceso; se demostró que el tiopental y la ketamina promueven significativamente la diseminación metastásica a nivel pulmonar, así como la disminución en el número y la actividad de las NK. En este estudio la ketamina incrementó las metástasis pulmonares en más de 2.5 veces, sugiriendo además que el mecanismo de supresión de las NK puede estar ligado a la interacción de la ketamina con receptores α y β adrenérgicos. Por otra parte, se ha encontrado que el midazolam disminuye los niveles de IL-8, con lo cual puede inducir inmunosupresión, ya que la IL-8 es quimiotáctico y activador de factor que media la adhesión de los neutrófilos, y es esencial en la defensa del huésped.⁵⁶

Desafortunadamente, no existe mayor información disponible en cuanto a los efectos de otros fármacos intravenosos sobre el sistema inmunitario.

Opioides

Aunque ha sido bien establecido que el dolor es causante de inmunosupresión y favorece el desarrollo del tumor, también el control del dolor condiciona la posibilidad de desarrollo de inmunosupresión y metástasis, en especial con el uso de morfina.^{12,57}

En estudios realizados tanto en humanos como en animales se ha observado que altas dosis de opioides durante la anestesia general producen supresión de la actividad de las células NK durante varios días, y en estudios en animales se ha implicado la respuesta neuroendocrina producida por opioides como mediadora de estos efectos.⁵⁸

No existen datos que impliquen directamente a los opioides en la génesis del cáncer en humanos, pero los datos en animales sugieren que podrían contribuir a la recurrencia del cáncer. Por ejemplo, se ha demostrado que la morfina es proangiogénica, un aspecto importante en el desarrollo y crecimiento del cáncer, en parte por la activación de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), incrementando la producción de prostaglandina E-2.⁵⁹ Este efecto de promoción tumoral de los opioides fue observado también para fentanilo por Shavit y col.,⁶⁰ aunque en otros estudios los opioides sintéticos no presentaron este efecto inmunosupresor, resultando incluso que el uso de fentanilo producía un aumento en la actividad de las células NK en voluntarios sanos.⁶¹

Se considera que los opioides también pueden modificar de manera directa la respuesta inmunitaria a través de receptores opioides $\mu 3$ expresados en los inmunocitos. Estos receptores están involucrados en las vías de señalización que modulan la producción de anticuerpos y la actividad de las células NK.⁶² Los alcaloides opiáceos como la morfina se unen fuertemente a los receptores $\mu 3$, mientras que los opioides sintéticos como el fentanilo y los péptidos opioides endógenos se unen débilmente, lo cual explica que la morfina sea predominantemente inmunosupresora y los opioides endógenos sean predominantemente inmunoestimuladores.

Anestesia regional

La anestesia regional reduce la respuesta metabólica al estrés causada por la cirugía mediante el bloqueo de la transmisión neuronal aferente y de la activación de la vía eferente del sistema nervioso simpático, por lo cual también disminuye la inmunosupresión posoperatoria. Cuando se utiliza de manera combinada con anestesia general también reduce el consumo de otros fármacos anestésicos, volátiles o intravenosos, disminuyendo aún más el efecto inmunosupresor. La evidencia señala que por este mecanismo se preserva de mejor manera la función de las células NK.⁶³

La posibilidad de un mejor control del dolor mediante la analgesia regional evita o disminuye la necesidad del uso de opioides en el posoperatorio y los consecuentes efectos adversos en la función inmunitaria y en el

crecimiento tumoral.^{12,63} La analgesia regional también reduce la liberación de opioides endógenos.⁶⁴ Por lo tanto, la anestesia y la analgesia regional ayudan a preservar las defensas en contra de la progresión del tumor por atenuación de la respuesta quirúrgica al estrés, por reducción de los requerimientos de la anestesia general y por disminución en el consumo de opioides posoperatorios.⁶⁵

En un estudio retrospectivo realizado por Exadaktylos y col.⁶⁶ en el que se analizó a 129 pacientes con cáncer de mama se demostró que el uso combinado de anestesia general y bloqueo paravertebral se asoció a un mayor periodo libre de cáncer y a una menor incidencia de recurrencia.

Bar y col. demostraron en un estudio con un modelo animal que la carga metastásica hacia los pulmones disminuye con la analgesia regional espinal en ratas con cáncer de mama.⁶⁷

La anestesia epidural combinada con anestesia general también ha demostrado un incremento en el tiempo de recurrencia para el cáncer de ovario.^{68,69}

En estudios retrospectivos que buscaban la influencia de la técnica anestésica en la recurrencia del cáncer de próstata se concluyó que la anestesia combinada (general y epidural) se asoció a una disminución del riesgo de progresión del cáncer, así como que la analgesia peridural está asociada hasta con 60% de reducción en el riesgo de recurrencia.^{70,71}

EXPERIENCIA CLÍNICA

En el Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, México, se empezó a emplear la TIVA de manera regular desde hace unos dos años. Sin embargo, es necesario comentar que no en todos los casos que requieren anestesia general se emplea la TIVA, ya que las condiciones de los pacientes, el tipo de procedimiento por realizar, el tiempo quirúrgico, las modificaciones hemodinámicas posibles durante el transoperatorio, las necesidades de atención posquirúrgica de los pacientes (necesidades de ventilación mecánica, entre otras), e incluso la disponibilidad de fármacos en el hospital, son determinantes para definir la conducta anestésica.

La autora cree que la utilización de determinadas técnicas de anestesia y analgesia, en particular la anestesia intravenosa y las técnicas regionales (solas o combinadas), podrían tener un efecto benéfico en pacientes oncológicos sometidos a cirugía, por lo cual en el hospital

se han dedicado a orientar en ese sentido el manejo anestésico de los pacientes.

El fármaco utilizado con más frecuencia para hipnosis es el propofol; sin embargo, se ha utilizado también midazolam combinado con diferentes opioides, sobre todo en casos de pacientes inestables y pacientes críticos que reciben soporte con ventilación mecánica. Las dosis de propofol se mantienen dentro de rangos de concentración plasmática bajos (4 a 6 µg/mL), tanto para inducción como en el mantenimiento de la anestesia intravenosa, buscando siempre mantener una adecuada analgesia durante el transoperatorio a base de opioides como fentanilo, sufentanilo o remifentanilo, ya que, según se ha observado, elevar los niveles de concentración plasmática tan sólo conduce a tiempos de despertar más prolongados, por lo cual se concuerda en el hecho de que teniendo una buena analgesia no se requiere una hipnosis demasiado profunda.

El uso de midazolam para inducción y mantenimiento se ha adecuado a las recomendaciones para el uso de midazolam y remifentanilo establecidas por el Dr. Capria,⁷¹ las cuales se basan en el análisis de múltiples concentraciones plasmáticas de midazolam en humanos relacionadas con sus efectos clínicos. El Dr. Capria recomienda calcular la dosis de inducción realizando una prueba de sensibilidad a las benzodiazepinas utilizando una dosis inicial de 0.04 mg/kg de midazolam, seguida de una dosis complementaria a los 5 min de acuerdo con lo requerido utilizando la escala de sedación de Ramsay, lo que se puede observar en el cuadro 18–8.

Para el mantenimiento de la hipnosis se realiza una infusión continua de midazolam para mantener una concentración plasmática de 120 a 300 µg/mL, lo cual se logra con infusiones de 2 µg/kg/min durante las primeras 2 h de perfusión, disminuyendo luego a 1.5 µg/kg/min.

En experiencia de la autora, se han logrado adecuados niveles de hipnosis con infusiones de 1 mg/kg/min de midazolam al combinarlo con dosis de remifentanilo de 0.005 µg/mL de concentración plasmática, obteniendo tiempos de despertar de 3 a 16 min en cirugía por mastectomía. El midazolam para inducción y mantenimiento combinado con otro tipo de opioides (fentanilo

Cuadro 18–8. Prueba de sensibilidad a las benzodiazepinas

Ramsay	Dosis de midazolam
2	0.10 mg/kg
3	0.15 mg/kg
4	0.20 mg/kg

Cuadro 18–9. Parámetros farmacocinéticos de los opioides utilizados con más frecuencia en TIVA

	CP ($\mu\text{g/mL}$)	Vd (mL/kg)	Cl (mL/kg)
Fentanilo	0.002 a 0.035	600	13
Sufentanilo	0.0002 a 0.002	100	11
Remifentanilo	0.001 a 0.02	200	40

y sufentanilo) se ha utilizado sólo en pacientes en condiciones críticas que se encuentren con ventilación mecánica o la requerirán, y con quienes tienen otros cuidados especiales en la unidad de cuidados intensivos.

El uso de otros hipnóticos (como etomidato y tiopental) se ha limitado a la inducción de ciertos casos en los que está más indicado, y la ketamina es sólo para analgesia posoperatoria en los casos de difícil control del dolor, no como hipnótico de base para TIVA, principalmente debido a sus posibles efectos en la recurrencia del cáncer.

El opioide utilizado con más frecuencia en el medio mexicano sigue siendo el fentanilo, esto debido básicamente a situaciones administrativas, ya que es el fármaco del que se dispone en la institución antes mencionada. Sin embargo, en dicha unidad hospitalaria se ha podido disponer de sufentanilo y remifentanilo para el manejo de múltiples casos, y para su dosificación los anestesiólogos se han basado en los parámetros farmacocinéticos descritos en el cuadro 18–9.

En relación al fentanilo, es un fármaco que se ha aprendido a manejar de manera adecuada en infusión continua y por tiempos prolongados, ya que, como bien se sabe, es el opioide que tiene las peores características farmacocinéticas para ser perfundido. Las dosis promedio que se han utilizado se mantienen en concentraciones plasmáticas bajas de entre 0.003 y 0.005 $\mu\text{g/mL}$, modificando la tasa de perfusión en función del tiempo, sobre todo cuando la cirugía dura más de 2 h, lo cual es muy frecuente en la cirugía oncológica.

El uso de sufentanilo en dicho hospital ya también es cotidiano y se ha tenido muy buenos resultados con su uso en todo tipo de procedimientos, desde sedación hasta anestesia general. En el caso de la TIVA, combinada con propofol ha mostrado buena eficacia clínica, con un inicio de acción rápido (5 min), una muy buena estabilidad hemodinámica y adecuada analgesia residual. La dosis inicial sugerida en la literatura varía de 0.5 a 1 $\mu\text{g/kg}$, pero en los pacientes de la autora se han utilizado con éxito dosis de carga de 0.3 $\mu\text{g/kg}$ de peso. Las dosis que suelen utilizarse para el mantenimiento se encuen-

tran también en rangos bajos de la ventana terapéutica, de 0.0004 a 0.0006 $\mu\text{g/mL}$ de concentración plasmática, y debido a su limitada acumulación permiten tiempos de despertar de entre 20 y 30 min posteriores al cierre de la perfusión, con analgesia residual y sin depresión respiratoria.

La experiencia de la autora con remifentanilo es menor debido a que éste no se ha comercializado en México durante mucho tiempo; sin embargo, se ha utilizado en diferentes tipos de procedimientos, principalmente en sedaciones profundas en pacientes ambulatorios, y en cirugía oncológica de corta duración (p. ej., mastectomía, colostomía, radiofrecuencia guiada por imagen, braquiterapia, endoscopia, etc.). Las dosis de carga varían de acuerdo con el procedimiento por realizar, iniciando con dosis de 0.005 $\mu\text{g/mL}$ en sitio efecto para los procedimientos quirúrgicos, y con 0.002 a 0.003 $\mu\text{g/mL}$ para procedimientos de sedación profunda (sedación inconsciente), adecuando los parámetros de perfusión a los requerimientos de los pacientes debido a la magnitud del trauma quirúrgico.

Los rangos promedio para cirugía no han rebasado 0.01 $\mu\text{g/mL}$ de concentración en sitio efecto (0.005 a 0.01 $\mu\text{g/mL}$).

CONCLUSIONES

Aunque todavía no es posible analizar un periodo adecuado de tiempo (análisis retrospectivo) para determinar la posible influencia de la técnica anestésica en la recurrencia del cáncer en los pacientes, la experiencia obtenida del uso de la TIVA en el paciente oncológico ha conducido a las siguientes conclusiones:

1. La TIVA proporciona una gran alternativa para el manejo de este grupo de pacientes.
2. Resulta muy claro que el uso de propofol como hipnótico de base puede ofrecer grandes ventajas sobre el uso de los agentes inhalados en el paciente oncológico.
3. No todos los casos son susceptibles de ser manejados exclusivamente con TIVA, pero es posible obtener buenos resultados al emplear técnicas combinadas, es decir, anestesia regional más TIVA.
4. Las técnicas de TIVA combinadas con anestesia regional pueden ofrecer grandes beneficios clínicos al paciente y tener una muy importante repercusión en la recurrencia del cáncer.
5. No se debe olvidar que existen otros factores en el

perioperatorio que influyen de manera directa en la supresión inmunitaria del paciente y, por supuesto, en la recurrencia del cáncer, sobre los cuales el anestesiólogo puede influir de manera directa en su práctica diaria.

6. Es muy importante el desarrollo de más estudios en humanos, para definir de manera más precisa los efectos de los anestésicos en la respuesta inflamatoria, la recurrencia tumoral y la presencia de metástasis en pacientes oncológicos.

REFERENCIAS

1. www.who.int/cancer/en/.
2. **Jemal A, Siegel R, Ward E et al.:** Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–249.
3. www.inegi.org.mx.
4. **Denis MG, Lipart C, Leborgne J, LeHur PA, Galmiche JP et al.:** Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 1997;74:540–544.
5. **Snyder GL, Greenberg S:** Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010;105(2):106–115.
6. **Shakhar G, Ben-Eliyahu S:** Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol* 2003;10:972–992.
7. **Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S:** Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumour metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg* 2003;97:1331–1339.
8. **Phillips D, Knizner T, Williams B:** Economics and practice management issues associated with acute pain management. *Anesth Clin* 2011;29:213–232.
9. **Bar YS, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K et al.:** Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001;94:1066–1073.
10. **Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE et al.:** The influence of bio-behavioral factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2006;6:240–248.
11. **Ben ES, Shakhar G, Rosenne E et al.:** Hypothermia in barbiturate-anesthetized rats suppresses natural killer cell activity and compromises resistance to tumor metastasis: a role for adrenergic mechanisms. *Anesthesiology* 1999;91:732–740.
12. **Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A et al.:** The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000;90:1411–1414.
13. **Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY et al.:** Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* 2002;62:4491–4498.
14. **Klein HG:** Immunomodulatory aspects of transfusion: a once and future risk? *Anesthesiology* 1999;91:861–865.
15. **Sahai KS, Zalpour A, Rozner AM:** Preoperative evaluation of the oncology patient. *Med Clin N Am* 2010;94:403–419.
16. **Cormier JN, Pollock RE:** Principles of surgical cancer care. En: *Acute care of the cancer patient*. Londres, Taylor and Francis, 2005:17–30.
17. **Kiyomiya K, Matsuo S, Kurebe M:** Differences in intracellular sites of action of adriamycin in neoplastic and normal differentiated cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;47:51–56.
18. **Arain MR, Buggy DJ:** Anesthesia for cancer. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:247–253.
19. **Grande C:** Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. *Radiother Oncol* 1992;25:31–36.
20. **Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG:** Radiation and hypothalamic-pituitary function. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990;4:147–175.
21. **Van der Kogel AJ:** Radiation response and tolerance of normal tissues. En: Steel GG (ed.): *Basic clinical radiobiology*. 3ª ed. Londres, Arnold, 2002:30–41.
22. **Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE et al.:** Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–655.
23. **Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF et al.:** The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948;1:634–656.
24. **Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al.:** Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963;185:94–99.
25. **Lawton MP:** Scales to measure competence in everyday activities. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:609–614, 789–791.
26. **Manzullo EF, Weed HG:** Perioperative issues in cancer. *Med Clin N Am* 2003;87:243–256.
27. **Chu TE, Rupnick MA, Kerkela R et al.:** Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011–2019.
28. **Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS et al.:** Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45(1):55–75.
29. **Youssef G, Links M:** The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer [review]. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(4):233–243.
30. **Arozullah AM, Conde MV, Lawrence VA:** Preoperative evaluation for postoperative pulmonary complications. *Med Clin N Am* 2003;87(1):153–173.
31. **Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF:** Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after noncardiac surgery. *Ann Surg* 2000;232:242–253.
32. **Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J:** Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:847–857.
33. **Smetana GW:** Preoperative pulmonary evaluation: identify-

- ing and reducing risks for pulmonary complications. *Cleve Clin J Med* 2006;73(Suppl 1):S36–S41.
34. **Hande KR, Garrow GC:** Acute tumour lysis syndrome in patients with high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133.
 35. **Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al.:** American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5490–5505.
 36. **Hande KR, Garrow GC:** Acute tumour lysis syndrome in patients with high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133.
 37. **Nehra V:** Fluid electrolyte and nutritional problems in the postoperative period. *Clin Obst Gyn* 2002;45:537–544.
 38. **Geraci JM, Escalante CP, Freeman JL et al.:** Comorbid disease and cancer: the need for more relevant conceptual models in health services research. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7399–7404.
 39. **Santamaría LB, Schifilliti D, La Torre D, Fodale V:** Drugs of anaesthesia and cancer. *Surg Oncol* 2010;19:63–81.
 40. **Kvolik S, Glavas Obrovac L, Bares V, Karner I:** Effects of inhalation anaesthetics halothane, sevoflurane, and isoflurane on human cell lines. *Life Sci* 2005;77:2369–2383.
 41. **Mammoto T, Mukai M, Mammoto A, Yamanaka Y, Hayashi Y et al.:** Intravenous anaesthetic propofol inhibits invasion of cancer cells. *Cancer Lett* 2002;184:165–170.
 42. **Semenz GL, Wang A:** Nuclear factor induced by hypoxia via *de novo* protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992;12:5447–5454.
 43. **Vauper P:** The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004;Suppl 5:10–17.
 44. **Tavare AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata N, Ma D:** Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer* 20 de septiembre de 2011.
 45. **Kvolik S, Glavas Obrovac L, Bares V, Karner I:** Effects of inhalation anaesthetics halothane, sevoflurane, and isoflurane on human cell lines. *Life Sci* 2005;77:2369–2383.
 46. **Mitsuhata H, Shimizu R, Yokoyama M:** Suppressive effects of volatile anaesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:529–534.
 47. **Siddiqui RA, Zerouga M, Wu M, Castillo A, Harvey K et al.:** Anticancer properties of propofol-docosahexaenoate and propofol-eicosapentaenoate on breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2005;7:645–654.
 48. **Weimann J:** Toxicity of nitrous oxide. *Best Pract Res* 2003;17:47–61.
 49. **Shapiro J, Jersky J, Katzav S, Feldman M, Segal S:** Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors. *J Clin Invest* 1981;68:678–685.
 50. **Fleischmann E, Schlemitz K, Dalton JE et al.:** Nitrous oxide may not increase the risk of cancer recurrence after colorectal surgery: a follow-up of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology* 2009;9:9.
 51. **Kvolik S, Glavas Obrovac L, Bares V, Karner I:** Effects of inhalation anaesthetics halothane, sevoflurane, and isoflurane on human cell lines. *Life Sci* 2005;77:2369–2383.
 52. **Inada T, Kubo K, Kambara T, Shingu K:** Propofol inhibits cyclo-oxygenase activity in human monocytic THP-1 cells. *Can J Anaesth* 2009;56:222–229.
 53. **Kushida A, Inada T, Shingu K:** Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2007;29:477–486.
 54. **Ke JJ, Zhan J, Feng XB, Wu Y, Rao Y et al.:** A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth Int Care* 2008;36:74–78.
 55. **Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, Sakamoto S, Takahashi M et al.:** Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia* 2004;59:954–959.
 56. **Galley HF, Dubbels AM, Webster NR:** The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg* 1998;86:1289–1293.
 57. **Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL et al.:** Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995;83:500–508.
 58. **Beilin B, Shavit Y, Hart J et al.:** Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996;82:492–497.
 59. **Amano H, Ito Y, Suzuki T, Kato S, Matsui Y et al.:** Roles of a prostaglandin E-type receptor, EP3, in upregulation of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor during enhancement of tumor metastasis. *Cancer Sci* 2009;100:2318–2324.
 60. **Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B:** Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 2004;11:255–260.
 61. **Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, Arruda JL, Hildebrandt L et al.:** Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16 lymphocytes in humans. *Anesth Analg* 2002;94:94–99.
 62. **Martin Kleiner I, Balog T, Gabrilovac J:** Signal transduction induced by opioids in immune cells: a review. *Neuroimmunomodulation* 2006;13:1–7.
 63. **O'Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ, Watson RW, Moriarty DC:** Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2. *Anesth Analg* 2005;100:244–249.
 64. **Chae BK, Lee HW, Sun K, Choi YH, Kim HM:** The effect of combined epidural and light general anesthesia on stress hormones in open heart surgery patients. *Surg Today* 1998;28:727–731.
 65. **Sessler DI:** Long-term consequences of anesthetic management. *Anesthesiology* 2009;111:1–4.
 66. **Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI:** Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105:660–664.
 67. **Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K et al.:** Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001;94:1066–1073.
 68. **Oliveira G, Ahmad S, Schink J, Singh D, Fitzgerald P et al.:** Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative

neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2011;3:271–277.

69. **Lin L:** Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth* 2011;106(6):814–822.
70. **Wuethrich P, Hsu S, Kessler T, Thalmann G, Studer U et al.:** Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome. *Anesthesiology* 2010;3:570–576.
71. **Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI et al.:** Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008;109:180–187.
72. **Capria JJ:** Midazolam en TIVA. En: Sepúlveda VP: *La anestesia intravenosa II. Actualizaciones en modelación, drogas y tecnología complementarias*. Sociedad de Anestesiología de Chile, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Universidad de Desarrollo, 2006:171–180.

Anestesia total intravenosa para cirugía mayor abdominal

Rocío Delgado Cortés

Un mejor conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinámica, así como la aparición de dispositivos de perfusión computarizados y de monitores de constantes vitales y de profundidad anestésica, han permitido mejorar el tratamiento de los pacientes que han de someterse a una intervención de cirugía digestiva mayor. El acceso a la cavidad abdominal mediante laparotomía es responsable de la ruptura del equilibrio de un medio muy complejo, máxime cuando se realiza un drenaje, y se acompaña esencialmente de complicaciones respiratorias, que constituyen la causa más frecuente de la aparición de complicaciones posoperatorias. Cada vez más los pacientes de edad avanzada y en mal estado general se someten a intervenciones quirúrgicas mayores, por lo que el desarrollo de mejores técnicas de anestesia intravenosa evita la administración de sobredosis o subdosis. Además, dichos pacientes presentan una enfermedad coexistente que a menudo está descontrolada, por lo que tienen un alto riesgo de morbilidad perioperatoria. Se recomienda un mejor control de las náuseas y de los vómitos posoperatorios y mejorar la analgesia posoperatoria.

La cirugía abdominal constituye un ámbito muy amplio que abarca desde la cirugía parietal (tratamiento de hernias y de eventraciones) hasta la cirugía de las vísceras huecas (estómago, intestino delgado, vías biliares, colon, recto), sólidas (hígado, bazo, páncreas) y, más recientemente, la cirugía de los cánceres intraperitoneales (resección de nódulos de carcinomatosis asociada a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal).

Contrariamente a lo que se cree, la anestesia-reanimación en cirugía abdominal es una especialidad amplia y compleja, dado que se encarga con mucha frecuencia de pacientes de edad avanzada, en mal estado

general y que deben someterse a una intervención mayor. Se han obtenido progresos en los últimos años tanto en lo que se refiere al desarrollo de protocolos quirúrgicos como a las técnicas anestésicas, lo que ha contribuido a la mejora de la calidad de los cuidados posoperatorios y a la disminución de la incidencia de complicaciones. Las indicaciones quirúrgicas se han podido extender a numerosos tipos de pacientes y se han desarrollado intervenciones innovadoras para el tratamiento de los cánceres y de la obesidad mórbida. Sin embargo, el tratamiento posoperatorio de estos pacientes sigue siendo complejo debido a las consecuencias que provoca la cirugía sobre esta zona concreta: la región abdominal.

Es importante tomar en cuenta las anomalías ventilatorias, que son la principal causa de morbilidad y se comentan a continuación.

Después de la realización de una cirugía supramesocólica, la CV y el volumen espiratorio máximo en 1 seg (VEMS) disminuyen entre 45 y 70% durante el primer día posoperatorio, según los estudios realizados por Simonneau, Vivien, Sartene y Kunstlinger. Esto ocurre incluso en pacientes sin enfermedad respiratoria previa. La ventilación por minuto es en ocasiones normal y en la mayoría de los casos se reduce respecto al estado preoperatorio.¹

La disminución de la participación de la actividad diafragmática en la ventilación alveolar, muy controvertida durante mucho tiempo, implica un incremento del trabajo de los músculos inspiratorios torácicos. Esta disfunción diafragmática se mantiene durante siete días. El mecanismo principal de esta disfunción diafragmática sería una inhibición refleja cuyo punto de partida se situaría al nivel de las aferencias viscerales mesentéricas.²

Sin embargo, el origen exacto de este reflejo y de sus vías de transmisión sigue siendo objeto de discusión. El peritoneo no parece estar implicado en esta disfunción, ya que la cirugía inframesocólica no conlleva las mismas modificaciones. El tamaño de las incisiones quirúrgicas no influye en la aparición de estos trastornos de la mecánica diafragmática, dado que en la realización de colecistectomías por laparoscopia Sharma y col. encuentran las mismas alteraciones que en cirugía abierta.³ Por último, el dolor posoperatorio no parece ser la causa, puesto que la analgesia posoperatoria mediante inyección epidural de derivados morfínicos no modifica estas alteraciones respiratorias.¹

Estas modificaciones de la función ventilatoria no serían constantes y, según Nimmo y col., en la cirugía digestiva mayor de un mismo paciente parecen existir variaciones temporales de los patrones respiratorios, con alternancia de periodos de ventilación abdominal paradójica y otros de ventilación normal.⁴

Las complicaciones respiratorias posoperatorias después de la cirugía abdominal son frecuentes y se asocian a un aumento de la morbilidad posoperatoria y a una prolongación de la hospitalización.⁵ El descenso de la capacidad residual funcional (CRF) y la disminución del volumen de cierre alveolar contribuyen a mantener colapsados numerosos alveolos pulmonares, lo que favorece la aparición de atelectasias posquirúrgicas.⁶ La incidencia global de las complicaciones se sitúa en torno a 20%. Sin embargo, estas estimaciones varían mucho según los estudios en función de los criterios diagnósticos utilizados.⁷

En cuanto al manejo farmacológico de los pacientes con cirugía abdominal mayor o complicada, la experiencia de la autora la ha llevado a utilizar la anestesia intravenosa como una herramienta segura y confiable, con óptimos resultados perioperatorios (disminución de alteraciones cardiovasculares, disminución de alteraciones ventilatorias y menor dolor posoperatorio, así como disminución de náusea y vómito). A continuación se mencionarán algunos esquemas de anestesia total intravenosa (TIVA) manual, así como de la administración de fármacos anestésicos mediante sistemas computacionales (TCI).

MIDAZOLAM

El midazolam es un fármaco hidrosoluble, pero se convierte en liposoluble a nivel plasmático. A un pH de 4

el midazolam es hidrosoluble (el pH de la presentación comercial es de 3.3); el nitrógeno situado en la posición 2 del anillo imidazólico unido al anillo benzodiazepínico hace que la molécula sea básica y permite la preparación en medio de sales ácidas, haciéndolo hidrosoluble, con un pH inferior o igual a 4, y el anillo benzodiazepínico se abre en forma reversible. Cuando el pH se acerca al fisiológico (como en el plasma o los tejidos) el anillo vuelve a cerrarse y la molécula se convierte en una sustancia más liposoluble.

Su liposolubilidad a pH fisiológico le permite obtener altos volúmenes de distribución y un comienzo de acción rápido por facilitar el pasaje de la barrera hematoencefálica. El midazolam cuenta con las siguientes constantes farmacocinéticas: inicio de acción 1 a 2 min; efecto pico 4 a 5 min (el paciente se duerme a los 5 min de la dosis de inducción y se despierta a los 40 o 50 min de una dosis de inducción); duración de la hipnosis 40 a 50 minutos, vida media K_{e0} 5.6 min.

El rango de dosis para conseguir la hipnosis con midazolam (abolição de la respuesta verbal y del reflejo palpebral) es de 0.1 a 0.35 mg/kg.

Debido a que existe una gran variabilidad interindividual a la acción de las benzodiazepinas, es aconsejable realizar primero una prueba de sensibilidad terapéutica previa a la inducción con midazolam.

Mantenimiento de la hipnosis

Aunque se han descrito pautas para el mantenimiento de la hipnosis con otras benzodiazepinas (BZD), el midazolam es la única BZD con un perfil farmacocinético adecuado para ser utilizado con este fin, ya sea en infusión continua (bombas volumétricas o bombas inteligentes) o por medio de dosis intermitentes.

En caso de que se decida realizar el mantenimiento por medio de una infusión continua, posterior a la dosis de carga, la infusión debería mantenerse a 1 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante las primeras 3 h de infusión (dependiendo de los requerimientos del paciente, dado que un paciente con una *up-regulation* por algún motivo en particular va a necesitar cantidades mayores de midazolam; podría tratarse de pacientes con múltiples reintervenciones en un corto periodo de tiempo, pacientes con sepsis o pacientes con un volumen central pequeño [hemorragia, desnutrición, edad avanzada, cuyos requerimientos serán menores]) y posteriormente disminuirse a 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta el final de la cirugía (dado que hay tendencia a la acumulación luego de 3 h de infusión).

Sin embargo, por su perfil farmacocinético es posible el mantenimiento de la hipnosis por medio de bolos de

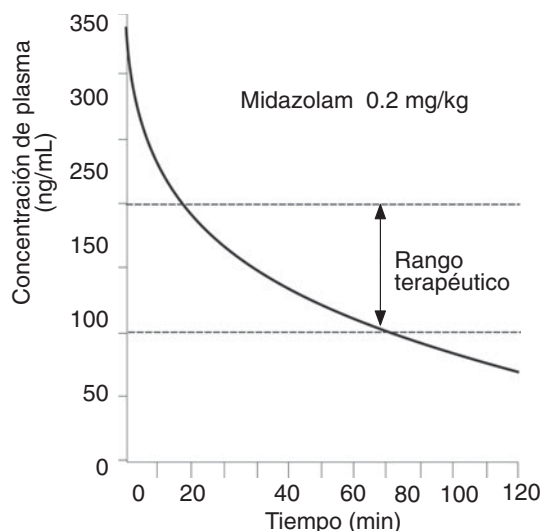


Figura 19–1. Simulación de los niveles de midazolam en plasma posterior a una dosis de inducción de 0.2 mg/kg. Los niveles requeridos para hipnosis y amnesia durante la cirugía son de 100 a 200 ng/mL, y el despertar ocurre por lo general a niveles menores de 50 ng/mL.

40 μ g/kg que deben realizarse cada 45 a 60 min, con una tendencia a espaciar un poco más los bolos después de 3 h de la cirugía. Existe también la posibilidad de realizar el mantenimiento de la hipnosis con midazolam a través de la modalidad TCI, pero existen pocos modelos farmacocinéticos en el mercado para tal fin.

Con cualquiera de las modalidades citadas se deberá mantener concentraciones plasmáticas entre 100 y 300 ng/mL (que en 90% de los pacientes aseguran la hipnosis); precisamente ésta es la ventana hipnótica del midazolam (otros autores citan los valores de 150 a 250 ng/mL e incluso de entre 100 y 200 ng/mL).

En pacientes ancianos y en estado general precario, hipoproteinémicos o sépticos, deberán disminuirse las dosis de inducción del midazolam.

En pacientes con falla renal, al igual que en los hipoproteinémicos, la acción del midazolam es más rápida y de mayor duración que en los pacientes normales; esto se explicaría por la mayor tasa de fármaco libre al disminuir la concentración de albúmina. En los pacientes renales la fracción no unida a proteínas sería de 7 vs. 4% en los pacientes normales; en general esto es así para la mayoría de los fármacos (figura 19–1).

Recuperación anestésica

Si bien la duración de la acción hipnótica del midazolam es más prolongada que la observada con propofol, es

mucho más rápida y predecible que la de las otras benzodiazepinas, que no reúnen condiciones adecuadas para el mantenimiento de la hipnosis en una anestesia general.

Para evitar la aparición de somnolencia y prolongación del despertar cuando se emplea midazolam es fundamental tener en cuenta los siguientes factores:

1. Disminuir el ritmo de la infusión hacia el final del procedimiento y suspenderla de 10 a 15 min antes de la conclusión de la cirugía.
2. En caso del uso de bolos, deben suspenderse entre 45 y 60 min antes de la finalización de la cirugía. En estos casos se recomienda aumentar la dosis del opioide para así potenciar la acción del midazolam y evitar que el paciente presente despertar intraoperatorio (DIO).
3. Durante la asociación con anestésicos inhalatorios el fenómeno de dinámica molecular del midazolam a nivel del receptor GABA A cambia radicalmente cuando se lo asocia con anestésicos inhalatorios. De alguna manera esto hace que se produzca una unión fármaco–BZD prolongada que impide la rápida recuperación de los pacientes (el midazolam queda atrapado, pegado al receptor GABA A, y es más difícil de disociar). Por esa razón no es aconsejable el uso de BZD para el mantenimiento de la hipnosis junto con la administración de anestésicos inhalatorios.

Es importante mencionar que el uso de midazolam con opioides requiere tasas de infusión altas de opioide, necesarias para disminuir la tasa de perfusión del midazolam; por lo tanto, en pacientes en quienes se desee una emersión rápida se recomienda el uso de midazolam–remifentanilo, manteniendo concentraciones plasmáticas de remifentanilo por arriba de 32 a 40 ng/kg/min o más si es necesario, y de midazolam como ya se comentó. En pacientes en los cuales no se contemple la emersión anestésica y extubación, y debido a que sus condiciones generales son precarias, se recomienda esquemas de midazolam con fentanilo o sufentanilo.

SUFENTANILO

El uso de sufentanilo en los pacientes de cirugía abdominal mayor ha demostrado tener beneficios en cuanto a la estabilidad hemodinámica y la analgesia posoperatoria con respecto al fentanilo. En México hay pocos

estudios relacionados con la administración en perfusión, ya sea en:

1. Régimen de anestesia intravenosa manual (sistema BET: B = dosis de carga (bolo); E = infusión que reemplaza el movimiento del fármaco hasta su eliminación; T = declinación exponencial de la infusión proporcional a la distribución hacia los tejidos periféricos).
2. TCI (plasma o sitio efector). En este capítulo se mencionan las ventajas del uso del sufentanilo en cirugía mayor abdominal.

El sufentanilo es un análogo del fentanilo. La potencia analgésica es 10 veces mayor que la del fentanilo, lo cual es comparado con la gran afinidad del sufentanilo por los receptores opioides con respecto al fentanilo. Una importante distinción respecto a éste es el alto índice de bioseguridad, ya que para producir convulsiones se requiere una dosis 1 000 veces mayor que la necesaria para provocar analgesia; para el fentanilo esta dosis es solamente 160 veces mayor (De Castro y col., 1979).

La vida media de eliminación es intermedia entre el alfentanilo y el fentanilo. El volumen de distribución y la vida media de eliminación aumentan en pacientes obesos, en los cuales se refleja la alta liposolubilidad de los opioides.

Es importante recalcar que la administración de los opioides deberá realizarse por peso ideal o por peso magro (Schwartz y col., 1991). La farmacocinética del sufentanilo es la siguiente: peso molecular 387 Da, pKa 8.0, coeficiente de partición octanol-agua 1 727, porcentaje de unión a proteína 93%, aclaramiento 10 a 15 mL/kg/min, vida media sensible al contexto 30 min, vida media de eliminación 2.2 a 4.6 h, equilibrio de sitio de efecto (sangre/cerebro) 6.2 min, vida media Ke_0 5.8 min, Ke_0 0.119 min^{-1} .⁸

La alta afinidad a los tejidos es consistente con la naturaleza lipofílica del sufentanilo, la cual permite una rápida penetración hacia la barrera hematoencefálica y un inicio de efectos en el SNC de 6.2 min. Una rápida distribución al tejido inactivo termina con el efecto de dosis pequeñas, pero puede presentarse un efecto acumulativo después de dosis altas o repetidas de sufentanilo.⁸

Presenta un efecto de primer paso pulmonar significativo (60%) posterior a una inyección rápida. Se metaboliza por N-dealquilación u O-desmetilación, produciendo un metabolito inactivo. La N-dealquilación produce el desmetil-sufentanilo, que presenta 10% de actividad del sufentanilo. El aclaramiento del sufentanilo es sensible a los cambios en el flujo sanguíneo hepá-

tico, pero no a los cambios en la capacidad metabolizadora del hígado.⁸

En la aplicación de sufentanilo en TCI en un rango entre 0.3 y 0.65 ng/mL se ha observado un adecuado estado anestésico, con una ventilación espontánea en un rango entre 0.13 y 0.03 ng/mL. Los parámetros farmacocinéticos del sufentanilo en el paciente obeso mórbido han sido desarrollados de acuerdo con concentraciones plasmáticas de las calculadas en población de peso ideal, lo cual provee una mayor predictividad durante su uso.⁹

El objetivo para inducción y mantenimiento de la anestesia de sufentanilo en el sitio efector se encuentra a 0.4 ng/mL y el tiempo determinado para el equilibrio entre plasma y sitio efector es en total de 6.2 min para obtener la concentración deseada en sitio efector.

En un estudio usando propofol y sufentanilo se observó que la recuperación de la conciencia no está determinada únicamente por el decremento de la concentración de propofol en el sitio efector, sino que está relacionada con la concentración de sufentanilo en sitio efector, así como con la interacción farmacológica entre ambos fármacos. La combinación de propofol 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y una concentración en sitio efector de sufentanilo de 0.4 ng/mL provee una anestesia más profunda con una recuperación de la conciencia más rápida que con fentanilo o alfentanilo. Durante la cirugía las concentraciones de sufentanilo 0.3 ng/mL medidas en este estudio fueron similares a las necesarias para reducir el CAM del isoflurano por lo menos en 60% de acuerdo con resultados obtenidos por otros autores.

En la práctica clínica detener la infusión durante el cierre del neumoperitoneo permite una extubación con suficiente analgesia residual durante la recuperación. Al mismo tiempo, la ventilación espontánea y la extubación traqueal para estos pacientes fueron similares a las observadas cuando un bolo de sufentanilo se coadministra con propofol en TCI. La concentración plasmática de sufentanilo medida al inicio de la ventilación espontánea fue de la mitad que la definida por Shafer y Varvel (0.25 ng/mL), pero asegurando suficiente analgesia residual durante la recuperación en la primera hora postanestésica.⁹

Hentgen y col. demostraron que la perfusión de propofol y sufentanilo con concentraciones en sitio efector adecuadas para cirugía de tiroides fueron de entre 0.1 y 0.3 ng/mL. Esto demostró también que el incremento de sufentanilo en sitio efector tiene poca influencia en el BIS y en los requerimientos de propofol antes de la incisión, además de que impacta de forma directa la estabilidad hemodinámica al irse incrementando las dosis de propofol durante el estímulo nocivo de la cirugía, y pue-

de retrasar la emersión anestésica y su egreso de recuperación.¹⁰

Las concentraciones de sufentanilo para intubación fueron observadas por Vuyk y col. basándose en datos de sufentanilo. Según estos autores, el propofol 3.5 µg/mL combinado con sufentanilo 0.3 ng/mL debe bloquear la respuesta a la intubación en 50% de los pacientes. Los resultados en este estudio sugieren concentraciones de sufentanilo 0.3 ng/mL (correspondientes a bolo inicial de 12 µg), que pueden recomendarse para intubación en pacientes paralizados, pero ser insuficientes cuando no se utilice bloqueador muscular.¹¹

Cuando se combina sufentanilo a una concentración en sitio efector de 0.4 ng/mL aunado a propofol a una concentración en sitio de efecto de 5 µg/mL en cirugía abdominal, se recomienda disminuir propofol a 3 µg/mL cuando se combine con una concentración de sufentanilo en sitio efector a 0.3 ng/mL.

Los requerimientos son similares a los observados en la cirugía de tiroides o abdominal cuando se utilizan las concentraciones en sitio efector con sufentanilo 0.3 ng/mL y propofol 3 µg/mL, demostrando la sinergia que existe entre estos fármacos en estas concentraciones.¹⁰

Las frecuentes respuestas motoras a la estimulación quirúrgica en los pacientes que recibieron sufentanilo 0.1 ng/mL (4 de 15 pacientes) sugieren que esta concentración no es capaz de abolir la respuesta motora secundaria a estímulo nociceptivo.

Hentgen y col. concluyen que la combinación propofol-sufentanilo en modo TCI es adecuada para cirugía de tiroides. Una concentración de sufentanilo mínima de 0.3 ng/mL en sitio efector debería ser recomendada para intubación cuando se emplea propofol en sitio efector a 4 µg/mL, o mayor de ser necesaria para conseguir la pérdida de la conciencia. Durante la cirugía una concentración de sufentanilo en sitio efector de 0.2 ng/mL parece ser óptima para mantener una estabilidad hemodinámica sin movimiento y rápida recuperación,

combinada con una concentración en sitio efector de propofol de 4 µg/mL.¹⁰

El sufentanilo es una opción adecuada para el manejo del dolor posoperatorio. Derrode y col. concluyen que sufentanilo en TCI con una concentración de 0.25 ng/mL en sitio efector en el momento de la extubación es más efectivo que la combinación transoperatoria de remifentanilo en TCI y bolos de morfina 150 µg/kg para aliviar el dolor posoperatorio después de una cirugía mayor abdominal, y que no compromete la extubación ni la recuperación del paciente.¹²

En la práctica cotidiana la autora utiliza esquemas de TIVA manual tratando de mantener concentraciones plasmáticas de sufentanilo de entre 1.2 y 2.0 ng/mL, equivalentes a dosis de bolo de 0.3 y 0.5 µg/kg, respectivamente, de sufentanilo durante la inducción. Estas dosis mantienen una adecuada estabilidad hemodinámica, mostrando menos cambios hemodinámicos durante la intubación en dosis de 0.5 µg/kg, además de que dosis mayores en bolo durante la inducción anestésica sobrepasan el techo de la ventana terapéutica, por lo cual pueden aumentar el riesgo de cambios cardiovasculares importantes, así como el riesgo de rigidez muscular y la posible dificultad para la ventilación con mascarilla facial, sin aumentar la potencia analgésica ni acortar la latencia (tiempo de efecto pico) del opioide.

El mantenimiento se realiza con perfusiones de sufentanilo a concentración de 300 a 600 pcg/mL en sitio efector, mostrando una adecuada estabilidad transanestésica con un suave y confortable despertar en corto tiempo.

Es importante recordar que se debe disminuir las concentraciones plasmáticas hasta 300 pcg/mL y cerrar la infusión entre 15 y 20 min antes del fin de la cirugía, para obtener un despertar con adecuada analgesia. Por todo lo anterior, se considera que el sufentanilo es una muy buena opción para los pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal.

REFERENCIAS

1. **Simonneau G, Vivien A, Sartene R, Kunstlinger F, Samii K et al.**: Diaphragm dysfunction induced by upper abdominal surgery. Role of postoperative pain. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:899-903.
2. **Ford GT, Rosenal TW, Clergue F, Whitelaw WA**: Respiratory physiology in upper abdominal surgery. *Clin Chest Med* 1993;14:237-252.
3. **Sharma RR, Axelsson H, Oberg A, Jansson E, Clergue F et al.**: Diaphragmatic activity after laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 1999;91:406-413.
4. **Nimmo AF, Drummond GB**: Respiratory mechanics after abdominal surgery measured with continuous analysis of pressure, flow and volume signals. *Br J Anaesth* 1996;77:317-326.
5. **Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD, Dhanda R, Sapp J et al.**: Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *J Gen Intern Med* 1995;10:671-678.
6. **Alexander JI, Spence AA, Parikh RK, Stuart B**: The role of airway closure in postoperative hypoxemia. *Br J Anaesth* 1973;45:34-40.
7. **Hall JC, Tarala RA, Hall JL, Mander J**: A multivariate

- analysis of the risk of pulmonary complications after laparotomy. *Chest* 1991;99:923–927.
8. **Stoelting RK:** Opioid agonists and antagonists. En: *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 3ª ed. Lippincott–Raven, 1999:77–112.
 9. **Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le Moing JP:** Performance of target–controlled sufentanil infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003;98:1.
 10. **Hentgen E, Houfani M, Billard V, Capron F, Ropars M:** Propofol–sufentanil anesthesia for thyroid surgery: optimal concentrations for hemodynamic and electroencephalogram stability and recovery features. *Anesth Analg* 2002;95:597–605.
 11. **Lichfenbelt BJ, Mertens M, Vuyk J:** Strategies to optimize propofol–opioid anaesthesia. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(9):577–593.
 12. **Derrode N, Lebrun F, Levron M, Chauvin JC, Debaene B:** Postoperative analgesia after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2003;91:842–849.

Anestesia total intravenosa en cirugía laparoscópica

Alexandra Caballero Mendoza

INTRODUCCIÓN

La cirugía laparoscópica es una técnica que ha tenido grandes avances en los últimos años y va de la mano con el desarrollo del concepto de cirugía mínimamente invasiva. Cada vez son más las cirugías que se realizan con esta técnica, ya que sus beneficios en la gran mayoría de las especialidades quirúrgicas han quedado claramente establecidos. Actualmente se cuenta con tecnologías robóticas en este campo, y así se tiene el robot quirúrgico Da Vinci, diseñado para posibilitar cirugías complejas de alta precisión a través de la laparoscopia.^{1,2}

Pero las exigencias en avances tecnológicos no deben limitarse sólo al campo de la técnica quirúrgica, sino que también deben ser complementadas con técnicas anestésicas cada vez más perfeccionadas que brinden en conjunto una cirugía con resultados óptimos para el paciente, entendiéndose como tales:

- a. Rápida recuperación y predictibilidad anestésica.
- b. Menor dolor posoperatorio debido a menor agresividad en relación a la cirugía abierta.
- c. Utilización de estos procedimientos en pacientes de alto riesgo sin complicaciones.
- d. Mejor dinámica respiratoria posoperatoria.
- e. Menor tiempo de hospitalización debido a deambulación precoz.
- f. Confort estético por cicatriz mínima.³

El verdadero reto del anestesiólogo es el conocimiento y el manejo adecuado de cada uno de los cambios hemo-

dinámicos y cardiorrespiratorios que se producen, ya que esto anticipa la toma de decisiones y la modificación de su actuación en cada momento del acto quirúrgico. Estos cambios son producto de la suma de varios factores, entre ellos la posición del paciente y la insuflación con CO₂ para crear el neumoperitoneo, el mismo que causa cambios sistémicos tanto por su absorción como por el aumento de la presión abdominal debido a su ocupación en la cavidad. Por lo tanto, la conducción de la anestesia está destinada a disminuir la repercusión cardiopulmonar propia de estas técnicas quirúrgicas; para ello debe escogerse tanto la técnica anestésica como los fármacos para utilizarlos de manera adecuada.

La anestesia total intravenosa, con todos sus avances, ofrece muchísimas ventajas al contar con sistemas de infusión controlados por computadora (TCI) que permiten dirigir la concentración de fármacos a niveles deseables para conseguir un determinado efecto; esto, sumado al conocimiento FC–FD de cada una de los fármacos utilizados, hará que la anestesia sea segura y confiable. En el momento actual es posible contar con una amplia biblioteca de fármacos intravenosos, muchos de los cuales ofrecen tanto en forma única como interaccionada las características de fármacos ideales, como:

- a. Rápido inicio de acción.
- b. Menor volumen de distribución, mayor aclaramiento y eliminación.
- c. Corta vida media dependiente del contexto.
- d. Ausencia de metabolitos activos.
- e. Carencia de efectos adversos.
- f. Eliminación independiente del órgano.
- g. Rápida recuperación del estado de alerta.
- h. Ausencia de náuseas y vómitos posoperatorios.^{4,5}

Todas estas propiedades garantizan que el paciente obtenga beneficios, ya que van de la mano con uno de los objetivos principales de las cirugías mínimamente invasivas: el aumento cada vez más creciente de la cirugía ambulatoria.⁶

En este capítulo se estudiará de forma detallada cada uno de los cambios propios de la cirugía laparoscópica y se relacionarán las ventajas de esta técnica junto a la anestesia total intravenosa. También se analizarán las posibles complicaciones y las medidas que deberán emplearse en caso de que se presenten.

ALTERACIONES FISIOPATOLÓGICAS DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

En el paciente anestesiado se presentan normalmente cambios hemodinámicos, que se deben en mayor medida a la acción de los diferentes fármacos anestésicos utilizados, así como también a la ventilación mecánica asistida que recibe el paciente.^{7,8} En la cirugía laparoscópica estos cambios hemodinámicos se acentúan debido a que se suman otros factores, y además también se presentan notorios cambios ventilatorios y de la respiración.

Los cambios que se producen en la cirugía laparoscópica se deben principalmente a dos factores:

1. Creación del neumoperitoneo con CO₂. Este gas causa sus efectos a través de dos vías:
 - a. Insuflación de CO₂ en la cavidad abdominal con un aumento de presión en ésta por efecto ocupacional (efecto mecánico).
 - b. Absorción de este gas hacia el espacio vascular produciéndose una hipercarbia (efecto químico).
2. Los cambios de posición del paciente durante la cirugía.

Todos estos cambios normalmente no tienen efectos clínicos deletéreos en pacientes sanos, quienes los toleran bien; en los pacientes en condiciones clínicas inestables o con comorbilidades graves sí pueden llegar a tener un impacto clínico desfavorable.⁹

Teniendo en cuenta las variaciones que se producen en la fisiología cardiovascular y pulmonar, es imprescindible monitorear en forma intensiva, aunque no necesariamente invasiva, a menos que lo amerite por la condición clínica de lo siguiente:

- a. Las presiones y velocidades de insuflación intra-abdominal.
- b. La presión de CO₂ al final de la espiración.
- c. La frecuencia respiratoria.
- d. La concentración de oxígeno inspirado.
- e. Las presiones arteriales sistólica, media y diastólica.
- f. La frecuencia cardiaca.
- g. El trazado electrocardiográfico.
- h. La saturación arterial de oxígeno.

CONSECUENCIAS DEL NEUMOPERITONEO

Cambios hemodinámicos

La insuflación de CO₂ dentro de la cavidad abdominal va a ejercer un primer efecto que se puede denominar mecánico, producto de la compresión que produce el gas en este espacio; el segundo efecto es químico y se debe a la absorción de CO₂ a través de los vasos sanguíneos.

El efecto mecánico empieza con la insuflación peritoneal; la velocidad y la presión que se utilizan en la técnica de insuflación influyen en el grado de deterioro hemodinámico que se va a producir. La manifestación más sobresaliente es la disminución del gasto cardiaco; este descenso del gasto cardiaco es proporcional al aumento de la presión intraabdominal (PIA).¹⁰

Al empezar la entrada del gas lo primero que ocurre es un aumento transitorio de la precarga debido al aumento del retorno venoso por compresión de los vasos de capacitancia abdominales; este efecto desaparece al poco tiempo conforme aumenta la PIA, ya que el flujo sanguíneo abdominal empieza a disminuir por compresión de la cava y el flujo venoso procedente de los miembros inferiores, produciéndose entonces acumulación de la sangre en las piernas e incremento de la resistencia venosa. Es por este mecanismo entonces que tiene lugar como segundo acontecimiento una caída del gasto cardiaco, por la disminución de la precarga paralela al descenso del retorno venoso.¹¹⁻¹⁴ La frecuencia cardiaca puede incrementarse ligeramente o no variar en este momento, pero muestra alteraciones notorias en presencia de hipercapnia.

Algunos estudios respaldan el hecho de aumentar el volumen circulatorio antes de iniciar el neumoperitoneo como medida para contrarrestar la disminución de la precarga.¹⁵ Cabe destacar que los cambios hemodinámicos

micos están influidos directamente por la volemia del paciente, aún más en aquellos que han estado sometidos a restricciones hídricas por ayuno, en los que padecen de insuficiencia cardíaca y en los de patología coronaria.

Por su parte, la poscarga tiene un aumento debido a los siguientes factores:

- Como efecto compensatorio al bajo gasto cardíaco (respuesta simpática refleja).
- Compresión directa de cierta parte del territorio arterial abdominal por el neumoperitoneo.
- Elevación de las resistencias vasculares periféricas por efecto de la liberación de catecolaminas desencadenadas por la distensión abdominal, con el consecuentemente aumento de la presión arterial media.

El neumoperitoneo produce una descarga simpática provocando elevación de catecolaminas y otros factores humorales, como adrenalina, noradrenalina, dopamina, vasopresina, renina y cortisol. De todos ellos la vasopresina parecería tener un papel importante.¹⁶

Todo este conjunto de efectos compensa en gran medida la bajada del gasto cardíaco producido por la disminución de la precarga (figura 20-1).

Los cambios hemodinámicos más notorios se producen en los primeros minutos del neumoperitoneo; luego la estabilización del retorno venoso y la adaptabilidad al neumoperitoneo normalizan parcial y gradualmente el gasto cardíaco.

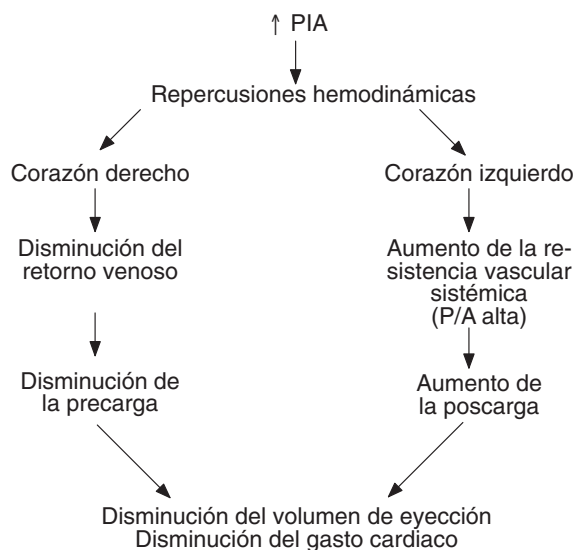


Figura 20-1. Representación esquemática de los cambios hemodinámicos producidos por el neumoperitoneo.

Whaba y col. hicieron en 1995 una revisión de la literatura relacionada con la función cardiopulmonar después de colecistectomía laparoscópica; la información se obtuvo de una búsqueda bibliográfica intensa a fin de describir los patrones de los cambios que se han descrito en detalle.¹⁷

Todos los cambios mencionados son producidos por el aumento de la PIA, pero pueden estar más acentuados o variar dependiendo de la posición del paciente, la cual varía según el tipo de cirugía. Más adelante se detallará la influencia de diferentes posiciones en mayor o menor grado de cambios hemodinámicos.

Cambios respiratorios

El neumoperitoneo no sólo provoca cambios a nivel abdominal, también los hace a nivel toracopulmonar. Al irse incrementando la PIA el diafragma se va desplazando cefálicamente, impidiendo la distensibilidad pulmonar normal, lo que causa a su vez un aumento de presión en la vía respiratoria; por lo tanto, habrá disminución en los volúmenes y capacidades pulmonares, alteración de la relación ventilación-perfusión (V/Q), aumentándose el *shunt* intrapulmonar, así como disminución de la oxigenación tisular. El aumento de la presión intratorácica se transmite al corazón aumentando las presiones de llenado de las cámaras cardíacas (figura 20-2).

La *compliance* (distensibilidad) del sistema respiratorio (Csr) y la capacidad residual funcional (CFR) des-

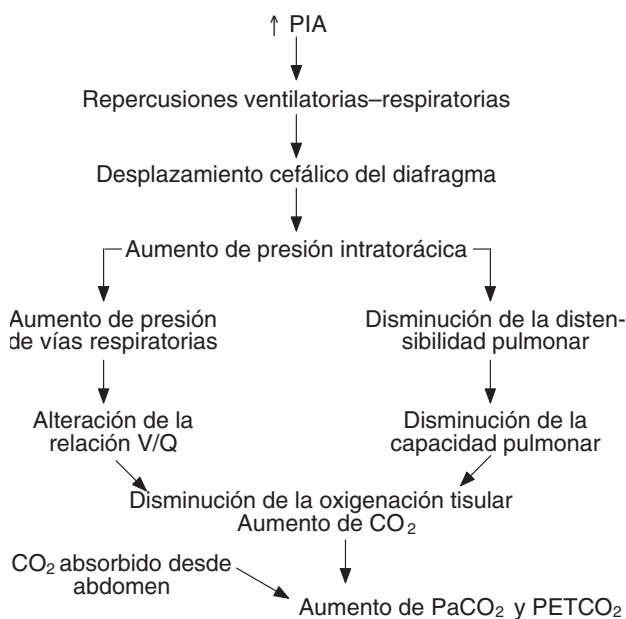


Figura 20-2. Representación esquemática de los cambios respiratorios producidos por el neumoperitoneo.

cenderán progresivamente y se pueden incrementar las atelectasias. Este evento es marcado en ancianos, pacientes debilitados, pacientes con patologías pulmonares y en obesos.¹⁸ Otro factor que influye en el mayor o menor grado de estos cambios es la posición del paciente, aunque con PIA que no superen los 14 mmHg y si la posición no es mayor de 10 a 20° tanto en Trendelenburg (TDL) como en antiTrendelenburg (aTDL) no hay modificaciones significativas del espacio muerto fisiológico, ni del *shunt* intrapulmonar, siempre y cuando no haya problemas cardiovasculares asociados al paciente.¹⁹

En general, todos estos cambios llevan a un aumento del CO₂ por déficit en la mecánica ventilatoria, sumándose también el CO₂ absorbido por el neumoperitoneo, lo que hace variable el gradiente entre la PaCO₂ (presión arterial de CO₂) y la PETCO₂ (tensión CO₂ teleespirado). El cambio de gradiente entre éstos no es muy significativo en pacientes sanos, por lo que la capnografía brinda un control confiable en ellos.²⁰ Según trabajos de Wittgen y col., en pacientes ASA II y III los gradientes aumentan considerablemente, habiendo falta de correlación entre la PaCO₂ y la PETCO₂. En estos pacientes la PETCO₂ puede no tener alteraciones mayores y, sin embargo, la PaCO₂ está alta; por ello, si hay sospecha de hipercapnia son necesarias muestras de sangre arterial para controles transoperatorios y posoperatorios.²¹

Estas consecuencias puede manejarlas el anestesiólogo modificando parámetros de la ventilación, aumentando el volumen minuto y la frecuencia respiratoria. El apoyo con presión positiva al final de la espiración (PEEP) debe considerarse como parte del manejo de la cirugía laparoscópica; sin embargo, su efecto cardiaco puede contrabalancear sus ventajas en cardiopatas. Según algunos reportes puede ir hasta 5 o 10 cmH₂O, lo que ayudaría a disminuir las atelectasias provocadas por el neumoperitoneo, abriendo las áreas colapsadas y mejorando la oxigenación; es de mucho beneficio sobre todo en pacientes obesos. Talab y col. muestran un excelente trabajo en donde comparan diferentes grados de PEEP y ZEEP (cero al final de la espiración) con distintos niveles de atelectasias en cirugía bariátrica laparoscópica, dejando como resultado los beneficios del PEEP en esta serie de obesos.²²⁻²⁴

Otra consideración importante a tener en cuenta es que el ascenso del diafragma causa desplazamiento de la carina en dirección cefálica, lo que puede ocasionar una intubación endobronquial accidental, y si se suma la posición TDL la incidencia de este evento puede aumentar. Se recomienda que una vez terminada la insuflación y con cada cambio de posición se haga una revisión del tubo endotraqueal y que también se realice la auscultación de ambos campos pulmonares.²⁵

Cambios producidos por aumento del CO₂ absorbido

Para provocar el neumoperitoneo se utiliza el CO₂ para la insuflación. En individuos sanos la absorción de este gas a partir de la cavidad abdominal es la causa más importante del aumento de la PaCO₂, ya que cuando se han descrito insuflaciones realizadas con helio o con óxido nítrico los valores en sangre arterial de CO₂ no se han elevado notoriamente, a pesar de existir las mismas repercusiones sobre la mecánica ventilatoria por incremento de la PIA.²⁶⁻²⁸

El uso de CO₂ como gas ideal frente a otros gases se debe a que es altamente difusible y muy soluble en sangre, no es combustible y se puede eliminar fácilmente por la vía respiratoria en el aire espirado. A medida que avanza el neumoperitoneo, y dependiendo del tiempo quirúrgico, se va produciendo una absorción del CO₂ a través de los vasos sanguíneos.²⁹ El aumento en sangre de este gas según su medida podrá agravar los cambios hemodinámicos y respiratorios ya mencionados. Es de esperarse una subida de la PaCO₂ progresiva hasta alcanzar una meseta a los 15 a 30 min de iniciada la insuflación. A pesar de la alta difusibilidad del CO₂, la presión que ejerce el incremento del neumoperitoneo sobre los capilares peritoneales actúa como mecanismo protector, impidiendo que se absorban grandes cantidades de este gas hacia la sangre. Si el aumento de la PaCO₂ llegara a ser muy significativo o si se produjera después de los 30 min del inicio de la insuflación, la causa podría deberse a un enfisema subcutáneo.³⁰

Después de alcanzada la meseta los niveles de CO₂ teleespirados se mantienen constantes; la capnografía y la oximetría de pulso son fiables, a excepción de pacientes ASA II y III donde el gradiente de PaCO₂-PETCO₂ está aumentado, como ya se explicó.

Cuando disminuye la presión intraabdominal por la salida del gas se encuentra un aumento transitorio de la PaCO₂, ya que el CO₂ acumulado en los capilares peritoneales que estaban colapsados llega a la circulación. Esta absorción puede ser registrada por capnografía incluso hasta en la sala de recuperación.³¹

La mayor parte de CO₂ absorbido transperitonealmente es convertida en bicarbonato, que es transportado en la sangre hasta que la oxidación de la hemoglobina produce CO₂ que será liberado en los capilares alveolares y luego finalmente espirado. La producción de CO₂ (VcO₂) es la suma del CO₂ de origen metabólico y el CO₂ absorbido.

El aumento de la PaCO₂ produce una acidosis que puede ser de moderada a severa y causa trastornos clínicos. Su acción directa sobre el sistema cardiovascular o

indirecta en la médula suprarrenal causa cambios hemodinámicos. La acción directa del CO₂ inhibe el sistema cardiovascular, disminuyendo la frecuencia y contractilidad cardíaca, así como también la resistencia vascular sistémica. La acción indirecta causa estimulación de las aferencias del sistema nervioso simpático y aumento de las catecolaminas provenientes de la médula suprarrenal, provocando taquicardia, aumento de la resistencia vascular sistémica, con un aumento del gasto cardíaco. La hipercapnia puede provocar arritmias, aunque éstas pueden aparecer al inicio de la insuflación cuando aún es poco probable que la PaCO₂ haya aumentado. En este caso las alteraciones del ritmo (como bradicardia, arritmias y asistolia) pueden deberse a una estimulación vaginal por la distensión brusca del peritoneo.

La insuflación lenta previene la hipercapnia, y en caso de presentarse el tratamiento inicial es el ajuste de los parámetros ventilatorios, aumentando el volumen minuto; si a pesar de esto no se lograra el control, el cuadro podría evolucionar con trastornos del ritmo cardíaco severos, vasodilatación y depresión miocárdica. En estas condiciones será necesaria la interrupción del neumoperitoneo.³²

Actualmente la insuflación retroperitoneal de CO₂ para cirugía renal es muy común, pero se ha observado que la absorción del gas por esta vía es mucho mayor, obligando a corregir la hipercapnia con cambios en la ventilación.³³ En este tipo de cirugía el monitoreo de la PETCO₂ debe ser riguroso, ya que además los procedimientos laparoscópicos urológicos, con insuflación peritoneal o retroperitoneal, tienen un tiempo quirúrgico prolongado. El grado de hipercapnia aceptable dependerá de las condiciones clínicas de cada paciente. La literatura recomienda que en pacientes de moderado a alto riesgo se usen:

- a. Presiones intraabdominales que no sobrepasen los 10 mmHg.
- b. Velocidades de insuflación lentas de 1 L/min.
- c. Adecuada técnica de deflación.
- d. Cambios de posición que no sobrepasen los 10 a 20°.³⁴

Con estas medidas disminuirán los efectos hemodinámicos y respiratorios provocados por el aumento de la PIA y la absorción del CO₂.

Cambios debidos a la posición

En cirugía laparoscópica se requiere que la posición del paciente varíe, para facilitar la técnica quirúrgica. De-

pendiendo de la cirugía se emplean diferentes posiciones. Según la que se adopte, interfiere en los cambios cardiovasculares y pulmonares provocados por el neumoperitoneo, los que ya han sido descritos. Las posiciones en cirugía laparoscópica son decúbito supino para cirugías abdominales bajas o altas, y según el caso se inclinará al paciente en posición Trendelenburg (cabeza abajo) o en antiTrendelenburg (cabeza arriba).

A menudo se requiere colocar al paciente en posición de litotomía, sobre todo en cirugías pélvicas ginecológicas. El grado de inclinación de las posiciones influye directamente en las alteraciones fisiopatológicas.^{35,36}

En ciertas cirugías urológicas laparoscópicas (como en el caso de las nefrectomías) se requiere la posición lateral más TDL, y en otras (como la prostatectomía) la posición en TDL se utiliza con muchos grados de inclinación.

Tanto en TDL como en aTDL con inclinación de 10 a 20° no se observan mayores cambios que los esperados por el neumoperitoneo. Con inclinaciones mayores de 45° los cambios presentados son muy importantes. Los individuos sanos en general toleran bien los cambios.

La posición supina TDL en general mejora el gasto cardíaco, ya que favorece el retorno venoso, con aumento de la presión venosa central; esto puede compensar en parte la caída del gasto debido al aumento de la PIA, pero este efecto queda anulado si la presión del neumoperitoneo supera los 30 a 40 mmHg, ya que a presiones tan altas la marcada disminución del retorno venoso ocasiona disminución del volumen minuto cardíaco. La presión arterial media sube durante la insuflación y la frecuencia cardíaca disminuye. La sobrecarga al corazón aumenta el consumo miocárdico, por lo que hay que tener mucha precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria. A nivel respiratorio esta posición facilita que se desarrollen las atelectasias, que disminuya aún más la CRF y que se incremente la presión en las vías respiratorias.^{37,38} El trabajo respiratorio debe aumentar para mantener una oxigenación y eliminación de CO₂ adecuada. Es importante que una vez que se haya inclinado la mesa quirúrgica en TDL se verifique constantemente la ubicación del tubo endotraqueal, ya que la subida del diafragma puede empujar la carina y provocarse una intubación endobronquial.³⁹ Las consecuencias respiratorias en esta posición deben tenerse muy en cuenta sobre todo en pacientes con problemas cardíacos y pulmonares, en ancianos y en obesos.⁴⁰

En prostatectomías laparoscópicas la posición TDL es mayor de 20°, requiriéndose en algunos pacientes inclinaciones de hasta 45° o mayores. Las alteraciones ya mencionadas en este tipo de cirugías son más noto-

rias, con mayores repercusiones a nivel respiratorio.⁴¹ Estos pacientes ameritan atención especial, ya que los que se someten a este tipo de intervención suelen ser de edad avanzada.

En cirugías pélvicas ginecoobstétricas por lo general se requiere la posición de litotomía con TDL; aquí deberá tomarse precaución para no sobreabducir las caderas, sobreabducir las piernas y crear excesiva rotación lateral de las caderas, previniendo lesión de los nervios femoral o peroneal. La posición supina antiTrendelenburg contribuye a disminuir el retorno venoso; por lo tanto, el gasto cardíaco y la presión arterial media van a caer, efecto que se combina con las consecuencias del neumoperitoneo. Se recomienda el uso de cristaloideos para rellenar el volumen intravascular. La estasis venosa en miembros inferiores también está aumentada. A nivel respiratorio esta posición compensa en parte el efecto del aumento de la PIA, favoreciendo la mecánica respiratoria, con menor desarrollo de atelectasias y mejorando la oxigenación.⁴²

La posición lateral para cirugías urológicas laparoscópicas requiere además la posición TDL. Los cambios hemodinámicos incluyen aumento del retorno venoso y por lo tanto un aumento del gasto cardíaco; estos efectos parecen ser mayores en la posición lateral derecha.⁴³ A nivel respiratorio hay aumento de las presiones de las vías respiratorias, disminución de la capacidad residual funcional y alteración de la ventilación perfusión. Estos cambios son mayores en el pulmón declive. La nefrectomía laparoscópica retroperitoneal interfiere menos con las funciones ventilatorias y hemodinámicas que la nefrectomía transperitoneal.⁴⁴ En las diferentes posiciones adoptadas se tendrá en cuenta también:

- a. Protección de prominencias óseas y zonas de contacto.
- b. Miembros superiores e inferiores asegurados.
- c. Evitar los estiramientos y las compresiones que pudieran causar lesiones nerviosas.

Actualmente en muchos centros se cuenta con mesas quirúrgicas con diferentes sistemas de protección y acolchamiento que ayudan a disminuir lesiones neuromusculares.

Otros cambios que se producen

Aspiración del contenido gástrico

El aumento de la presión intraabdominal incrementa el riesgo de regurgitación y aspiración, sobre todo en pa-

cientes colocados en posición de Trendelenburg.⁴⁵ En todo procedimiento laparoscópico se recomienda colocar una sonda orogástrica o nasogástrica luego de la intubación y antes de la insuflación del gas y del cambio de posición. Así se evitará también que pudiera producirse otra complicación (como perforación gástrica), hecho de poca incidencia reportado hasta el momento, aunque hay constancias en la literatura de que esto puede ocurrir.⁴⁶

Aumento de la presión intracraneal

La elevación del CO₂, el aumento de la PIA y la posición de Trendelenburg aumentan el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal (PIC);⁴⁷ su significado clínico en pacientes sanos no es relevante, pero en pacientes con TCE o con lesiones ocupantes sí puede ser perjudicial el aumento de la PIC.

Problemas oculares

El aumento de la PIC ya mencionado causa también una elevación de la presión intraocular. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes con problemas de glaucoma.^{48,49}

Disminución del flujo hepático, esplácnico, gástrico, mesentérico y renal

Se ha demostrado que el aumento de la PIA reduce el flujo sanguíneo hepático y la perfusión esplácnica, por lo cual se produce una hipoperfusión de la mucosa gástrica y también una disminución del flujo arterial mesentérico. Los efectos mencionados no se observan simultáneamente y cada uno se puede producir a distintos niveles de presión intraabdominal. Incluso se han reportado casos de isquemia intestinal como consecuencia de hipoperfusión esplácnica, trombosis de la arteria mesentérica superior y de trombosis de la vena mesentérica inferior.⁵⁰

También puede estar comprometido el flujo renal; se han descrito casos de fallo renal agudo atribuibles al neumoperitoneo.⁵¹ Es importante la hidratación del paciente para prevenir daños por hipovolemia, factor que se suma a la compresión mecánica de las arterias y venas renales por el aumento de la PIA.⁵² Esta compresión causa oliguria por disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular. Se ha comentado también el importante papel de factores neurohumorales como la elevación de la hormona antidiurética (ADH) y vasopresina dentro de la génesis del fallo renal. Se recomienda el uso de presiones de 10 mmHg para evitar esta complicación, sobre todo en pacientes con factores de riesgo

como cirugía laparoscópica de larga duración y en pacientes diabéticos, hipertensos y con antecedentes renales.⁵³ También es necesario colocarles a estos pacientes una sonda vesical, con el fin de cuantificar la diuresis horaria.

Hipotermia

Durante los procedimientos laparoscópicos prolongados la temperatura corporal puede llegar a disminuir, ya que el CO₂ insuflado es frío. La caída de la temperatura puede ser de 0.3 °C por cada 50 L de CO₂. La temperatura de quirófano y la infusión de líquidos no calientes pueden exacerbar este efecto.

TÉCNICA DE INSUFLACIÓN

En los inicios de las investigaciones de la cirugía laparoscópica se utilizaban presiones superiores a 20 mmHg y se observaron muchas repercusiones producto del aumento de la PIA. Es a partir de 1990 que se empieza a utilizar presiones menores. Actualmente la presión más usada para cirugía laparoscópica es de 15 mmHg.

A medida que la presión aumenta poco a poco por encima de 25 mmHg el gasto cardiaco cae, y si sube por encima de 30 mmHg los efectos pueden ser severos.

Muchos trabajos, como los realizados por Whaba y col. y Dhoste y col., recomiendan técnicas de insuflación y deflación de forma gradual, con una presión de 10 mmHg y cambio de posición no mayor a 10° en pacientes ASA II–III y en pacientes geriátricos.

Presiones entre 10 y 14 mmHg serían óptimas en pacientes sanos y no producirían mayores efectos cardiacos ni respiratorios.⁵⁴ Es importante también que la insuflación empiece a un flujo lento de 1 L/min seguido de un aumento a 2 L/min.

Algunos insufladores tienen funciones adicionales, como el precalentamiento del gas antes de la insuflación; esto es muy importante porque el CO₂ tiene temperatura baja y puede condicionar hipotermia.

Existe la técnica laparoscópica sin gas, en la cual se emplea un dispositivo retráctil para levantar la cavidad abdominal y conseguir así la expansión de la cavidad peritoneal. Esta técnica evita las repercusiones hemodinámicas y respiratorias provocadas por el aumento de la PIA producto de la insuflación de CO₂. La desventaja es la disminución de la exposición del campo quirúrgico, y en algunos pacientes el dolor posoperatorio pro-

ducto del uso del levantador abdominal es muy molesto. Se han sugerido las ventajas de esta técnica combinada con neumoperitoneo a baja presión (5 mmHg) para mejorar las condiciones quirúrgicas.^{55,56}

MANEJO ANESTÉSICO

Los objetivos anestésicos para cirugía laparoscópica son:

- Revisión y conocimiento del expediente clínico.
- Evaluar el riesgo anestésico–quirúrgico.
- Seleccionar método y fármacos anestésicos.
- Evitar que los cambios fisiopatológicos transoperatorios tengan mayores efectos sobre los diversos sistemas del cuerpo.
- Reconocimiento temprano y tratamiento de complicaciones relacionadas con la laparoscopia.
- Recuperación rápida de la anestesia con efectos residuales mínimos.
- Evitar molestias posoperatorias.

Valoración preanestésica

La valoración en estos pacientes será la misma que para cualquier otro tipo de cirugía. La historia clínica exhaustiva es esencial, así como también un examen físico completo. Los antecedentes quirúrgicos y la extensión de heridas de cirugías previas deben ser revisados, ya que en muchas ocasiones éstas pueden dificultar la técnica laparoscópica y habrá necesidad de convertir a técnica abierta. El anesthesiólogo debe estar preparado para este tipo de situaciones.

Hay que considerar las comorbilidades, investigando a fondo todos los antecedentes patológicos del paciente, y según su edad y su estado de salud se realiza la clasificación ASA (*American Society of Anesthesiologists*),⁵⁷ ya que dependiendo de ella se tomarán medidas de máximo control perioperatorio, a fin de garantizar una buena tolerancia de los cambios propios de la laparoscopia.

Se efectúan exámenes de laboratorio:

- a. Para los pacientes sanos son los de rutina, incluyendo en ellos exámenes básicos y una valoración cardiológica.
- b. Para los pacientes en situaciones especiales con enfermedades asociadas se pedirán exámenes complementarios de acuerdo con la necesidad según la patología, evitando pruebas de laboratorio

innecesarias que podrían retrasar y encarecer el procedimiento.⁵⁸

Se tomarán todas las directrices publicadas para la evaluación preoperatoria de los pacientes.⁵⁹ Dependiendo del grado de ansiedad del paciente, del estado clínico y del protocolo anestésico de cada anestesiólogo se podrán manejar ansiolíticos la noche anterior a la cirugía. Es necesario explicar al paciente todo lo relacionado con el procedimiento y las posibles complicaciones, tanto por su problema quirúrgico específico como también por los originados por la laparoscopia, para lo cual quedará constancia en el consentimiento informado.

Contraindicaciones y selección

Actualmente existen muy pocas contraindicaciones para la cirugía laparoscópica, incluso se ha demostrado que en pacientes ASA III y IV se puede realizar este procedimiento de forma segura siempre y cuando se cumpla con ciertas especificaciones tanto anestésicas como tecnológicas. En 1993 Safran publica en *Surgery Gynecology & Obstetrics* uno de los primeros estudios con pacientes de alto riesgo clasificación ASA III y IV por enfermedad cardíaca severa, en los cuales se realizó monitoreo invasivo con cateterización de la arteria radial y pulmonar; en el estudio se concluyó que se puede realizar el procedimiento en estos pacientes siempre y cuando se tomen las medidas y se siga el monitoreo adecuados.⁶⁰ Como este trabajo hay muchos en los cuales se demuestra que lo que al principio era contraindicaciones de la laparoscopia ya no lo es.^{61,62}

La obesidad, la laparotomía previa, los problemas cardiorrespiratorios y el embarazo sólo se consideran situaciones especiales, no contraindicaciones.⁶³⁻⁶⁵ Con las técnicas de insuflación y deflación manteniendo PIA bajas, cambios de posición en pequeños grados y monitoreo adecuado se pueden lograr resultados satisfactorios sin complicaciones. Evidentemente, si aparecen problemas intraoperatorios graves será necesaria la conversión a una técnica abierta.

En pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda deberá iniciarse una profilaxis, ya que la estasis venosa de los miembros inferiores puede ser un factor de riesgo. Se requiere vendaje elástico de miembros inferiores o el uso de un sistema de compresión neumática intermitente como método preventivo.

Otros pacientes de consideración son aquellos que tienen aumento de la presión intracraneal, aumento de la presión intraocular o aquellos con antecedentes de problemas sobre la función renal.

Monitoreo

El monitoreo rutinario debe incluir trazado electrocardiográfico, control de presión arterial no invasivo, oximetría de pulso, un sensor de temperatura, capnografía-capnometría, monitor de relajación muscular y monitor de profundidad anestésica. Todos ellos son métodos no invasivos y son suficientes y fiables en pacientes sanos. Los métodos invasivos serán destinados a pacientes en estado crítico y a todos aquellos pacientes en quienes se sospeche algún riesgo de complicación intraoperatoria.

El monitoreo invasivo incluye una línea arterial para monitoreo de presión arterial invasiva y para obtener muestras arteriales y valorar la PaCO₂, ya que en algunos pacientes por su estado clínico resulta poco confiable la PETCO₂, puesto que el gradiente entre éste y el arterial está alterado. Esto permite el control minucioso de análisis de gases en sangre en cirugías prolongadas y pacientes complicados. Están indicados también el monitoreo de la presión venosa central (PVC), de la arteria pulmonar (CAP) y la ecografía transesofágica (ETE); de éstas, la ETE resulta ser la más confiable, ya que el aumento de la presión intratorácica por aumento de la PIA puede elevar tanto la PVC como la CAP, causando errores de interpretación.⁶⁶

El monitoreo ventilatorio incluye mantener alerta al anestesiólogo en cambios de presión de la vía aérea, el volumen corriente y el PEEP. Si hay una elevación de la presión máxima de la vía respiratoria mucho mayor de la esperada por el neumoperitoneo habrá que buscar la causa; podría deberse a obstrucciones a nivel del circuito (secreciones, torceduras), intubación endobronquial, PIA demasiado alta, broncoespasmo, neumotórax, edema pulmonar, exacerbación del cuadro de base por mala distensibilidad pulmonar por enfermedad restrictiva y falta de relajación muscular. Es importante hacer un diagnóstico diferencial, determinar la causa y corregir el problema a tiempo.

Algunos estudios opinan que el gran volumen corriente previene la atelectasia y la hipoxemia permitiendo mayor ventilación alveolar y una efectiva eliminación del CO₂ sin necesidad de PEEP. El uso del PEEP resulta controversial para algunos, que limitan su uso a ciertas condiciones,⁶⁷ ya que el aumento de éste y de las presiones de las vías respiratorias puede dilatar los alveolos normales y comprimir los capilares alveolares, aumentando el espacio muerto de ventilación; esto conlleva a que la PaCO₂ aumente, pero sin un reflejo en la PETCO₂. Otros, en cambio, apoyan el uso de un volumen corriente moderado y de PEEP, otorgándole beneficios para disminuir el desarrollo de atelectasias y promover estabilización del alveolo.⁶⁸

La capnografía–capnometría es obligatoria en todo paciente sometido a cirugía laparoscópica. Su valor gráfico y numérico representa el CO_2 espirado en cada respiración, lo que permite la determinación del CO_2 al final de la espiración (PETCO_2).

En pacientes sanos la PETCO_2 es un reflejo de la PaCO_2 , pudiendo existir entre ellas un gradiente de unos 5 mmHg, el cual se debe a la dilución producida por los gases del espacio muerto.

El aumento de ventilación del espacio muerto produce un desequilibrio V/Q (ventilación/perfusión) que aumentará en gran medida el gradiente PaCO_2 – PETCO_2 , con lo cual la tendencia capnográfica del CO_2 espirado muestra un descenso a pesar que la PaCO_2 está muy elevada.

En enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y reducciones agudas del gasto cardíaco ya existe de base un aumento de la ventilación del espacio muerto, lo que hace que la PETCO_2 no sea confiable, requiriéndose la estimación de la PaCO_2 por gasometría arterial.⁶⁹ La ETCO_2 puede verse también reducida de manera importante en el embolismo gaseoso.

Todas las circunstancias nombradas causarán entonces un aumento de la PaCO_2 sin aumento paralelo de PETCO_2 .

Por el contrario, el aumento de la PaCO_2 con un efecto de incremento de la PETCO_2 (aunque no exactamente igual) se puede observar en:

- Producción metabólica de CO_2 aumentada, como en pacientes sépticos o en casos de liberación de catecolaminas (como en el feocromocitoma).
- Aumento de la absorción de CO_2 : neumoperitoneo, neumomediastino, enfisema, capnotórax (neumotórax), reinspiración de CO_2 por falla en los circuitos ventilatorios o cal sodada agotada.
- Disminución de la ventilación: falla mecánica de tubo endotraqueal o del ventilador.

En todos estos casos la tendencia capnográfica es el aumento de los niveles de PETCO_2 . La corrección inicial se puede realizar con incrementos de los volúmenes corrientes y de la frecuencia respiratoria, sin olvidarse de que hay que solucionar el origen del problema.

Algunos trabajos tratan de demostrar que el monitor transcutánneo de CO_2 (PtcCO_2) es fidedigno y que se acerca más a los valores de la PaCO_2 ; esto es importante sobre todo en pacientes en los que el gradiente PaCO_2 – PETCO_2 es amplio y sería muy oportuna una detección temprana de hipercapnia.^{70–72}

Anestesia total intravenosa

La introducción y el conocimiento de las diferentes técnicas de anestesia intravenosa han brindado al anesthesiólogo un crecimiento a la par de la tecnología de otras especialidades médicas. La introducción de nuevos fármacos, el desarrollo de bombas cada vez más sofisticadas con modelos farmacocinéticos, así como el conocimiento farmacológico, han permitido guiar la anestesia de una forma más segura y predecible.

La cirugía laparoscópica unida al concepto de cirugía mínimamente invasiva y, por ende, con mayor probabilidad de ser ambulatoria o por lo menos de que haya un menor tiempo de hospitalización, requiere una técnica anestésica que le brinde las mismas perspectivas; así en conjunto podrán lograrse objetivos comunes.⁷³

Algunos estudios demuestran las ventajas de la anestesia total intravenosa sobre técnicas con agentes halogenados, ya que con TIVA se observó menor estrés intraoperatorio y posoperatorio, con atenuación significativa de la reacción simpático–adrenérgica, lo que la hace ventajosa para pacientes con problemas cardiovasculares y metabólicos,⁷⁴ así como también con menores niveles de cortisol y menor liberación de citocinas, en especial de interleucina 6, el cual es un marcador muy sensible de daño tisular.^{75,76}

El estrés quirúrgico causa una disminución de la relación de linfocitos (T helper) Th1/Th2 (aumenta Th2 y disminuye Th1) con una consecuente supresión de la inmunidad mediada por células. La anestesia total intravenosa suprime efectivamente la respuesta al estrés inhibiendo la disminución en la relación Th1/Th2 y por lo tanto es inmunoprotectora.^{77,78} Estas ventajas, junto con la menor respuesta metabólica y de fase aguda de la cirugía laparoscópica debido a la reducción del trauma, hacen que ambas técnicas aplicadas al paciente den un resultado satisfactorio.^{79,80}

La forma de infundir los fármacos intravenosos puede ser a través de bombas convencionales (en donde el anesthesiólogo realiza los cálculos respectivos) o con dosificaciones guiadas a un objetivo que puede ser plasmático o cerebral (sitio efecto), denominado este último TCI (*target controlled infusion*) y que es preferido sobre el primer método por permitir un control más adecuado de las dosificaciones, mayor optimización de fármacos, mejor estabilidad cardiovascular y mejor predictibilidad según la titulación del fármaco.^{81–83}

La anestesia total intravenosa reduce también la incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios, que son de las molestias más habituales tras la laparoscopia y pueden ser un factor determinante del alta en pacientes ambulatorios.⁸⁴

TIVA–TCI brinda entonces una anestesia segura, con un rápido control de la profundidad anestésica, en la que puede hacerse inducciones lentas que permiten reducir efectos cardiovasculares indeseables, logrando una concentración objetivo deseada, consiguiendo titulación para diversos rangos terapéuticos según demanda quirúrgica, además de tiempos de despertar predecibles y una recuperación más temprana y con menores efectos posoperatorios.

Fármacos intravenosos: interacciones y ventajas

En el manejo de la anestesia intravenosa es obligatorio el conocimiento estricto de las diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los distintos fármacos que se va a manejar.

Actualmente se cuenta con una amplia biblioteca farmacológica tanto de analgésicos opioides como no opioides, hipnóticos, relajantes musculares y otros fármacos que coadyuvan en la anestesia.

Entonces, las consideraciones tanto individuales como en las interacciones de fármacos son importantes. Cada anestesiólogo podrá escoger según su criterio, experiencia y disponibilidad, la asociación farmacológica que mayores ventajas le brinde.

El propofol y el remifentanilo son fármacos ampliamente usados, ya que además de contar con características farmacológicas consideradas ideales también cuentan con modelos farmacocinéticos que permiten dirigir la concentración a un sitio diana, haciéndolos una excelente combinación y observándose estabilidad cardiovascular al optimizar la dosis con el TCI.^{85–87}

El remifentanilo es un opioide potente con muchas propiedades ventajosas para el paciente; sin embargo, su efecto analgésico decae rápidamente una vez cerrada la infusión, por lo que durante el transoperatorio debe administrarse analgésicos de acción prolongada, para evitar molestias posoperatorias.

En experiencia de la autora, la combinación de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) junto a analgésicos de acción central es una excelente opción. Minutos antes de cerrar la infusión de remifentanilo administra una dosis alta de fentanilo seguida de una bomba de infusión analgésica para 24 h (AINE y fentanilo). Ha observado resultados excelentes sin hiperalgesia secundaria posoperatoria a pesar del uso de dosis altas de remifentanilo, ya que basa la anestesia en la analgesia.

Otras experiencias que se han tenido con opioides demuestran el uso de fentanilo, alfentanilo y sufentanilo

en bolos o en infusión para el mantenimiento anestésico con buenos resultados, enfocando que es importante tener en cuenta la vida media contextual de cada fármaco en infusiones para así poder predecir sus efectos según el tiempo de decremento una vez cerrada la infusión.^{88,89}

Con respecto a la hipnosis, también se cuenta con varias opciones; una de ellas es el propofol, que se ha convertido en un fármaco ideal; ciertos estudios demuestran que se le ha asociado a un mejor control de flujo sanguíneo cerebral con ventajas en pacientes con aumento de la presión intracraneana (PIC) y de la presión intraocular (PIO), lo que es favorable para pacientes de cirugía laparoscópica en los que pueden presentarse estos eventos.

Su uso ha sido relacionado con menor incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios.^{90,91}

Se han comunicado buenos resultados con el uso de ketamina y midazolam⁹² como fármacos para el mantenimiento anestésico combinadas con opioides.

Los agonistas alfa 2 adrenérgicos, como la clonidina (preoperatoria) y la dexmedetomidina, también han sido citados como benéficos, debido a que ayudan a reducir la respuesta al estrés intraoperatorio y, por lo tanto, de las alteraciones hemodinámicas, además de la menor necesidad de anestésicos y analgésicos posoperatorios.^{93,94}

Los relajantes musculares tienen un papel importante en la TIVA, y aún más en anestesia laparoscópica, donde la relajación de la pared abdominal es un evento clave para mejorar las condiciones quirúrgicas.

La disponibilidad y las bondades de cada fármaco son lo que hace que el profesional obtenga un conocimiento de cada uno de ellos y los vaya adaptando a su experiencia personal, pero no debe olvidarse algo importante: los fármacos se escogen y se ajustan según las condiciones clínico–quirúrgicas del paciente, teniendo en cuenta factores como edad, estado hemodinámico, obesidad, embarazo, comorbilidades, etc.

Así, por ejemplo, una nefrectomía laparoscópica debe ser manejada cuidadosamente con fármacos que respeten la función renal, que de preferencia se metabolizan en el plasma y cuya excreción mayor sea biliar, todo esto con el fin de proteger el único riñón que le quedaría al paciente.

Las combinaciones apropiadas de fármacos que buscan como resultado un adecuado nivel hipnosis–analgesia–relajación permiten disminuir las dosis individuales de cada uno de ellos, y por lo tanto también sus efectos residuales, teniendo como consecuencia una recuperación más temprana y una experiencia agradable para el paciente.⁹⁵

Complicaciones de la laparoscopia

Embolia gaseosa

El CO₂ tiene buena solubilidad en sangre si se lo compara con otros gases como helio, argón, aire y óxido nítrico, pero aun así puede ocasionar embolia gaseosa. Ésta es una complicación importante de la laparoscopia, aunque rara vez ocurre, pero en caso de presentarse puede causar un cuadro con colapso cardiovascular grave e incluso la muerte.

El periodo en el que puede observarse con mayor frecuencia es durante la insuflación del gas, ya sea por la inyección accidental (en un vaso o en un órgano parenquimatoso bien vascularizado) de CO₂ con la aguja de Veress o con un trocar, pero también puede ocurrir durante la cirugía después de la insuflación inicial, y sobre todo en pacientes con cirugías previas.^{96,97} Con una insuflación de 1 000 mL/min en un vaso sanguíneo los síntomas ocurren de 1 a 2 min después.

Clínicamente se manifiesta por hipotensión brusca, taquicardia, arritmias, hipoxemia y cianosis. La capnografía muestra al inicio una subida de la PETCO₂, pero si el cuadro no se resuelve de forma rápida la PETCO₂ descenderá luego de manera importante, al igual que la SPO₂; esto se debe al aumento de la ventilación del espacio muerto por disminución de la perfusión pulmonar causada por el colapso cardiovascular (dilatación del ventrículo derecho, insuficiencia y paro). A la auscultación se puede encontrar el murmullo en rueda de molino (murmullo cardiaco hidroaéreo).

Las medidas ante esta complicación consisten en suspender la insuflación y evacuar el gas peritoneal, hiperventilación y oxígeno a 100%, aumentar la PVC (presión venosa central) con líquidos endovenosos, así como colocación de una vía central para aspiración del gas, medidas de soporte hemodinámico y cardiaco.

La posición en decúbito lateral izquierdo y la cabeza baja (posición de Duran) parece disminuir los trastornos del flujo del ventrículo derecho; esto evita que el gas entre en la arteria pulmonar.

Si nada de lo anterior funciona se recurre a toracotomía con aspiración directa, masaje cardiaco interno y una derivación cardiaca para tratar de salvar la vida del paciente. Se ha citado también el uso de oxígeno hiperbárico.

Enfisema subcutáneo

Es la introducción de CO₂ al espacio subcutáneo por introducción inadecuada de la aguja de Veress o pérdida

del gas alrededor de los trocares, que pueden ser por incisiones demasiado amplias, cirugías prolongadas o insuflaciones a altas presiones. Puede ser fácilmente detectable por la crepitación palpable a nivel de abdomen, tórax, cuello o cara; la PETCO₂ sube debido a la hipercapnia secundaria a la absorción de CO₂ subcutáneo. Se recomienda hiperventilar al paciente e interrumpir momentáneamente la laparoscopia, con esto se permite la eliminación del gas pudiendo volverse a reanudar con presiones más bajas. Rara vez causa secuelas hemodinámicas de importancia, ya que por lo general se resuelve con rapidez.

En caso de acompañarse de hipotensión e hipoxemia habrá que descartar un neumotórax.^{98,99}

Neumotórax (capnotórax)

Esta complicación puede ser unilateral o bilateral; sus causas posibles son:

- a. Lesiones directas del diafragma.
- b. Lesiones pleurales por un trocar.
- c. Defectos congénitos pleuroperitoneales que se abren a consecuencia del aumento de presión intraabdominal.
- d. Barotrauma (ventilación) con la consecuente ruptura de una bulla pulmonar preexistente. Para prevenir el neumotórax debe mantenerse la PIA por debajo de 15 mmHg.

Puede aparecer asociado a enfisema, neumomediastino y neumopericardio, o también de forma aislada. En la funduplicatura laparoscópica por hernia del hiato se pueden producir desgarros pleurales en la unión gastroesofágica y producirse un neumotórax.^{100,101}

El aumento progresivo de gas intrapleural puede provocar signos graves con aumento de PaCO₂ y PETCO₂, hipoxemia, aumento de la resistencia de las vías respiratorias y disminución de la distensibilidad pulmonar. El aumento de la presión intratorácica va a disminuir el retorno venoso y producir hipotensión (neumotórax a tensión); si la causa es por rotura alveolar entonces la PETCO₂ va a disminuirse por reducción del gasto cardiaco.

A la auscultación hay disminución de los ruidos respiratorios en el hemitórax afectado. La radiografía de tórax da el diagnóstico. El tratamiento inmediato en estas circunstancias es la toracocentesis urgente, seguida de una descompresión por un tubo de tórax. El capnotórax leve, en ausencia de inestabilidad hemodinámica o insuficiencia respiratoria, se trata de forma conservadora, ya que el gas se absorbe rápidamente.

Neumopericardio y neumomediastino

Pueden presentarse de forma aislada y con o sin enfisema subcutáneo. El gas se filtra a través del hiato diafragmático hacia la pleura mediastinal o al pericardio y puede deberse a comunicaciones por defectos congénitos. El neumopericardio puede producir trastornos de la función cardíaca y en casos extremos, como taponamiento cardíaco, está indicada una pericardiocentesis. La radiografía de tórax ayuda a confirmar el diagnóstico.^{102,103}

Perforación de vísceras

Se han reportado casos de perforación gástrica, intestinal, vesical, de hígado, de bazo y de mesenterio. Algunas complicaciones pueden evitarse colocando una sonda nasogástrica y vesical para descomprimir el estómago y la vejiga. La cirugía abdominal previa es un factor de riesgo para lesiones gastrointestinales.¹⁰⁴

Lesiones vasculares

Pueden ser de vasos de la pared abdominal o de vasos sanguíneos intraabdominales menores o mayores. En algunos casos la hemorragia puede permanecer oculta hasta que se establece un compromiso hemodinámico. Dependiendo del vaso afectado y de las medidas que se instalen será el pronóstico.^{105,106}

Consideraciones posoperatorias

Dolor posoperatorio

El dolor de la cirugía laparoscópica es mucho menos intenso si se lo compara con técnicas abiertas.¹⁰⁷ Los pacientes refieren un dolor tipo visceral que luego se focaliza más en el hombro derecho. Esto se debe a residuos de gas en la cavidad peritoneal que tienden a colocarse

en el espacio subdiafragmático derecho, con características de dolor neuropático agudo, ya que el gas ejerce una irritación constante sobre el frénico. La evacuación casi completa del gas una vez culminado el procedimiento es importante y puede disminuir el dolor. Para el manejo de esta molestia son útiles oxígeno suplementario en posoperatorio y combinaciones analgésicas.¹⁰⁸

La laparoscopia ginecológica para la oclusión tubárica causa mayor liberación de prostaglandinas dando como resultado un dolor importante parecido a la dismenorrea, en muchas ocasiones con mayor requerimiento analgésico; incluso se ha recomendado infiltraciones de anestésicos locales intraperitonealmente para control del dolor.¹⁰⁹ Sin embargo, las irrigaciones de anestésicos locales subdiafragmáticos para dolor de hombro derecho pueden ser desventajosas, ya que podrían alterar la mecánica ventilatoria por paresia diafragmática.

Cuando se usa técnica laparoscópica sin gas el dolor es referido a la pared abdominal debido al uso del retractor y no se presenta dolor del hombro derecho.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y vómitos perioperatorios (NVPO) son una molestia de la cirugía laparoscópica. Actualmente se cuenta con muchos fármacos que permiten combinaciones para reducir su incidencia.¹¹⁰ La anestesia total intravenosa con el uso de propofol puede disminuir las NVPO, ya que se le ha atribuido un efecto antiemético a este fármaco.¹¹¹

Alteraciones pulmonares

La laparoscopia muestra mejor recuperación de la función respiratoria en el posoperatorio que la cirugía abierta. El menor grado de dolor en cirugía laparoscópica va a permitir una mejor mecánica ventilatoria por parte del paciente en la sala de recuperación.^{112,113}

REFERENCIAS

1. **Tan GY, Goel RK, Kaouk JH et al.:** Technological advances in robotic-assisted laparoscopic surgery. *Urol Clin N Am* 2009;36(2):237–249.
2. **Chien J, Tiwari M, Suh I, Mukherjee M, Park S et al.:** Accuracy and speed trade-off in robot-assisted surgery. *Intern J Med Robotics Comput Assist Surg* 2010;6(3):324–329.
3. **Cunningham AJ, Brull SJ:** Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. *Anesth Analg* 1993;76:1120–1133.
4. **Vanegas Saavedra A:** *Farmacocinética. Anestesia intravenosa*. 2ª ed. Bogotá, Médica Panamericana, 2008:53–137.
5. **Sepúlveda P:** *Actualizaciones en modelación, drogas y tecnologías complementarias. La anestesia intravenosa. II*. Santiago de Chile, Sociedad de Anestesiología de Chile, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo, 2006:29–43.
6. **White PF, Recart Freire A:** Ambulatory (outpatient) anes-

- thesia. En: *Miller's anesthesia*. 6^a ed. Churchill Livingstone, 2005: cap. 68.
7. **Hedenstierna G, Lundquist H, Lundh B, Tokics L, Strandberg A et al.:** Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange. *Eur Respir J* 1989;2(6):528–535.
 8. **Mizuno J, Tsuda T, Otsuji M, Arita H, Hanaoka K:** Assessment by logistic model of hemodynamic changes during general anesthesia. *Masui* 2008;57(3):341–351.
 9. **Calverly RK, Jenkins LC:** The anaesthetic management of pelvic laparoscopy. *Can Anaesth Soc J* 1973;20:679–685.
 10. **Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW:** Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *J Surg Res* 1981;30(3):249–255
 11. **Semeniuta IP:** Changes in hemodynamics at different stage of laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesiol Reanim* 1998; 3:25–27.
 12. **Vivier E, Metton O, Piriou V, Lhuillier F, Cottet Emard JM et al.:** Effects of increased intra-abdominal pressure on central circulation. *Br J Anaesth* 2006;96(6):701–707.
 13. **Takata M, Wise RA, Robotham JL:** Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol* 1990;69:1961–1972.
 14. **Joris JL, Noiro DP, Legrand MJ et al.:** Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993;76:1067.
 15. **Mertens zur Borg I, Di Biase M, Verbrugge S, Ijzermans J:** Comparison of three perioperative fluid regimes for laparoscopic donor nephrectomy. *Surg Endosc* 2008.
 16. **O'Leary E, Hubbard K, Tormey W, Cunningham AJ:** Laparoscopic cholecystectomy: haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *Br J Anaesth* 1996;76:640–644.
 17. **Wahba RWM, Beique F, Kleiman SJ:** Cardiopulmonary function and laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1995;42:51.
 18. **Nguyen NT, Wolfe BM:** The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese. *Ann Surg* 2005;241(2): 219–226.
 19. **Rauh R, Hemmerling TM, Rist M et al.:** Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. *J Clin Anesth* 2001;13(5):361–365.
 20. **Nyarwaya JB, Mazoit JX, Samii K:** Are pulse oximetry and end-tidal carbon dioxide tension monitoring reliable during laparoscopic surgery? *Anaesthesia* 1994;49:775.
 21. **Wittgenstein CM, Andrus CH, Fitzgerald SD et al.:** Analysis of hemodynamic and ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1991;126(8):997–1001.
 22. **Karsten J, Luepschen H, Grossherr M, Bruch HP, Leonhardt S et al.:** Effect of PEEP on regional ventilation during laparoscopic surgery monitored by electrical impedance tomography. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55(7):878–886.
 23. **Kim JY, Shin CS, Kim HS, Jung WS, Kwak HJ:** Positive end-expiratory pressure in pressure-controlled ventilation improves ventilatory and oxygenation parameters during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2010;24(5):1099.
 24. **Talab HF, Zabani IA, Abdelrahman HS, Bukhari WL, Mamoun I et al.:** Intraoperative ventilatory strategies for prevention of pulmonary atelectasis in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg* 2009;109 (5):1511–1516.
 25. **Lobato EB, Paige GB, Brown MM et al.:** Pneumoperitoneum as a risk factor for endobronchial intubation during laparoscopic gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1998;86:301–303.
 26. **Bongard FS, Pianim NA, Leighton TA et al.:** Helium insufflation for laparoscopic operation. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:140.
 27. **Rademaker BMP, Odoom JA, de Wit LT et al.:** Haemodynamic effects of pneumoperitoneum for laparoscopic surgery: a comparison of CO₂ with N₂O insufflation. *Eur J Anaesth* 1994;11:301.
 28. **Rademaker BM, Bannenberg JJ, Kalkman CJ et al.:** Effects of pneumoperitoneum with helium on hemodynamics and oxygen transport: a comparison with carbon dioxide. *J Laparoendosc Surg* 1995;5:15.
 29. **Lister DR, Rudston BB, Warriner B, McEwen J, Chan M et al.:** Carbon dioxide absorption is not linearly related to intraperitoneal carbon dioxide insufflation pressure in pigs. *Anesthesiology* 1994;80:129–136.
 30. **Pearce DJ:** Respiratory acidosis and subcutaneous emphysema during laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth* 1986;41(4):314–316.
 31. **Iwasaka H, Miyakawa H, Yamamoto H, Takaaki K, Taniguchi K et al.:** Respiratory mechanics and arterial blood gases during and after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1996;43:129–133.
 32. **López Herranz P:** Complicaciones asociadas al capnoperitoneo en cirugía laparoscópica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2002;65(3):149–158.
 33. **Streich B, Decailliot F, Perney C, Duvaldestin P:** Increased carbon dioxide absorption during retroperitoneal laparoscopy. *Br J Anaesth* 2003;91(6):793–796.
 34. **Dhose K, Lacoste L, Karayan J et al.:** Haemodynamic and ventilatory changes during laparoscopic cholecystectomy in elderly ASA III patients. *Can J Anaesth* 1996;43:783.
 35. **Joris JL:** Anesthesia for laparoscopic surgery. En: Miller RD: *Anesthesia*. 6^a ed. Filadelfia, Churchill Livingstone, 2005. Edición electrónica.
 36. **Gannedall P, Oderberg S, Brodin LA, Solevi A:** Effect of posture and pneumoperitoneum during anesthesia on the indices of the left ventricular filling. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(2):160–166.
 37. **Odeberg S, Ljungqvist O, Svenberg T et al.:** Haemodynamic effects of pneumoperitoneum and the influence of posture during anaesthesia for laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:276.
 38. **Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M:** Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:949.
 39. **Gupta N, Girdhar KK, Misra A, Anand R, Kumar A et al.:** Tube migration during laparoscopic gynecological surgery. *J Clin Pharmacol Anaesthesiol* 2010;26:537–538.
 40. **Sprung J, Whalley D, Falcone T, Warner DO, Hubmayr R et al.:** The impact of morbid obesity, pneumoperitoneum, and posture on respiratory system mechanics and oxygenation during laparoscopy. *Anesth Analg* 2002;94(5):1345–1350.
 41. **Lestar M, Gunnarsson L, Lagerstrand L, Wiklund P, Odeberg WS:** Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 45° Trendelenburg position. *Anesth Analg* 2011;113(5):1069–1075.

42. **Hirvonen EA, Poikolainen EO, Pääkkönen ME, Nuutinen LS:** The adverse hemodynamic effects of anesthesia, head-up tilt, and carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000;14(3):272–277.
43. **Kumiko F, Koh S, Sanae M, Atsushi N, Osamu M et al.:** The effects of the lateral position on cardiopulmonary function during laparoscopic urological surgery. *Anaesth Analg* 1998;87:925–930.
44. **Nadu A, Ekstein P, Szold A et al.:** Ventilatory and hemodynamic changes during retroperitoneal and transperitoneal laparoscopic nephrectomy: a prospective real-time comparison. *J Urol* 2005;174:1013–1017.
45. **Duffy BL:** Regurgitation during pelvic laparoscopy. *Br J Anaesth* 1979;51:1089–1090.
46. **Chiu HH, Ng KH:** Complication of laparoscopy under general anaesthesia. *Anaesth Intens Care* 1977;5(2):169–171.
47. **Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR, Marmarou A, Sugerman HJ:** Effects of increased intra-abdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion pressure before and after volume expansion. *J Trauma Injury Infect Crit Care* 1996;40(6):936–943.
48. **Lentschener C, Levecque JP, Mazoit JX et al.:** Pneumoperitoneum up to 15 mmHg does not adversely affect intraocular pressure in rabbits with alpha-chymotrypsin-induced glaucoma. *Anesthesiology* 1997;87(Suppl 3A):A510.
49. **Astuto M, Minardi C, Uva M, Gullo A:** Intraocular pressure during laparoscopic surgery in paediatric patients. *Br J Ophthalmol* 2011;95:294–295.
50. **Leduc LJ, Mitchell A:** Intestinal ischemia after laparoscopic cholecystectomy. *JSL* 2006;10(2):236–238.
51. **Allaria PM et al.:** Acute renal failure after videolaparoscopic surgery: an avoidable complication? *Giornale Italiano di Nefrologia: Organo ufficiale della Società Italiana di Nefrologia* 2007;24(Supl 38):72–75.
52. **Hashikura Y, Kawasaki S, Munakata Y et al.:** Effects of peritoneal insufflation on hepatic and renal blood flow. *Surg Endosc* 1994;8:759.
53. **Linares Quevedo AI et al.:** Comparative analysis about hemodynamic and renal blood flow effects during open versus laparoscopic nephrectomy: an experimental study. *Actas Urol Esp [en línea]* 2007;31(4).
54. **Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, Bergamaschi R, Bonjer HJ et al.:** The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002;16(7):1121–1143.
55. **Lindgren L, Koivusalo AM, Kellokumpu I:** Conventional pneumoperitoneum compared with abdominal wall lift for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1995;75:567.
56. **Koivusalo AM, Kellokumpu I, Scheinin M et al.:** Randomized comparison of the neuroendocrine response to laparoscopic cholecystectomy using either conventional or abdominal wall lift techniques. *Br J Surg* 1996;83:1532.
57. **Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE:** The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA* 1961;178:261–266.
58. **Correll D, Bader A, Hull M, Hsu C, Tsen L et al.:** Value of preoperative clinic visits in identifying issues with potential impact on operating room efficiency. *Anesthesiology* 2006;105(6):1254–1259.
59. **Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al.:** ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 2008;106:685–712.
60. **Safran D, Sgambati S, Orlando R III:** Laparoscopy in high-risk cardiac patients. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176(6):548–554.
61. **Brandt CP, Priebe PP, Jacobs DG:** Value of laparoscopy in trauma ICU patients with suspected acute acalculous cholecystitis. *Surg Endosc* 1994;8(5):361–365.
62. **Raiga J, Brakat P:** Laparoscopic surgery and massive obesity. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:154–160.
63. **O’Gorman T, MacDonald N, Mould T, Cutner A, Hurley R et al.:** Total laparoscopic hysterectomy in morbidly obese women with endometrial cancer anaesthetic and surgical complications. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(2):171–173.
64. **Link RE:** Laparoscopic radical prostatectomy in obese patients: feasible or foolhardy? *Rev Urol* 2005;7(1):53–57.
65. **Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES):** *Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy.* Practice/Clinical Guidelines published on 01/2011.
66. **Cunningham AJ, Turner J, Rosenbaum S et al.:** Transoesophageal echocardiographic assessment of haemodynamic function during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1993;70:621.
67. **Pelosi P et al.:** Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology* 1999;91(5):1221.
68. **Neumann P, Rothen HU, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A et al.:** Positive end expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43(3):295–301.
69. **Kartal M, Goksu E, Eray O, Isik S, Sayrac A et al.:** The value of ETCO₂ measurement for COPD patients in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2011;18(1):9–12.
70. **Rohling R, Biro P:** Clinical investigation of a new combined pulse oximetry and carbon dioxide tension sensor in adult anaesthesia. *J Clin Monit Comput* 1999;15(1):23–27.
71. **Bhavani Shankar K, Steinbrook RA, Mushlin PS, Freiburger D:** Transcutaneous PCO₂ monitoring during laparoscopic cholecystectomy in pregnancy. *Can J Anesth* 1990;45(2):164–169.
72. **Kocher S, Rohling R, Tschupp A:** Performance of a digital PCO₂/SPO₂ ear sensor. *J Clin Monit Comput* 2004;18(2):75–79.
73. **Vittimberga FJ Jr, Foley DP, Meyers WC, MP Callery:** Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg* 1998;227:326–334.
74. **Adams HA, Schmitz CS, Baltes GB:** Endocrine stress reaction, hemodynamics and recovery in total intravenous and inhalation anesthesia. Propofol versus isoflurane. *Anaesthesiol* 1994;43(11):730–737.
75. **Crozier TA, Müller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W et al.:** Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994;72(3):280–285.

76. **Graziola E, Elena G, Gobbo M, Méndez F, Colucci D et al.:** Estudio sobre la respuesta de estrés, hemodinámica e inmunológica de dos técnicas anestésicas (inhalatoria e intravenosa) en colecistectomías videolaparoscópicas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005;52:208–216.
77. **Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, Sakamoto S, Takahashi M et al.:** Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia* 2004;59(10):954–959.
78. **Fu-hai J, Yu-lan W, Jian-ping Y:** Effects of propofol anesthesia and sevoflurane anesthesia on the differentiation of human T-helper cells during surgery. *Chinese Med J* 2011;124(4):525–529.
79. **Jakeways MS, Mitchell V, Hashim IA, Chadwick SJ, Shenkin A et al.:** Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994;81(1):127–131.
80. **Gehring H, Kuhmann K, Klotz KF, Ocklitz E, Roth Isigkeit A et al.:** Effects of propofol vs. isoflurane on respiratory gas exchange during laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42(2):189–194.
81. **Servin FS:** TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesthesia* 1998;53(Suppl 1):82–86.
82. **Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM, Mortier EP, Struys MM:** Manual versus target-controlled infusion remifentanyl administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg* 2009;108(3):828–834.
83. **O'Hare RA, Mirakhor RK:** Intravenous anesthesia: manual of target-controlled infusion systems. *Anesthesiology* 1999;91:A345.
84. **Eikaas H, Raeder J:** Total intravenous anaesthesia techniques for ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(6):725–729.
85. **Glen JB:** The development of “Diprifusor”: a TCI system for propofol. *Anesthesia* 1998;53(Suppl 1):13–21.
86. **Schnider T, Minto CH, Gambus P, Andresen C, Goodale D et al.:** The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;88(5):1170–1182.
87. **Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ et al.:** Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl— I. Model development. *Anesthesiology* 1997;86(1):10–23.
88. **Hughes MA, Glass PSA, Jacob JR:** Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic model for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334–341.
89. **Egan T, Minto CH, Hermann D, Barr J, Muir K et al.:** Remifentanyl versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996;84(4):821–833.
90. **Fischer M, Moskopp D, Nadstawek J, Ries F:** Total intravenous anesthesia using propofol and alfentanil as compared to combined inhalation anesthesia reduces the flow velocity in the middle cerebral artery. A Doppler sonographic study. *Der Anaesthesist* 1992;41(1):15–20.
91. **Mowafi HA, Al-Ghamdi A, Rushood A:** Intraocular pressure changes during laparoscopy in patients anesthetized with propofol total intravenous anesthesia versus isoflurane inhaled. *Anesth Analg* 2003;97(2):471–474.
92. **Elena GA et al.:** 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* 2006;53:275–282.
93. **Laisalmi M, Koivusalo AM, Valta P, Tikkanen I, Lindgren L:** Clonidine provides opioid-sparing effect, stable hemodynamics, and renal integrity during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001;15(11):1331–1335.
94. **Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM et al.:** Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1992;75:932.
95. **Muñoz Cuevas JH:** Anestesia basada en analgesia. *Rev Mex Anesthesiol* 2007;30(Supl 1):S180–S184.
96. **Cottin V, Delafosse B, Viale JP:** Gas embolism during laparoscopy. *Surg Endosc* 1996;10(2):166–169.
97. **Nagao K, Reichert J, Beebe DS, Fowler JM, Belani KG:** Carbon dioxide embolism during laparoscopy: effect of insufflation pressure in pigs. *JSLs* 1999;3(2):91–96.
98. **Wahba RW, Tessler MJ, Kleiman SJ:** Acute ventilatory complications during laparoscopy upper abdominal surgery. *Can J Anaesth* 1996;43(1):77–83.
99. **Raleigh B, Kent III:** Subcutaneous emphysema and hypercarbia following laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1991;126:1154–1156.
100. **Joris JL, Chiche JD, Lamy ML:** Pneumothorax during laparoscopic fundoplication: diagnosis and treatment with positive end-expiratory pressure. *Anesth Analg* 1995;81(5):993–1000.
101. **Bitto T, Mannion JD, Stephenson LW, Hammond R, Lancken PN et al.:** Pneumothorax during positive-pressure mechanical ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89(4):585–591.
102. **Knos GB, Sung YF, Toledo A:** Pneumopericardium associated with laparoscopy. *J Clin Anesth* 1991;3:56.
103. **Kaur R, Kohli S, Jain A, Vajifdar H, Babu R et al.:** Pneumothorax during laparoscopic repair of giant paraesophageal hernia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27(3):373–376.
104. **Deziel DJ, Millikan KW, Economou SG, Doolas A, Ko ST et al.:** Complications of laparoscopic cholecystectomy: a national survey of 4 292 hospitals and an analysis of 77 604 cases. *Am J Surg* 1993;165:9–14.
105. **Hanney RM, Alle KM, Cregan PC:** Major vascular injury and laparoscopy. *Aust N Z J Surg* 1995;65(7):533–535.
106. **Mases A, Montes A, Ramos R, Trillo L, Puig MM:** Injury to the abdominal aorta during laparoscopic surgery: an unusual presentation. *Anesth Analg* 2000;91(3):561–562.
107. **Wiesel S, Grillas R:** Patient-controlled analgesia after laparoscopic and open cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1995;42:37–40.
108. **Michaloliakou C, Chung F, Sharma S:** Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1996;82:44.
109. **Wittels B, Faure EA, Chávez R, Moawad A, Ismail M et al.:** Effective analgesia after bilateral tubal ligation. *Anesth Analg* 1998;87(3):619–623.
110. **Chandrakantan A, Glass PSA:** Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth* 2011;107(Suppl 1):i27–i40.
111. **Green G, Jonsson L:** Nausea: the most important factor de-

- termining length of stay after ambulatory anaesthesia. A comparative study of isoflurane and/or propofol techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:742.
112. **Hasukiæ S, Mesiaè D, Dizdareviaè E, Keser D, Hadziselimoviaè S et al.:** Pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16(1):163–165.
113. **Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G:** Postoperative pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1996;77(4):448–445.

Anestesia total intravenosa en el paciente infectado

Paulina González Navarro, Omar García Nájera

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el creciente interés en el mundo y en México por la anestesia total intravenosa (TIVA) se ha incrementado por la disponibilidad de mejores fármacos anestésicos, asociada a una mejor comprensión del comportamiento de éstos en el organismo. Sin embargo, esta técnica se ha considerado en México como una alternativa de manejo laboriosa, complicada, difícil de entender, quizá por falta de experiencia en la práctica de la técnica misma o por falta de comprensión de la farmacología de los agentes anestésicos utilizados. Además, si a lo anterior se suman morbilidades asociadas que presente el paciente, resulta aún más difícil el manejo, como en el caso del paciente infectado, quien cursa con diversas alteraciones que modifican el comportamiento de los fármacos. Dicha técnica anestésica es una alternativa confiable para este tipo de pacientes; sin embargo, se debe tener un sustento científico firme en el arsenal de fármacos por utilizar, así como las modificaciones que se esperan en el paciente infectado. El objetivo de este trabajo es dar a conocer la experiencia en la práctica clínica de la anestesia total intravenosa en el paciente infectado.

Sepsis

La sepsis es uno de los principales problemas de salud que cada año afectan a millones de personas en todo el mundo, ocasionando la muerte en uno de cada cuatro pacientes que la padecen. Al igual que en los pacientes

con trauma, infarto agudo del miocardio y eventos vasculares cerebrales, la terapia oportuna influye radicalmente en el desenlace.

El médico anestesiólogo se enfrenta cada vez más a estos pacientes críticos y debe determinar en qué etapa evolutiva se encuentran. Con la finalidad de unificar los conceptos relacionados con la sepsis, en 1992 Bone y col. estandarizaron dichos conceptos y definieron la infección como el fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria ante la presencia de microorganismos o la invasión de un tejido normalmente estéril por esos organismos. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es considerado como una respuesta con una variedad de agresiones clínicas, manifestada por dos o más de los siguientes:

- a. Temperatura $> 38 < 36$ °C.
- b. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/min.
- c. Frecuencia respiratoria mayor de 20/min o presión arterial de CO₂ menor de 32 mmHg.
- d. Leucocitosis $> 12\ 000$ o $< 4\ 000$ o más de 10% de bandas.

Cuando se presenta un SRIS con un foco de infección toma el nombre de sepsis. En la sepsis grave se agrega disfunción orgánica, hipoperfusión tisular o hipotensión arterial que puede evolucionar al choque séptico. La sepsis incluye un estado procoagulante, proinflamatorio y antifibrinolítico.

La terapia integral y oportuna en este tipo de padecimientos influye de manera importante en la sobrevida del paciente, motivo por el cual se señalan en las guías *Sobreviviendo a la sepsis 2008* las metas a cumplir en las primeras 6 h, mismas que lograron disminuir a 28 días la tasa de mortalidad; son:

1. Presión venosa central de 8 a 12 mmHg y en aquellos pacientes que se encuentren bajo ventilación mecánica, con aumento de la presión intraabdominal o disfunción diastólica de 12 a 15 mmHg.
2. Mantener una presión arterial media \geq 65 mmHg, un gasto urinario \geq 0.5 mL/kg/h y una saturación venosa central $>$ 70%. Otro aspecto interesante en este tipo de pacientes es asegurar un transporte de oxígeno adecuado manteniendo un hematócrito no menor de 30 mg/dL.¹

El lípido A es una porción constante de la endotoxina, la cual es responsable de disparar la respuesta del huésped frente a infecciones por gérmenes gramnegativos; sin embargo, el TNF- α y la IL-1 determinan la fisiopatología del estado séptico a través de sus efectos sobre la regulación de la temperatura, la resistencia y la permeabilidad vasculares, la función cardíaca y el estado inotrópico del corazón. Todos estos procesos patogénicos pueden desarrollarse en ausencia de una endotoxina inductora, como ocurre en el choque séptico por grampositivos o después de eliminar la endotoxina; entonces los mediadores esenciales de los numerosos efectos de la sepsis serían las citocinas y no las endotoxinas. Muchos de los efectos de las citocinas son mediados a nivel de los tejidos efectores por el óxido nítrico, las prostaglandinas, los eicosanoides, el factor activador plaquetario y los derivados de la lipooxigenasa.

Este tipo de pacientes tienen hallazgos consistentes con inmunosupresión, incluyendo pérdida de la hipersensibilidad retardada, incapacidad para eliminar la infección y predisposición a desarrollar infecciones nosocomiales, debido a que inicialmente la sepsis se caracteriza por un aumento de mediadores inflamatorios, pero cuando se hace persistente se produce un cambio dirigido hacia un estado de inmunosupresión. La inmunosupresión que marca la segunda fase del estado séptico se da por diferentes mecanismos, y el primero es el cambio a citocinas antiinflamatorias; en este mecanismo las células T activadas están programadas para secretar citocinas con dos funciones diferentes y antagónicas:

1. Las células T *helper* tipo 1 secretan citocinas proinflamatorias, como el TNF- α y la interleucina 1B.
2. Las células T *helper* tipo 2 secretan citocinas antiinflamatorias como la interleucina 1 y la 10. Otro mecanismo es el estado caracterizado por la ausencia de respuesta contra el antígeno y, por último, la apoptosis de linfocitos circulantes y tisulares contribuye también a la inmunosupresión a nivel inmunitario, epitelial y endotelial.²⁻⁵

Bases farmacocinéticas

Antes de comenzar a hablar sobre las bases farmacocinéticas es importante saber que el estado anestésico es un sinergismo, o sea que mediante el uso de fármacos con diferentes mecanismos de acción se va a lograr un mismo fin. Hay diferentes componentes, como hipnosis, amnesia, relajación muscular, analgesia y estabilidad autonómica, y cada uno de ellos tiene funciones específicas; además, al incrementar uno de ellos no se van a suplir las funciones de otro. Sin embargo, en el caso del paciente con sepsis, por su fisiopatología del dolor estaría más indicada una técnica de anestesia basada en analgesia con el uso de opioides, que son más cardioestables que el resto de los agentes anestésicos empleados.

Después de la administración de un fármaco por vía intravenosa la concentración plasmática comienza a aumentar a una velocidad variable dependiendo del fármaco de que se trate, para posteriormente sufrir dos fases simultáneas: la fase de distribución y la fase de eliminación, que regulan su concentración en plasma. Luego cada fármaco llega a su sitio efector y su concentración en este lugar aumenta de forma gradual mientras la concentración plasmática comienza a disminuir, hasta llegar a una fase de equilibrio entre la concentración plasmática y la concentración en sitio efector, fenómeno conocido como vida media Ke0 (cuadro 21-1). Incrementar la dosis de un fármaco no hace que la vida media Ke0 sea menor; sin embargo, la posibilidad de tener efectos secundarios es mayor. El rango de concentración plasmática en el que se va a tener los efectos deseados sin presentar efectos adversos se conoce como ventana terapéutica. Desde 1989 el Dr. Paul White explicó claramente la forma de determinar la dosis de un fármaco específico a fin de otorgar la dosis correcta al paciente disminuyendo así el riesgo de sobredosificación; refiere que las dos constantes farmacocinéticas

Cuadro 21-1. Vida media Ke0 representa el tiempo que se tarda en alcanzar el máximo efecto terapéutico después de la administración del fármaco

Fármaco	Ke0 (min/L)	T ^{1/2} Ke0 (minutos)
Tiopental	0.57	1.2
Etomidato	0.47	1.5
Propofol	0.23	2.9
Midazolam	0.17	4.0
Fentanilo	0.14	3.6
Sufentanilo	0.11	5.8
Remifentanilo	0.57	1.2

más importantes para describir las características de un fármaco son el volumen de distribución y el aclaramiento. Si se considera al cuerpo humano como un compartimento único, la concentración plasmática será igual a la dosis de carga dividida entre el volumen de distribución; sin embargo, la concentración del medicamento no permanece constante y la desaparición ocurre de forma exponencial. Administrar una dosis de bolo o dosis de carga inicial y posteriormente una dosis de mantenimiento ayuda a alcanzar dicha concentración de forma rápida, dado que si sólo se inicia la perfusión sin administrar la dosis de carga el tiempo para alcanzar la concentración plasmática deseada será mucho mayor. En el momento en que se interrumpe la perfusión, la concentración plasmática comienza a disminuir a velocidades variables dependiendo del fármaco usado y del tiempo de duración de la perfusión; sin embargo, existen parámetros establecidos para saber cuánto tarda en disminuir a 50% la concentración plasmática una vez que la perfusión se haya interrumpido (a esto se le llama vida media sensible al contexto). Un punto importante es que la vida media sensible al contexto sólo indica el tiempo que va a tardar en disminuir a 50% la concentración plasmática, mas no refleja el tiempo real que tarda en despertar el paciente, lo cual va a depender de otros factores.

Alteraciones farmacocinéticas en el paciente con sepsis

El hígado es la principal vía para la eliminación de una amplia gama de fármacos en pacientes con función hepática deteriorada, como ocurre en la sepsis. Puede dar lugar a alteraciones significativas; las pruebas de funcionamiento hepático por lo general no se correlacionan de forma satisfactoria con ciertos parámetros como los cambios histopatológicos que ocurren en el hígado, y se asocian a disminución del flujo sanguíneo hepático y a una reducción en la actividad y el número de los hepatocitos. El deterioro en la producción de albúmina (con los consecuentes cambios en la composición corporal, como son edema y ascitis) puede aumentar la fracción libre del fármaco y, por lo tanto, mayores efectos del mismo; de igual manera, debido al daño hepatocelular el metabolismo y la eliminación de fármacos de baja extracción pueden verse afectados. Los cambios cardiovasculares que se presentarán en la sepsis van a repercutir de igual forma, teniendo como consecuencia final una disminución del flujo sanguíneo hepático con retención de líquidos. Además de las alteraciones hepáticas ya mencionadas, no hay que olvidar que el flujo sanguí-

neo interviene de forma importante en la velocidad del aclaramiento, dado que ante la presencia de hipotensión persistente, aun con una función hepática adecuada, el aclaramiento de los fármacos con metabolismo hepático puede verse afectado. En pacientes sépticos que desarrollan falla respiratoria están implicadas alteraciones en el equilibrio ácido-base y alteraciones en la membrana alveolocapilar, y en consecuencia hipoxia, que puede tener efectos significativos a nivel enzimático contribuyendo a la disminución de la biotransformación. El daño renal secundario a choque séptico inicialmente se va a traducir como una insuficiencia renal aguda prerrenal, misma que a su vez conduce a fracaso renal, lo cual también puede influir en la distribución de los fármacos, niveles de albúmina y retención de líquidos. De igual forma, puede esperarse que la acidosis metabólica con la que cursan los pacientes con falla renal afecte la distribución de medicamentos debido a que en los fármacos que son ácidos débiles al disminuir el pH se aumenta la fracción no ionizada (que en teoría puede mejorar la distribución de fármacos), mientras que en los fármacos que son bases débiles puede ocurrir lo contrario. Las nuevas reducciones en el flujo sanguíneo que resulta a partir de insuficiencia cardiovascular pueden comprometer la perfusión renal y contribuyen a reducir el aclaramiento renal del fármaco y de sus metabolitos activos, como sería el caso de la morfina. Por último, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tiene un efecto generalizado sobre el endotelio que conduce a aumento en la permeabilidad capilar que podría resultar en la acumulación de líquidos en el espacio intersticial y disminución del volumen intravascular; este fenómeno de tercer espacio puede alterar la distribución de medicamentos, en especial en aquellos con volumen de distribución pequeño. Los cambios que se pueden presentar en la farmacocinética del paciente infectado son:

- a. Menor volumen de distribución.
- b. Menor unión a proteínas, con la consecuente mayor fracción libre del fármaco y con la alteración en la distribución de líquidos.
- c. Aclaramiento reducido, con metabolismo y eliminación alterados.
- d. Aumento de la fracción no ionizada en los pacientes con acidosis, pudiendo resultar en prolongación de la vida media de los fármacos con un tiempo de recuperación mayor.

Bases farmacodinámicas

La farmacodinamia se encarga del estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos en el orga-

nismo; los medicamentos interactúan con receptores endógenos específicos que se unen a moléculas de señalización específicas, con lo que intervienen en el control del comportamiento celular. La mayor parte de los receptores están inmersos en la membrana celular, pero algunos (como el receptor de esteroides) lo están en la membrana nuclear. La respuesta del receptor a la fijación del ligando es un cambio de conformación que inicia una cascada de procesos bioquímicos que modifica el comportamiento de la célula y desencadena una señal transmembrana.⁶⁻⁸

Es importante mencionar que todos los agentes anestésicos tienen efectos favorables o desfavorables sobre la respuesta inmunitaria; este efecto está relacionado con dosis altas y tiempo de administración prolongado del fármaco, lo cual es un punto importante para el manejo del paciente infectado.

INDUCTORES EN SEPSIS

Los inductores son el grupo de fármacos con mayor controversia acerca de su uso en el paciente séptico, por los efectos que ocasionan: la hipotensión (el más común de todos) y otros más, como la insuficiencia suprarrenal y la taquicardia. En el mecanismo de acción de los inductores se encuentra el receptor GABA, el neurotransmisor con funciones inhibitorias más importante del sistema nervioso central, a excepción de la ketamina, que actúa a nivel de receptor NMDA.

Propofol

El propofol es en la actualidad el inductor más usado; pertenece al grupo de los alquifenoles, tiene un pH de 7 y para retrasar el crecimiento bacteriano se le agrega edetato disódico. Su gran liposolubilidad le confiere buena capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, tiene una rápida acción y eliminación, con un mínimo efecto residual; su metabolismo es principalmente hepático mediante conjugación con glucurónido y sulfato. Su mecanismo de acción se debe principalmente a la estimulación del receptor GABA A. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que también una parte de sus efectos de inmovilidad se encuentra en la médula espinal. Su uso en pacientes pediátricos es bastante aceptado; como inductor para sedaciones la incidencia de efectos adversos es bastante baja y entre los principa-

les que han sido reportados están hipotensión, bradicardia, desaturación y apnea (con la consecuente necesidad de ventilación asistida), mismos que se relacionan con la dosis utilizada. En pacientes ancianos es un fármaco seguro si se considera que en este grupo de edad existe pérdida de neuronas colinérgicas, motivo por el cual es necesario disminuir las dosis del fármaco. Entre sus principales efectos a nivel respiratorio está la apnea, la cual depende de la dosis, la velocidad de administración y la medicación concomitante. El inicio de dicha apnea suele ir precedido de una disminución del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica el propofol induce broncodilatación, aunque no es muy marcada. A nivel cardiovascular es un depresor relacionado con la dosis; su principal efecto es la disminución de la presión arterial, misma que se relaciona con disminución del volumen de eyección y, por ende, del gasto cardíaco.⁹

Además, el propofol tiene un efecto antiemético demostrado, debido a que disminuye los niveles de serotonina en el área postrema, y que es una ventaja importante sobre el uso de halogenados. La administración de propofol es sumamente dolorosa, motivo por el cual se han establecido diversas estrategias para evitarlo, siendo la más aceptada la administración previa de un anestésico local.¹⁰ Entre los parámetros farmacocinéticos del propofol se encuentra que tiene una unión a proteínas de 94%, un volumen de distribución de 300 mL/kg con un aclaramiento de 30 mL/kg/min; es un fármaco de eliminación rápida, lo que lo convierte en el inductor con mejores características para manejo en perfusiones. El rango de concentración plasmática del propofol se encuentra entre 1 y 10 µg/mL, dependiendo de los efectos clínicos para los que se está administrando, y se menciona que la ventilación espontánea se inicia con concentraciones de 2 µg/mL y el despertar se suele producir alrededor de 1.5 µg/mL.

Algunos autores contraindican el uso de propofol en el paciente con sepsis por la hipotensión que ocasiona y aunado a ello la bradicardia y la disminución del gasto cardíaco; sin embargo, es importante mencionar que éstos son efectos relacionados con la dosis administrada. Por este motivo, la técnica de anestesia total intravenosa se debe basar en la analgesia, para consumir el mínimo necesario de hipnóticos y afectar en menor grado el estado cardiovascular. En el paciente senil con sepsis debe tomarse en cuenta que la concentración plasmática diana debe ser mucho menor que en el anciano sano. Por ejemplo, por lo general la dosis de propofol se ha estandarizado a 2 mg/kg para todos los pacientes, lo cual es un gran error; con esta dosis se alcanza una concentra-

ción plasmática de 7 $\mu\text{g/mL}$ y, aunque la ventana terapéutica del propofol se extiende de 1 a 10 $\mu\text{g/mL}$, con esta dosis es de esperarse que en el paciente con sepsis se presente una hipotensión marcada con todas las consecuencias que conlleva.^{6,8,10}

En experiencia de los autores, el propofol en infusión manual es una buena opción en el paciente con sepsis siempre y cuando la dosis se calcule con base en la concentración plasmática que se quiera alcanzar; por lo general se mantiene en un rango de 3 a 4 $\mu\text{g/mL}$ más una dosis adecuada de opioide si se toma en cuenta el estudio de Gao y col., que refieren que la concentración efectiva 95% (EC95) de propofol en el sitio efector (administración por sistema TCI o *target-controlled infusion*) hasta el inicio de la pérdida de la conciencia es de 3.7 $\mu\text{g/mL}$, mientras que en el plasma la concentración de propofol es de 4.9 $\mu\text{g/mL}$ con valores de índice biespectral, estado de entropía y reacción de entropía de 42, 37 y 44, respectivamente.¹¹

Algo que siempre debe tenerse en mente relacionado con la inducción en el paciente con sepsis es evaluar cómo está el paciente antes de la inducción, ya que posiblemente necesite ser reanimado antes mediante la administración de líquidos, o tal vez con la colocación de un catéter venoso central y la administración de un inotrópico o vasopresor, situaciones que de no tomarse en cuenta repercutirán notablemente en la hemodinamia del paciente después de la inducción.

Por último, otra razón por la que se considera una buena opción es porque todos estos pacientes requieren dos o más aseos quirúrgicos en corto tiempo, y los efectos de este fármaco en esta dosis son mínimos en comparación con los efectos producidos por los halogenados sobre la respuesta inmunitaria. Uno de los efectos interesantes del propofol es que se ha comprobado que los receptores *Cys-loop* se encuentran presentes en estas células (células inmunitarias) y el GABA A puede activar estos receptores, lo que resulta de la apertura de un canal de cloro selectivo y da como resultado final la alteración de los monocitos y, por lo tanto, un riesgo de infección mayor. Lo anterior explica por qué la administración crónica de propofol puede aumentar el riesgo de infección en pacientes críticos; sin embargo, ya se ha hecho referencia a que este efecto está relacionado con la dosis administrada y el tiempo de exposición. *In vitro* el propofol (> 6 $\mu\text{g/mL}$) reduce 50% la quimiotaxis y la fagocitosis de neutrófilos y macrófagos, por su efecto antioxidante. Suprime expresión de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ e IL-6 . Induce apoptosis de linfocitos (10 a 20 mg/kg/h) y puede durar hasta 48 h. En la anestesia general balanceada inicia la respuesta 15 min después de la inducción y perdura de 3 a 11 días. Los halogenados disminuyen la pro-

liferación de linfocitos Th y función de las células *natural killer* (NK).^{12,13} Aunque en general el propofol se considera un agente seguro, se ha reportado el síndrome relacionado a infusión de propofol, cuyo primer caso se reportó en 1992 en la UCI de pediatría, en paciente que desarrolló acidosis metabólica con bradiarritmia y falla miocárdica progresiva que resultó en muerte con dosis alta de propofol > 83 $\mu\text{g/kg/min}$ por > 48 h.

Etomidato

Es un fármaco que fue sintetizado en 1964 y se introdujo en la práctica clínica en 1972. Entre las características con las que fue presentado inicialmente se mencionaban estabilidad hemodinámica, falta de liberación de histamina, protección cerebral, supresión limitada de la ventilación, así como características farmacocinéticas que permiten una recuperación rápida. Sin embargo, en 1983 Ledingham y Watt informaron preliminarmente de un aumento en las muertes relacionadas con la infusión de etomidato en pacientes politraumatizados admitidos en la UCI. Entre sus principales efectos conocidos en la actualidad se encuentra la inhibición reversible dependiente de la dosis de la enzima 11 β -hidroxilasa, con la consecuente disminución en la producción de esteroides, misma que puede llegar fácilmente a insuficiencia suprarrenal. Existen diversos estudios que han intentado esclarecer si en realidad es seguro el uso de etomidato en pacientes críticos.^{14,15} En su estudio Cuthbertson refiere que el uso de un bolo en las 72 h posteriores a su administración fue asociado no sólo con disminución de la función adrenal, sino también con incremento de la incidencia de respuesta inadecuada a corticotropina y aumento significativo de la mortalidad. Por lo tanto, la administración de hidrocortisona al paciente críticamente enfermo no revierte la supresión adrenal del etomidato y, por lo tanto, el etomidato está contraindicado en pacientes con sepsis.¹⁶

Ketamina

La ketamina es un fármaco que se comenzó a usar en 1970. Su forma de actuar ha sido descrita en muchas bibliografías como anestesia disociativa porque los enfermos anestesiados con ketamina pueden mantener los ojos abiertos y algunos de los reflejos, tales como el reflejo corneal, el tusígeno y el de deglución, sin que éstos se consideren protectores. Es metabolizada por las enzimas microsomales hepáticas, donde la principal vía es la N-demetilación para formar norketamina, metabo-

lito que tiene 30% de actividad, y que posteriormente será hidroxilada para formar hidroxinorketamina.

La ketamina es un fármaco de suma importancia para el control del dolor en el perioperatorio en dosis subanestésicas (0.15 µg/kg) al antagonizar los receptores N–metil–D–aspartato, motivo por el cual actualmente es considerado un fármaco especial en el paciente crítico.¹⁷

La ketamina también se ha usado con muy buenos resultados como sedante y analgésico en padecimientos que han desarrollado tolerancia a opioides por uso continuo, como sucede en los pacientes quemados, quienes presentan una evolución prolongada y dolorosa. La ketamina tiene una función muy importante en este tipo de padecimientos debido a que con pequeñas dosis disminuye los requerimientos y los efectos secundarios de los opioides. Es importante mencionar que diversos ensayos han demostrado que la analgesia producida por la ketamina sola no es equivalente a la producida por los opioides.

El receptor NMDA es un receptor ionotrópico que es activado por el glutamato, el neurotransmisor excitador más abundante del SNC; requiere glicina como coagonista obligatorio y es inhibido por el magnesio de una manera que depende de voltaje. Los estímulos dolorosos activan los receptores NMDA y ocasionan hiperexcitabilidad de las neuronas de la raíz dorsal, lo que induce a la sensibilización y memoria del dolor. La ketamina es un antagonista competitivo de los receptores NMDA que va a impedir la sensibilización central causada por la estimulación de la nocicepción periférica.

En la práctica clínica de los autores la ketamina en el estado séptico es de uso exclusivo como adyuvante de la analgesia y como antihiperalgésico en aquellos pacientes que requieran aseos quirúrgicos más de tres veces por semana para disminuir riesgo de tolerancia e hiperalgnesia inducida por opioides. La administran en infusión con bolo inicial de concentración plasmática de 0.15 µg/mL (o sea 150 µg/kg) y dosis de mantenimiento con Cp 0.15 a 0.3 µg/mL (o sea 2.7 a 5.4 µg/kg/min), sin cambios cardiovasculares significativos clínicamente.

OPIOIDES EN SEPSIS

Actualmente un punto fundamental para poder llevar a cabo un procedimiento anestésico de forma adecuada es el control del dolor perioperatorio, por lo cual el acto anestésico debe tener como base la analgesia con solamente el nivel necesario de hipnosis.¹⁸

El dolor desencadenado por el trauma quirúrgico es una de las peores experiencias en el paciente crítico y causa una respuesta endocrina incrementada, acompañada de alteraciones de la respuesta inmunitaria, todo lo cual tiene un papel muy importante en la morbilidad y mortalidad en el periodo posoperatorio.¹⁹ Cabe mencionar que la mayoría de los pacientes con sepsis no reciben un manejo adecuado del dolor durante su estancia hospitalaria, de tal manera que cursan con estados de neuroinflamación central y periférica acompañados de hiperalgnesia primaria y secundaria desencadenada por sensibilización central previa a la cirugía a través de dos mecanismos, el primero por células inmunitarias (activación de macrófagos en sistema nervioso central o microglía) y el segundo por sensibilización de fibras nociceptivas en el sitio del daño. En el caso del paciente portador del virus de la inmunodeficiencia humana pueden desencadenar dolor de tipo central ocasionado por presencia del virus en el líquido cerebroespinal y activación de la microglía.

El control adecuado del dolor durante el periodo perioperatorio reduce la sensibilización central debido en parte a la disminución de citocinas proinflamatorias, las cuales son los principales mediadores de los síntomas de la enfermedad, por lo que su disminución puede contribuir a disminuir el dolor posoperatorio y, por ende, a desarrollar dolor crónico.

La sensibilización periférica va a producir una agresión tisular directa (acto quirúrgico) que va a mediar una reacción inflamatoria con la liberación de sustancias alógenas (como prostaglandinas, bradicininas, histamina, leucotrienos, péptidos, noradrenalina) que van provocar el descenso del umbral de los nociceptores. La sensibilización periférica está estrechamente ligada al desencadenamiento de la cascada del ácido araquidónico.

La sensibilización central se debe a diversos factores, como el aumento de la excitabilidad de neuronas del asta posterior de la médula. Estas modificaciones llevan a la aparición del estado de hiperalgnesia primaria (aumento de las respuestas a los estímulos nociceptivos y no nociceptivos, traduciéndose en un dolor patológico), encontrado no sólo a nivel de la lesión tisular generada por el acto quirúrgico, sino también a nivel de los tejidos adyacentes no lesionados.

Opioides y respuesta inmunitarias

Los fármacos más estudiados son el fentanilo y la morfina; su efecto en altas dosis es inmunosupresor y antiinflamatorio. La morfina (> 40 mg) y el fentanilo (1 mg) bloquean la respuesta inmunitaria celular por disminución del TNF–α y liberación de sustancia “p”, suprimen

la migración de células inmunitarias a la sangre e inhiben la quimiotaxis y la fagocitosis de macrófagos. El efecto antiinflamatorio atenúa TNF- α , IL-1, IL-6, suprime células NK, induce apoptosis de linfocitos y macrófagos, disminuye expresión c-fos y favorece la translocación bacteriana.²⁰⁻²⁴

Es importante mencionar que en la práctica diaria los autores han observado, basándose en lo anterior, que la mayoría de los pacientes que están en estado de hiperinflamación requieren dosis altas de opioide a pesar de sus alteraciones farmacocinéticas, y de ahí la importancia de la analgesia multimodal; en cambio, los pacientes en estado de hipoinflamación requieren dosis mínimas y hay que ser cuidadosos en la administración de fármacos.

Fentanilo

Es un analgésico opioide de 75 a 125 veces más potente que la morfina. Sin duda el más popular de los opioides utilizados durante la anestesia, atraviesa la barrera hematoencefálica muy rápidamente y se redistribuye con rapidez hacia otros tejidos, con lo cual en dosis bajas su acción es relativamente breve. El fentanilo no provoca liberación de histamina incluso en grandes dosis; por lo tanto, es improbable la hipotensión secundaria por dilatación de los vasos de capacitancia. La bradicardia es más marcada con el fentanilo que con la morfina, y puede llevar a disminución de la presión arterial y el gasto cardiaco dependiente de la dosis.

Numerosos estudios demuestran que dosis elevadas de opioides, administradas como el principal anestésico, consiguen estabilidad hemodinámica durante la cirugía. De todos los opioides el fentanilo es el que más estabilidad cardiovascular otorga, demostrado mediante la existencia de receptores opioides en los miocitos cardiacos. Sin embargo, existen zonas clave del tronco encefálico para la integración de las respuestas cardiovasculares y el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular, entre las cuales se encuentran el núcleo solitario, el núcleo dorsal del vago, el núcleo ambiguo y el núcleo parabraquial. Los opioides modulan asimismo la respuesta al estrés por un efecto mediado por receptores en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Por tanto, el uso de fentanilo en dosis elevadas puede asociarse con una mejor respuesta cardiovascular en pacientes críticos. Sin embargo, existen reportes de efectos paradójicos ocasionados por los opioides, manifestados por una respuesta cardiovascular hiperdinámica y relacionados con dosis elevadas y velocidad de administración rápida.

Para describir la evolución de la concentración plasmática suele emplearse un modelo tricompartmental en donde los pulmones ejercen un efecto de primer paso significativo y captan de forma transitoria alrededor de 75% de la dosis administrada. Aproximadamente 80% del fentanilo se une a proteínas plasmáticas y una cantidad considerable (alrededor de 40%) es captada por los hematíes. El coeficiente octanol agua a pH fisiológico es de 816 para el fentanilo (lipofílico); multiplicando este coeficiente de reparto por la fracción libre del plasma se obtiene un potencial relativo para entrar en el SNC que es aproximadamente 133 veces mayor que el de la morfina. El fentanilo tiene una semivida relativamente larga, en gran medida debido a su amplia distribución en los tejidos corporales (es decir, un volumen de distribución aumentado). El metabolismo del fentanilo es sobre todo a nivel hepático mediante N-dealquilación e hidroxilación. Los metabolitos comienzan a aparecer en plasma 1.5 min después de la aplicación intravenosa; el principal metabolito es el norfentanilo, y se puede detectar en orina hasta 48 h después de la aplicación del fentanilo. La actividad farmacológica de este metabolito es desconocida, pero se cree que es nula.

La ventana terapéutica del fentanilo se encuentra entre 2 y 35 ng/mL, misma que va a depender de la intensidad del estímulo doloroso, de la respuesta al estímulo quirúrgico y de otros factores relacionados con el paciente que podrían modificar el comportamiento del fármaco. La vida media K_{e0} del fentanilo es de 3.6 min, la vida media sensible al contexto se incrementa de forma importante después de la primera hora de perfusión, de 25 min para la primera hora hasta 105 min para la tercera hora. Si el paciente se encuentra bajo ventilación mecánica dicho parámetro no representa mayor problema. El aclaramiento es de 13 mL/kg/min con un volumen de distribución de 600 mL/kg, características que lo hacen un fármaco con un perfil farmacocinético poco ideal para perfusiones, dado que con el paso del tiempo tiende a acumularse de forma exponencial; además, dada su vida media de eliminación prolongada, es difícil modificar rápidamente las concentraciones plasmáticas del mismo.

Remifentanilo

El remifentanilo es un agonista μ con relativa unión a los receptores κ y δ . Una dosis aplicada por vía intravenosa es de dos a tres veces mayor en potencia que el fentanilo, aunque llega a un mismo efecto máximo (tiene la misma eficacia). Su pK es de 7.07, es químicamente un derivado piperidínico similar al resto de los fentanilos, pero

incluye en su molécula un enlace éster, lo cual le permite ser metabolizado por esterazas sanguíneas y de otros tejidos, permitiendo un extenso y rápido metabolismo sin participación hepática. Las propiedades farmacocinéticas del remifentanilo se ajustan a un modelo tricompartmental; tiene una vida media de distribución alfa muy corta, de unos 50 seg, y una vida de eliminación de 3.8 a 6.3 seg, con metabolitos activos, pero con escasa eficacia y potencia, que no contribuyen al efecto farmacológico.

El remifentanilo es el fármaco que posee las mejores características para su uso en pacientes críticos; la disfunción de órganos no afecta su farmacocinética. Debido a su perfil farmacocinético único su uso puede ser recomendable en pacientes con insuficiencia renal, disfunción hepática o función cardiovascular deficiente. Tiene un volumen de distribución pequeño, una unión a proteínas de aproximadamente 70% y se caracteriza por un aclaramiento rápido y uniforme lo que lo hace un fármaco fácil de manejar en el transanestésico, por lo que dependiendo del estímulo quirúrgico la concentración plasmática requerida se puede modificar fácilmente. Se debe tener en cuenta que es un fármaco que no se acumula en tejidos periféricos como músculo o grasa, independientemente de la duración de la perfusión, y que una vez suspendida ésta será metabolizado rápidamente, así que se debe anticipar una analgesia posoperatoria efectiva.

Es el opioide más aceptado en la actualidad. Varios autores lo recomiendan para sedación y analgesia en las unidades de cuidados intensivos, incluso en pacientes cardiacos críticamente enfermos, en los que se ha encontrado que favorece el destete y disminuye el tiempo de la ventilación; de igual forma, se ha usado para intubaciones sin necesidad de relajante neuromuscular.^{25,26} Es importante mencionar que en el caso de pacientes con importante pérdida sanguínea los niveles plasmáticos de remifentanilo serán mayores, con un aclaramiento menor, pero debido a su rápido metabolismo el impacto en la disminución de su concentración después de finalizar la perfusión es mínimo. La ventana terapéutica del remifentanilo se extiende desde 1 hasta 20 ng/mL con un volumen de distribución pequeño (200 mL/kg) y un aclaramiento rápido (40 mL/kg/min), una vida media K_{e0} de 1.2 min y una vida de eliminación de alrededor de 3 min. La vida media sensible al contexto no se modifica a lo largo del tiempo debido a que es un fármaco que no se acumula, característica que lo hace un fármaco de gran utilidad en las situaciones en las que se necesite un inicio y un fin del efecto rápido.

En la práctica clínica los autores no administran bolos para la inducción, sólo mantienen ritmo de infusión

de 0.16 hasta alcanzar un equivalente a la dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para mantener el estado cardiovascular del paciente; para el mantenimiento administran dosis respuesta del paciente desde 0.004 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (o sea 0.16 a 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) mientras se mantenga la estabilidad cardiovascular. Para analgesia posoperatoria administran morfina desde 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hasta dosis máxima en algunos pacientes de 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso ideal.

Sufentanilo

El sufentanilo es de 5 a 10 veces más potente que el fentanilo, más liposoluble (1 745) y posee un menor volumen de distribución, circunstancias que explican su mayor potencia; su eficacia es semejante y su vida media de excreción es menor, teniendo un mayor índice terapéutico. La velocidad de administración influye en la llegada de los fármacos al SNC, por ello la dosis calculada debe ser administrada lentamente, dado que la probabilidad de apnea es proporcional a la magnitud de la dosis. Sus propiedades farmacocinéticas se ajustan a un modelo tricompartmental; el pK del sufentanilo a pH fisiológico es idéntico al de la morfina (8.0), por lo que sólo hay una pequeña parte en forma no ionizada (20%). Su unión a proteínas plasmáticas es muy elevada (93%). Las principales vías metabólicas del sufentanilo son la N-dealquilación o la O-demetilación oxidativa, y el principal metabolito lo constituye la N-fenil propanamida; el tiempo de vida media K_{e0} es de 5.6 min. El volumen de distribución es pequeño (100 mL/kg) con un aclaramiento de 11 mL/kg/min. Es un fármaco que se acumula en menor proporción vs. fentanilo y, debido a sus características, una de las ventajas al usar este opioide es que otorga una adecuada analgesia posoperatoria aun en concentraciones plasmáticas bajas.²⁷⁻²⁹

La ventana terapéutica se extiende de 200 pg a 2 ng/mL. En la práctica clínica su dosis depende del estado cardiovascular del paciente, de la tolerancia a opioides y del tiempo quirúrgico, menor a 1 h en la mayoría de los casos. Se administra bolo único con un rango de concentración plasmática de 0.0025 a 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (o sea 0.25 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$); si la cirugía se prolonga más de 1 h se reinicia con un bolo de rescate de 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso ideal y se continúa con infusión a dosis respuesta del paciente con un rango de 0.002 a 0.010 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. En caso de que el paciente lo requiera por manipulación quirúrgica mayor se administran otros bolos de rescate de 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso ideal. La vida media sensible a contexto después de 1 h de infusión es de 40 min, y después de 2 h de infusión es de 1 h. Cuando el paciente egresa intubado se mantiene la infusión hasta su llegada a la UCIN.

Cuadro 21–2. Características farmacocinéticas de los principales opioides

	Fentanilo	Sufentanilo	Remifentanilo	Morfina
pK	8.4	8.0	7.1	8.0
Coeficiente de partición octanol/agua	813	1 778	17.9	1.4
Ionización a pH 7.4 (%)	91	80	67 a 92	76
Unión a proteínas plasmáticas (%)	84	93	80	40
Aclaramiento (mL/kg/min)	13	11	40	15
Cp (µg/mL)	0.002 a 0.035	0.0002 a 0.002	0.001 a 0.020	0.02 a 0.2
Vd (mL/kg)	600	100	200	300

Morfina

La farmacocinética de la morfina es muy distinta de la de los congéneres del fentanilo y se debe en gran medida a que la morfina es hidrosoluble. El pK de la morfina es mayor que el pH fisiológico (8.0); por lo tanto, después de una aplicación intravenosa sólo una pequeña fracción (10 a 20%) se encuentra no ionizada. La entrada y la salida del sistema nervioso de la morfina son al parecer más lentas que las de otros opioides; tiene una unión baja a proteínas de alrededor de 20 a 40%, en especial a la albúmina. Su metabolismo es sobre todo mediante conjugación en el hígado, aunque el riñón desempeña una función primordial en el metabolismo extrahepático. La morfina 3 glucurónido es el principal metabolito de dicho fármaco, no se une al receptor opioide y posee escaso efecto analgésico. La morfina 6 glucurónido constituye cerca de 6% de los metabolitos de la morfina y es un agonista del receptor μ más potente que la morfina, con una duración de efecto similar, motivo por el cual en pacientes con daño renal la acumulación de morfina 6 glucurónido puede producir una mayor incidencia de efectos secundarios, como la depresión respiratoria. En experiencia de los autores es un fármaco de elección para el control del dolor posoperatorio cuando se ha usado remifentanilo en el transanestésico, dado que este último no confiere analgesia posoperatoria. Sin embargo, el tiempo de vida media es de hasta 6 h cuando es administrado por vía intravenosa, no así cuando se usa por vía peridural, en la cual el efecto puede durar hasta 24 a 36 h. En infusión IV se usa en dosis de 70 a 500 µg/kg/h siempre asociada con adyuvantes (cuadro 21–2).³⁰

ANESTÉSICOS LOCALES

La lidocaína es un fármaco que se ha usado desde la década de 1960 con diversos fines (antiarrítmico, anal-

gésico, adyuvante en dolor neuropático) y su mecanismo de acción se ha estudiado más en detalle haciendo hincapié en su función multimodal. El manejo del dolor en el periodo perioperatorio se ha basado tradicionalmente en los opioides; sin embargo, la lidocaína intravenosa se ha usado también para el control del dolor perioperatorio debido a que reduce el consumo de opioides, acelera la recuperación de la función intestinal y facilita la rehabilitación después de la cirugía.

El mecanismo de acción clásico de la lidocaína sobre el bloqueo de los canales de sodio es el responsable de los efectos que este fármaco presenta, mismos que van a depender de la concentración plasmática de lidocaína que se tenga. Además, es interesante saber que la lidocaína tiene una actividad antimicrobiana dependiente de la concentración contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* y *Streptococcus pneumoniae*. Después de la lesión de los tejidos se desencadena una reacción inflamatoria local acompañada de mayores niveles de citocinas proinflamatorias IL–1 beta e IL–6, así como sustancia P, que inducen a sensibilización del sistema nervioso periférico y central que conduce a la hiperalgesia. La lidocaína tiene una propiedad antiinflamatoria reflejada en la disminución de citocinas proinflamatorias tanto *in vitro* como *in vivo*; de igual forma, estimula la secreción de la citocina antiinflamatoria IL–1. Además, se han comprobado en la actualidad los efectos antihiperalgésicos similares a los que ofrece el uso de ketamina en dosis subanestésicas. Se ha comprobado que la anestesia epidural tiene efectos protectores en el paciente con sepsis, primero en el control del dolor, y también atenúa el deterioro de la perfusión de órganos gastrointestinales sin comprometer el flujo sanguíneo a órganos vitales durante la endotoxemia.^{31–35}

Lidocaína en infusión intravenosa o peridural

Tiene propiedades antiinflamatorias, ya que en el tejido dañado previene la liberación de aniones superóxido y

enzimas lisosomales. Disminuye la adherencia de leucocitos, bloquea receptores de PGE2 EP1, de tromboxanos y NMDA; tiene efectos antitrombóticos (inhibe R del ácido fosfatídico) y microvasculares y antiapoptosis.

La lidocaína 2 mg/kg IV en la ME abate los disparos espontáneos de PA en neuronas multirreceptivas y nociceptivas; además, suprime la hiperexcitabilidad de estas neuronas a estímulos nocivos y no nociceptivos (suprime la hiperalgesia primaria y secundaria).

AGONISTAS ALFA 2 ADRENÉRGICOS

Dexmedetomidina y clonidina

Los fármacos α -2 agonistas sólo se utilizan como adyuvantes de la analgesia posoperatoria con opioides en pacientes con sepsis y estado cardiovascular estable, así como en aquellos pacientes que requieren varios aseos quirúrgicos. Obviamente, hay que usar estos fármacos con precaución en este tipo de pacientes, por sus efectos cardiovasculares de hipotensión y bradicardia.

En experiencia de los autores, en paciente crítico administran dexmedetomidina por vía nasal en dosis de 0.25 a 1 μ g/kg de peso ideal. Con la administración por esta vía resulta insípida, no emite ningún aroma y no es irritante a su aplicación; se absorbe rápidamente a través de la mucosa nasal con una biodisponibilidad de 81.8% y su efecto terapéutico máximo es a eso de los 45 a 60 min después de su administración, sin cambios hemodinámicos y ventilatorios significativos clínicamente; además, reduce el consumo de opioides.

Por vía intravenosa no usan bolo, inician con 0.5 a 1 μ g/kg/h por 5 a 10 min dependiendo de cada paciente y continúan con dosis de 0.2 μ g/kg/h; la suspenden de-

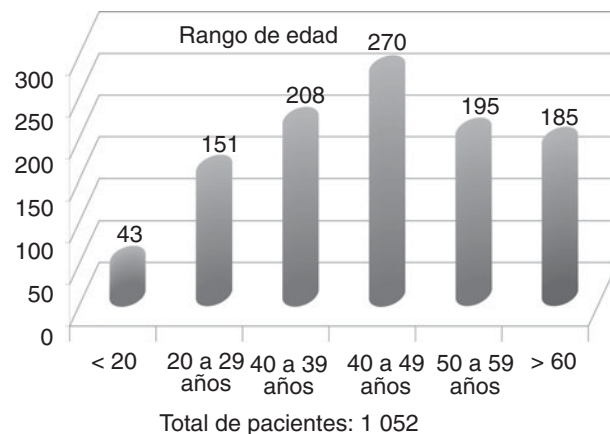


Figura 21-2. Total de pacientes infectados distribuidos por rango de edad. Promedio: 44 ± 14.83 .

pendiendo del tiempo quirúrgico y de que el paciente tenga o no apoyo mecánico respiratorio posoperatorio. En el estudio de Camarena y col. se observó buena respuesta terapéutica de dexmedetomidina cuando la dosis no excedía de 0.7 μ g/kg/h por periodos de entre 24 y 72 h en pacientes de terapia intensiva. Fue eficaz y segura al mantenerse las variables clínicas estables y no hubo efecto deletéreo sobre parámetros renales hemodinámicos ni en las dosis de vasopresores. El efecto sobre la presión arterial media y la frecuencia cardiaca seguramente está relacionado con su efecto simpaticolítico, aunque esto sólo se observó en las primeras 24 h.^{36,37}

Los efectos sobre la respuesta inmunitaria se han estudiado más en la clonidina y en su práctica clínica los autores sólo la utilizan en aquel paciente que pueda recibir anestesia regional por vía peridural. Sus efectos sobre la respuesta inmunitaria son: disminuye TNF- α e IL-6; actúa en R α 2 de macrófagos y células T, aumenta la expresión de citocinas antiinflamatorias IL-10. No afecta la fagocitosis, la quimiotaxis y la formación de superóxidos.

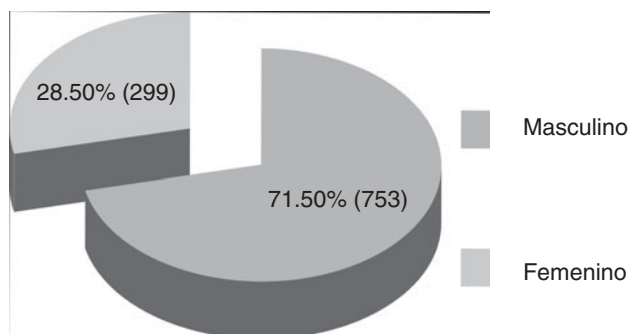


Figura 21-1. Total de pacientes infectados (1 052) distribuidos por sexo.

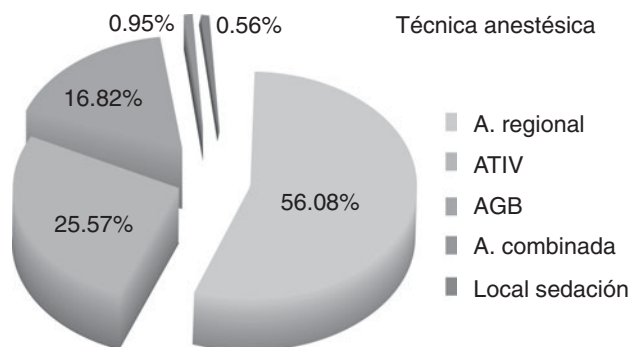


Figura 21-3. Total de pacientes (1 052) distribuidos por técnica anestésica empleada.



Figura 21-4. Paciente masculino de 28 años de edad portador del virus de la inmunodeficiencia humana que cursó con infección de tejidos blandos y enfermedad por remodelantes en glúteos. Sometido a aseo quirúrgico más TAI.

CASUÍSTICA DE TIVA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

En la relación de los pacientes atendidos del 1º de enero de 2009 al 31 de octubre de 2010 en la Unidad de Infec-



Figura 21-5. Paciente masculino de 35 años de edad portador del virus de la inmunodeficiencia humana, con infección en tejidos blandos por enfermedad por inyección de grasa en glúteos.

Cuadro 21-3. Diagnósticos quirúrgicos en paciente infectado

Diagnóstico quirúrgico	Total de pacientes
Sepsis de diferentes orígenes	256
Fístula anal	270
Enfermedad hemorroidal	131
Condilomas	60
Abscesos de diferentes sitios	65
Necrobiosis diabética	43
Infección de tejidos blandos	81
Fracturas	21
Rechazo material osteosíntesis	25
Seudoartrosis	15
Quiste pilonidal	12
Lesiones	5
Insuficiencia vascular	13
Rupturas de tendones	3
<i>Hallux valgus</i>	3
Neoplasias	7
Síndrome compartimental	2
Dehiscencia herida quirúrgica	21
Pólipo anal	2
Escaras múltiples	2
Otros	15
Total	1 052

tología se registró un total de 1 052 pacientes (753 del sexo masculino y 299 del sexo femenino), con edad promedio de 44 ± 4 años.

Los diagnósticos quirúrgicos más frecuentes fueron sepsis abdominal y fístulas anorrectales (fístulas anorrectales en 25.6%, sepsis de diferentes orígenes en 24.3%, enfermedad hemorroidal en 12.4%, infección de tejidos blandos en 7.6% y abscesos en diferentes sitios en 6.1%).

La técnica de anestesia total intravenosa se usó en 25.57% de los casos, la anestesia regional en 56.08% y la anestesia general balanceada en 16.82%.

En general, los pacientes infectados manejados con opioides para analgesia quirúrgica fueron 456 (fentanilo 295, sufentanilo 108, remifentanilo 53); para analgesia posoperatoria con morfina se trató a 557 pacientes. En todos los caso de TIVA el inductor fue el propofol (figuras 21-1 a 21-5, cuadro 21-3).

REFERENCIAS

1. Dellinger PR, Levy MM, Carle JM, Bion J, Parker MM *et al.*: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines

for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36(1):297-301.

2. **Briceno I:** Sepsis: definiciones y aspectos fisiopatológicos. *Medicrit* 2005;2(8):164–178.
3. **Brunkhorst K, Sakr Y, Hagel S, Reinhart K:** Protein C concentrations correlate with organ dysfunction and predict outcome independent of the presence of sepsis. *Anesthesiology* 2007;107:15–23.
4. **O'Brien JM Jr, Ali NA, Aberegg SK, Abraham E:** Sepsis. *Am J Med* 2007;120:113–115.
5. **Carlet J, Cohen J, Calandra T, Opal SM, Masur H et al.:** Sepsis: time to reconsider the concept. *Crit Care Med* 2008;36(3):964–966.
6. **Glen JB, Servin F:** Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *Br J Anaesth* 2009;102(5):626–632.
7. **Sadean MR, Glass PSA:** Pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling in anesthesia, intensive care and pain medicine. *Anesthesiology* 2009;22:463–468.
8. **Kungys G, Kim JB, Jinks SL, Atherley RJ, Antognin JF:** Propofol produces immobility via action in the ventral horn of the spinal cord by a GABAergic mechanism. *Anesth Analg* 2009;108:1531–1537.
9. **Laalou FZ, Egard M, Guillot M, Noll E, Taglang G et al.:** Influence of preoperative cognitive status on propofol requirement to maintain hypnosis in the elderly. *Br J Anaesth* 2010;105(3):343–344.
10. **Dedic A, Adam S, Gommers D, van Bommel J:** Propofol injection pain: is it still an issue? The effect of premedication. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:720–724.
11. **Gao JD, Zhao YJ, Xu CS, Zhao J, Huang YG et al.:** Evaluation of entropy for monitoring the depth of anesthesia compared with bispectral index: a multicenter clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(8):1389–1392.
12. **Wheeler DW, Thompson AJ, Corletto F, Reckless J, Loke JCT et al.:** Anaesthetic impairment of immune function is mediated via GABA_A receptors. *PLoS ONE* 2011;6(2):1–8.
13. **Webster NR, Galley HF:** Immunomodulation in the critically ill. *Br J Anaesth* 2009;103(1):70–81.
14. **Forman SA:** Clinical and molecular pharmacology of etomidate. *Anesthesiology* 2011;114(3):695–701.
15. **Dmello D, Taylor S, O'Brien J, Matuschak GM:** Outcomes of etomidate in severe sepsis and septic shock. *Chest* 2010;138:1327–1330.
16. **Cuthbertson BH et al.:** The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intens Care Med* 2009. Antes de su publicación impresa.
17. **Zausig YA, Busse H, Lunz D, Sinner B, Zink W et al.:** Cardiac effects of induction agents in the septic rat heart. *Crit Care* 2009;13:R144.
18. **Muñoz JH:** Anestesia basada en analgesia. *Rev Mex Anest* 2007;30(1):180–183.
19. **Wilhelm W, Kreuer S:** The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanyl. *Crit Care* 2008;12(3):S5.
20. **Domingues TL, Barretto MC, Vieira V:** The incidence of postoperative respiratory depression in patients undergoing intravenous or epidural analgesia with opioids. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59(4):409–420.
21. **Devlin JW:** Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol and opioids. *Crit Care Clin* 2009;25:551–570.
22. **Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H:** Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11:S133–S153.
23. **González N:** Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12:112–118.
24. **Ruggeri L, Landoni G, Guarracino F, Scolletta S, Bignami E et al.:** Remifentanyl in critically ill cardiac patients. *Ann Cardiac Anaesth* 2011;14(1):6–12.
25. **Gupta S, MacNeil R, Bryson G:** Laryngoscopy in conscious patients with remifentanyl: how useful is an “awake look”? *J Clin Anesth* 2012;24:19–24.
26. **Fotopoulou G, Theocharis S, Vasileiou I, Kouskouni E, Xanthos T:** Management of the airway without the use of neuromuscular blocking agents: the use of remifentanyl. *Fundament Clin Pharmacol* 2012;26:72–85.
27. **Soulard A, Babre F, Bordes M, Meymat Y, Sztark F et al.:** Optimal dose of sufentanil in children for intubation after sevoflurane induction without neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009;102(5):680–685.
28. **Yan Z, Jing-li D, Xin-min W, Jian-yu J, We Lui et al.:** Two-stage analysis of pharmacokinetics of sufentanil administered by target-controlled infusion in Chinese patients. *Chinese Med J* 2009;122(17):1979–1984.
29. **Chung DH, Kim NS, Lee MK, Hee-kyung JO:** The effect and optimal dose of sufentanil in reducing injection pain of microemulsion propofol. *Korean J Anesthesiol* 2011;60(2):83–89.
30. **Viscusi ER, Siccardi M, Damaraju CV, Hewitt DJ, Kershaw P:** The safety and efficacy of fentanyl iontophoretic transdermal system compared with morphine intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain management: an analysis of pooled data from three randomized, active-controlled clinical studies. *Anesth Analg* 2007;105:1428–1436.
31. **Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H:** The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg* 2009;109:1464–1469.
32. **Schaper J, Ahmed R, Holger FP, Schafer M, Habazettl H et al.:** Thoracic epidural anesthesia attenuates endotoxin-induced impairment of gastrointestinal organ perfusion. *Anesthesiology* 2010;113:126–133.
33. **Rocha G:** Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol* 2008;58(3):280–286.
34. **McKay A, Gottschalk A, Ploppa A, Durieux ME, Groves GS:** Systemic lidocaine decreased the perioperative opioid analgesic requirements but failed to reduce discharge time after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2009;109:1805–1808.
35. **Froelich MA, McKeown JL, Worrell MJ, Ness TJ:** Intravenous lidocaine reduces ischemic pain in healthy volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(3):249–254.
36. **Yuen VM, Hui TW, Yuen MK, Irwin MG:** A double-blind crossover assessment of the sedative and analgesic effects of intranasal dexmedetomidine. *Anesth Analg* 2007;105:374–380.
37. **Camarena A et al.:** Seguridad de la dexmedetomidina en infusión de más de 24 horas. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Intens* 2005;19(1):10–14.

Anestesia total intravenosa en cirugía otorrinolaringológica

Jeanneth Cervantes Bastidas

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 40 años la cirugía ambulatoria ha tenido uno de los avances más importantes como parte del sistema de salud, y en este ámbito la anestesia se ha tenido que adaptar a los nuevos requerimientos específicos de cada cirugía.

En los países desarrollados la cirugía ambulatoria constituye entre 50 y 60% del total de las cirugías, y la de otorrinolaringología (ORL) ocupa un sitio muy importante en este grupo.

La especialidad de otorrinolaringología realiza la mayoría de sus procedimientos dentro de este ámbito ambulatorio; por lo tanto, la anestesia en ORL constituye un reto para el anestesiólogo por cuanto se maneja al mismo tiempo la destreza de la vía aérea y lo ambulatorio. Hay un avance marcado en la tecnología quirúrgica que disminuye de esta forma tiempos y complicaciones, y la anestesia tiene que adaptarse y mejorar este requerimiento, con una recuperación precoz y un mínimo de efectos adversos.¹

Últimamente el creciente interés por usar las técnicas intravenosas con respecto a las inhalatorias por la disponibilidad de mejores fármacos intravenosos, para disminuir la toxicidad de los agentes inhalatorios hacia el medio ambiente y la contaminación en quirófano, lleva a buscar nuevas formas anestésicas con estándares de calidad más altos.

La anestesia intravenosa total (TIVA) constituye una alternativa vigente en este tipo de procedimientos quirúrgicos; en este capítulo se profundizará en algunos de sus aspectos más destacados.

INDICACIONES DE CIRUGÍA AMBULATORIA

- Cirugías no muy largas ni sangrantes (de menos de 90 min, de no más de 3 h de duración).
- Posoperatorio poco doloroso (control del dolor de forma segura en el hogar).
- Bajo índice de complicaciones.
- Análisis del paciente y su entorno.
- Comunicación estrecha entre cirujano y anestesiólogo.
- Habilidad y rapidez del cirujano que puede afectar la recuperación y el alta del paciente.
- ASA I, II o III estable.
- No menores de seis meses de vida ni edades avanzadas (relativas).
- Pacientes acompañados (adulto responsable para cuidarlos la primera noche).
- No vivir alejados de centros hospitalarios (no más de 1 h o 100 km).
- Reducir costos.
- Permitir una reincorporación rápida a las actividades diarias.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS Y RELATIVAS PARA CIRUGÍA AMBULATORIA

- Pacientes que no deseen el procedimiento o quieran ser hospitalizados.

- Antecedentes o historia familiar de hipertermia maligna.
- Obesidad mórbida (con problemas cardíacos o respiratorios).
- Paciente drogadicto o alcohólico.
- Niños prematuros.
- Pacientes con infección del tracto respiratorio.
- Enfermedades sistémicas mal controladas.
- Sospecha de dificultad en la intubación traqueal.
- Paciente diabético (hipoglucemia–hiperglucemia).
- Paciente asmático.
- Paciente minusválido mental.
- Paciente que viva solo.

Estas condiciones para cirugía ambulatoria son aplicables a cirugía en ORL por cuanto que la mayoría son ambulatorias. Tomando en cuenta todo esto la selección del paciente estará en concordancia más con su entorno que con los requerimientos anestésicos quirúrgicos. Algo más para considerarse en la cirugía ambulatoria es que disminuye los costos médicos, evita las infecciones nosocomiales y restituye rápidamente al ambiente familiar al paciente para que lo cuiden.¹

EVALUACIÓN PREANESTÉSICA

La evaluación y la consulta preanestésica son de vital importancia, obligatorias y deben realizarse los días anteriores a la cirugía. Debe otorgarse información suficiente del procedimiento tanto quirúrgico como anestésico en forma verbal y escrita. Se dan indicaciones de cuándo y cómo asistir al centro quirúrgico. Debe incluir anamnesis, examen físico, exámenes de laboratorio, complementarios, consentimiento informado firmado por el paciente y explicado a familiares o tutores.

Los exámenes de laboratorio y gabinete son hoy en día un tema de discusión y todavía no hay consenso. En todo caso, según el parecer de la autora, deben incluir hemoglobina y hematocrito de todos los pacientes y pruebas de coagulación si hay riesgo de sangrado; química sanguínea si hay antecedentes de diabetes e hipertensión arterial, y en mayores de 45 años electrocardiograma, radiografía de tórax y química sanguínea, así como prueba de embarazo en mujeres en edad fértil.

Si bien en los últimos años la duración del ayuno ha disminuido hasta 2 h para líquidos claros, es mejor ser prudentes y extenderlo hasta las 6 horas de acuerdo con el paciente (diabetes, embarazo, niños), tomando en

cuenta que muchas veces la cirugía estará en la vía aérea, por lo tanto puede sangrar y ser contraproducente.

El uso o no de la premedicación está todavía en discusión; hay quienes la usan y otros no, sobre todo en la anestesia ambulatoria, ya que su administración podría estar relacionada con despertares y altas tardíos. Asimismo, una correcta evaluación preanestésica con una explicación clara y comprometida del anestesiólogo a cargo podría ser muchas veces el equivalente a un buen tranquilizante.

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS PARA PACIENTES QUIRÚRGICOS EN OTORRINOLARINGOLOGÍA

Para la correcta elección de la técnica anestésica en estos pacientes debe tenerse un conocimiento profundo de anatomía, fisiología y patología de las zonas afectadas. Un preoperatorio integral que tome en cuenta el tipo de cirugía, accesibilidad de la vía aérea, equipos y materiales quirúrgicos que vayan a utilizarse (microscopios, láser, torres de laparoscopia), para su correcta y cómoda ubicación tanto por el anestesiólogo como por el cirujano, con un plano anestésico particular para cada paciente, con hipnosis, analgesia, protección neurovegetativa, relajación, protección adecuada de la vía aérea y zona quirúrgica exangüe.

En la cirugía de ORL muchos de los procedimientos son de corta duración, de menos de 1 h, ambulatorios, en los extremos de la vida, e implican instrumentación en la vía aérea que compite con el anestesiólogo en mantenerla a salvo, y repercute transquirúrgicamente y en el posoperatorio sobre todo en el tiempo de permanencia en la unidad de recuperación. Se tomarán las medidas preventivas en cuanto a manejo del dolor de forma multimodal, náusea, vómito y hemorragia. Según la autora, tanto el cirujano como el anestesiólogo trabajan en la misma área quirúrgica y la vía aérea debe permanecer segura; la comunicación entre ambos especialistas debe ser oportuna, ya que suele haber edema, sangrado y manipulación quirúrgica de tejido. Así se evitarán problemas y accidentes severos con el paciente.

Para la correcta elección de la técnica anestésica se deben analizar todos los factores: edad, sitio y duración de la cirugía, antecedentes patológicos del paciente, tiempo de permanencia en recuperación y costos. La correcta comunicación de los médicos con el paciente determinará la mejor elección de la anestesia, ya que ninguna cirugía está exenta de riesgos. Lo primordial es

mantener la permeabilidad de la vía aérea; por lo tanto, se estudiarán la patología de base y todos los parámetros predictivos de manejo y dificultad en vía aérea, técnicas de intubación, ventilación, monitoreo y criterios de extubación.²

Los procedimientos quirúrgicos que se realizan en ORL con más frecuencia son:

1. Septumplastia y rinoseptoplastia.
2. Adenoidectomía, amigdalectomía.
3. Laringoscopias diagnósticas o intervencionistas (o ambas).
4. Traqueotomías.
5. Extracción de cuerpos extraños: en fosas nasales, oídos, vía aérea.
6. Cirugía rinoendoscópica: senos paranasales, cornetes, rinofaringe, vía aérea.
7. Palatoplastias y uvuloplastias.
8. Otoplastias, timpanoplastias, tubos de ventilación.
9. Colocación de implantes cocleares.
10. Cirugía de peñasco.

POR QUÉ ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA

La autora siempre ha buscado las mejores opciones anestésicas para sus pacientes y cree que la TIVA podría cumplir mejor con estas condiciones debido a las exigencias de la cirugía en ORL, el eficiente manejo de la vía aérea, por ser de preferencia ambulatoria y con recuperación rápida y eficiente.

Se inclina a utilizarla por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, los rápidos inicios de acción, la vida media de distribución y eliminación corta, ventanas terapéuticas amplias y seguras, concentraciones plasmáticas fáciles de titular, el rápido aclaramiento del compartimento central que otorga un comportamiento fácilmente predecible, con poca acumulación de fármaco. No hay que olvidar su gran estabilidad hemodinámica, su emersión precoz, pocos efectos colaterales, fácil administración, eficacia y seguridad.

Los agentes anestésicos intravenosos actuales “casi” reúnen las condiciones de anestésicos ideales, razón por la cual la TIVA es una técnica anestésica ideal y segura para cirugías de ORL y de cualquier otra especialidad.

Este tipo de manejo es ideal en el paciente pediátrico, porque estará menos tiempo separado de sus padres, hay disminución de la náusea y el vómito, se reanuda más tempranamente la hidratación oral y hay menor exposición a infecciones hospitalarias.

MECANISMOS CELULARES DE LOS ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

En la actualidad se sabe que los anestésicos generales actúan entrelazándose a proteínas neuronales, canales iónicos, que responden a neurotransmisores liberados por otras neuronas en la sinapsis neuronal. Los efectos en anestesia se han relacionado con transmisión sináptica inhibitoria. En el sistema nervioso central (SNC) los neurotransmisores inhibitorios más importantes son el GABA (gamma-amino-butírico) y la glicina. El GABA es el más importante inhibidor en el cerebro y se ha visto que los anestésicos prolongan y también intensifican la acción hiperpolarizante del GABA. Esta hiperpolarización se debe a la conductancia del cloro como resultado del aumento del tiempo de apertura de los canales del receptor, seguido de su activación.

El receptor es una proteína especializada con lugar estéreo específico que se une a una molécula de señalización específica que interviene en el comportamiento celular. Las moléculas de señalización son endógenas (neurotransmisores) y exógenas (fármacos).

Los neurotransmisores más frecuentes en las sinapsis son GABA, glutamato y acetilcolina. El GABA es un inhibidor, mientras que el glutamato es un excitador. Ya sintetizado el GABA es introducido en vesículas y está listo para salir de la neurona presináptica. Al llegar el estímulo nervioso GABA es liberado de la neurona presináptica y llega a la neurona postsináptica para ser reconocido por los receptores GABA A y GABA B. El GABA que no interviene es recaptado y degradado.

Los receptores para GABA son los inotrópicos GABA A y los metabotrópicos GABA B y GABA C. Los receptores GABA A de la terminal postsináptica se relacionan con los receptores de las benzodiazepinas. Los GABA B y GABA C no se relacionan. Los receptores GABA A postsinápticos son el principal punto donde actúan los anestésicos intravenosos en los mamíferos, es decir, al activar estos receptores la neurona se hace menos sensible para disparar potenciales de acción, disminuyendo su posibilidad de excitación.

En la figura 22-1 se observan los diferentes sitios de acción de los anestésicos en los receptores GABA en el SNC.²

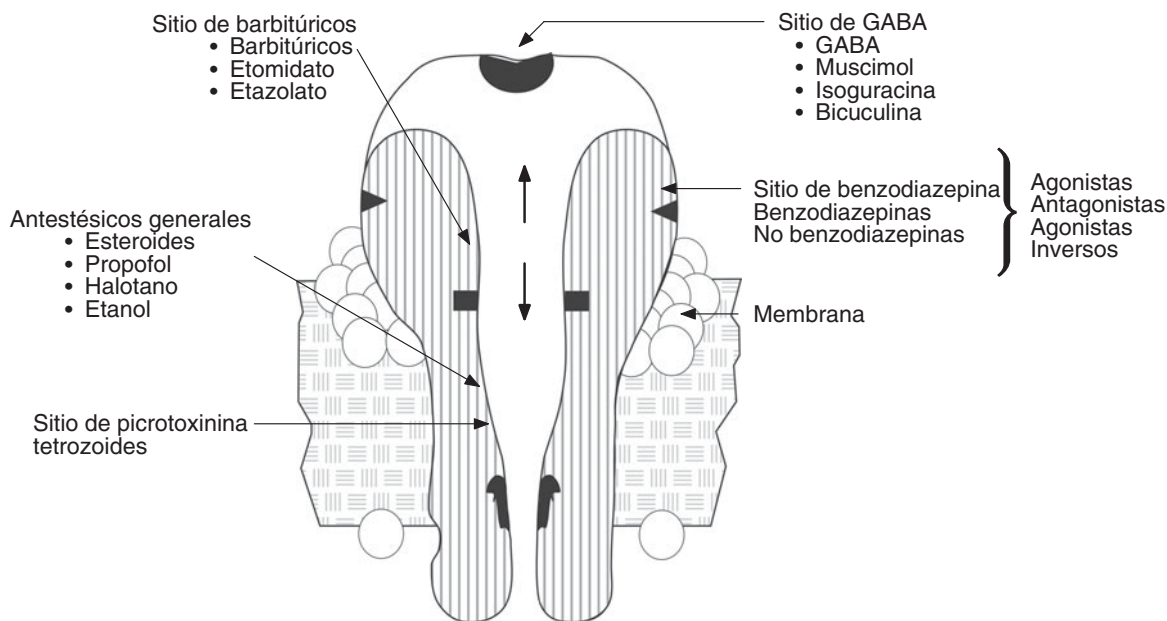


Figura 22–1. Fármacos más usados para anestesia general intravenosa.

En la actualidad se dispone de un arsenal farmacológico amplio, pero hay dos fármacos que tienen las características del hipnótico y el opioide más cercanos a los ideales: el propofol y el remifentanilo.

PROPOFOL

El perfil farmacológico del propofol ha permitido demostrar que es un fármaco que se puede titular para obtener una buena hipnosis en función del procedimiento que se requiera. La infusión continua permite manejar la concentración plasmática estable para mantener el rango terapéutico y la optimización del efecto. Permite ajustar las dosis en función del tiempo y el procedimiento quirúrgico, así como la recuperación rápida y suave, tratando a la vez de minimizar los efectos no deseados que se asocian a los agentes anestésicos intravenosos. Sin embargo, requiere medicamentos coadyuvantes, benzodiazepinas, opioides, relajantes musculares, anestésicos locales, agonistas alfa 2, y con base en la interacción con éstos ofrece una gran variedad de técnicas anestésicas y brinda opciones diferentes de acuerdo con los requerimientos.³

La respuesta a la dosis con el propofol varía de acuerdo con la farmacodinamia y la farmacocinética; las dosis y la titulación con el propofol deben ajustarse a las

necesidades individuales del paciente: edad, peso, patología preexistente, tipo de procedimiento, medicamentos asociados (midazolam, remifentanilo). El propofol tiene efecto inotrópico negativo y produce vasodilatación periférica.

Al parecer ofrece estabilidad hemodinámica, recuperación suave y placentera, disminución por polución del quirófano; sin embargo, se debe tener cuidado con el análisis costo–beneficio asociado a la inducción y el mantenimiento de la anestesia con propofol cuando esté justificada.

Tomando en cuenta que no es un agente analgésico, para anestesia su uso debe asociarse con un opioide y un relajante muscular. La concentración terapéutica del propofol depende del estímulo quirúrgico. Los rangos de infusión son:

- 75 a 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (TIVA o AGB).
- 25 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (sedación).

Las concentraciones objetivo plasmáticas varían entre 3 y 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Tiene un inicio rápido de acción y condiciones estables para cirugía, asegurando una pronta recuperación y reflejos protectores, así como en las funciones cognitivas y motoras. Esta predictibilidad en la recuperación es de lo que se especula cuando se habla de relación costo–beneficio al usar esta técnica.

Todo esto está basado en la titulación del agente anestésico y el empleo de los signos clínicos (patrones hemodinámicos y respiratorios) que se usan habitualmen-

te como guía del mantenimiento anestésico. Pero en la actualidad el monitoreo con índice bispectral (BIS), índice del estado del paciente, *narcotrend* y entropía, detecta modificaciones electroencefalográficas en la actividad cerebral cuando se asocian agentes hipnóticos, en contraste con los potenciales evocados auditivos (PEA), que dependen de la respuesta a la estimulación auditiva en tiempo y en intensidad. Al administrar agentes hipnóticos, han facilitado y mejorado la tasa de administración de fármacos, así como la creación de programas computarizados de infusión de agentes anestésicos, basados en los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de los agentes intravenosos.

El empleo de los sistemas computarizados de infusión para el mantenimiento de la anestesia, con una concentración plasmática objetivo o blanco, derivado de parámetros farmacocinéticos poblacionales, da buenos niveles de sedación y mantenimiento en procedimientos diversos en más de 88% de los casos. En la literatura hay muchos estudios que abalzan esta técnica en vez de bolos, infusiones por gravedad o bombas manuales.

El empleo de infusiones computarizadas es una técnica utilizada en todo el mundo y trata de compararlo con un vaporizador intravenoso. Estos sistemas de administración de fármacos quieren ser más exactos, confiables y predecibles, disminuyendo las dosis ineficaces o sobredosis de los medios manuales. Sin embargo, las dosis requeridas durante el transquirúrgico deben adaptarse a las variables farmacodinámicas y farmacocinéticas de cada paciente y a la magnitud del estímulo quirúrgico, siendo imposible estandarizar esta técnica.

El propofol tiene un efecto sinérgico con barbitúricos y benzodiazepinas. La combinación propofol–midazolam reduce la dosis del primero pero puede retrasar la recuperación. La combinación propofol–ketamina no influye en el flujo sanguíneo cerebral ni en la respuesta del mismo al CO₂.³ Los opioides se usan como coadyuvantes al reducir la dosis del inductor, suprimir la respuesta a la laringoscopia, la intubación endotraqueal y el mantenimiento anestésico. Tienen efecto supraaditivo, pero la interacción puede adecuarse según las necesidades transquirúrgicas.

El propofol tiene el mejor perfil farmacocinético de los agentes intravenosos para mantenimiento por su rápido aclaramiento plasmático (30 mL/kg/min), ya que esta diferencia hace que los demás puedan acumularse durante infusiones prolongadas. Al combinarse con remifentanilo mejora el componente hipnótico en anestesia total intravenosa.

Últimamente se ha mencionado que el propofol tendría ciertas propiedades analgésicas en el ámbito clínico, mejorando la analgesia en el posoperatorio. Parece

ser que el propofol inhibiría la fosforilación de las subunidades NR1 de los receptores NMDA de las neuronas corticales de las ratas, en las neuronas del hipocampo y en las neuronas encargadas de la nocicepción en el núcleo parafascicular del tálamo.⁴

REMIFENTANILO

El remifentanilo es un opioide de acción ultrarrápida metabolizado por esterases plasmáticas; tiene un perfil farmacocinético único entre el resto de los opioides utilizados en la práctica anestesiológica. La rápida desaparición de los efectos del remifentanilo y su breve semivida sensible al contexto lo convierten en un fármaco adecuado para ser utilizado en cualquier situación y en cualquier tipo de pacientes.⁵ Puede usarse con seguridad en pacientes con insuficiencia renal y hepática. De los 0 a los 18 años de edad no existen grandes diferencias farmacocinéticas con respecto a los adultos. En los pacientes ancianos hay que disminuir la dosis y en los obesos hay que hacer la corrección adecuada a su peso ideal. La planificación de la analgesia posoperatoria hay que hacerla de forma multimodal y transanestésica, ya que los efectos del remifentanilo desaparecen rápidamente una vez retirada su infusión.

No puede obtenerse la misma profundidad anestésica en todos los pacientes, ya que hay que tomar en cuenta muchas variables, como edad, sexo, patologías concomitantes y tratamientos. La morbilidad de las sobredosis o subdosis hace importante el monitoreo de la profundidad anestésica, ya que debe mantenerse a los fármacos en sus ventanas terapéuticas. La vigilancia clínica es indispensable pero imperfecta. La vigilancia farmacológica es estadística y se basa en la probabilidad de los efectos clínicos. La vigilancia neurofisiológica trata de medir los efectos en el SNC y puede ser un monitor que ayude en la anestesia. Entre ellos están el análisis bispectral, el análisis espectral, la entropía, el análisis fractal y PEA. La medición de la profundidad anestésica es la evaluación de algunos efectos clínicos farmacológicos (como hipnosis, arreflexia, analgesia) que corresponden a dianas moleculares anatómicamente identificables.⁵ Está demostrado que la combinación de remifentanilo y propofol produce mejor analgesia posoperatoria que otras combinaciones.

Se recomienda una infusión controlada por computadora (TCI) a sitio efecto con una diana que va desde 2–4–6–8 ng/mL, dependiendo del estímulo y del momento quirúrgico y anestésico.

VENTAJAS DE LA INFUSIÓN CONTROLADA POR COMPUTADORA EN CIRUGÍA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

Con esta técnica se elimina la necesidad de realizar cálculos matemáticos durante la anestesia y así la atención del anesthesiólogo se enfoca en la vigilancia y el monitoreo del paciente.

En las bombas de infusión inteligentes se visualiza todo el tiempo el nivel calculado de propofol y remifentanilo sitio efecto o sitio plasma. Muestra el decaimiento plasmático de propofol y remifentanilo una vez suspendida la infusión, otorgando un tiempo aproximado de despertar para uno y otro fármaco.

Compensa la infusión automáticamente en el caso de eventuales interrupciones para mantener las concentraciones plasmáticas. De esta forma se facilita la estabilidad de la anestesia, siendo ésta de delicada inducción, mantenimiento y despertar, algo que debe tomarse mucho en cuenta en cirugías donde esté involucrada la vía aérea. Facilita también la profundidad anestésica y este monitoreo es más efectivo si se realiza con BIS o PEA.⁷

Se ha visto que el uso de opioides en el manejo posoperatorio de dolor es menor en los pacientes en quienes se usa TIVA. Se han hecho estudios donde el tiempo de recuperación de la ventilación espontánea es menor en pacientes en quienes se usa anestesia endovenosa en vez de anestesia inhalatoria.

El paciente pediátrico es una consideración especial con esta técnica, ya que permanece menos tiempo separado de sus familiares, tiene menos predisposición a infecciones porque permanece menos tiempo en el ambiente hospitalario, y hay un menor tiempo de ayuno, ya que los niños fácilmente pueden iniciar su ingesta oral sin los efectos indeseables de náusea y vómito propios de las técnicas inhalatorias.

Es muy importante identificar cualquier alteración anatómica, infecciosa o traumática en la vía aérea del paciente previo a la cirugía, ya que de su correcta identificación dependerá el manejo más adecuado para su anestesia. La permeabilidad de la vía aérea es prioritaria tanto en cirugías de otorrinolaringología como en cualquier otra, sobre todo en aquellas que tienen distorsión de la misma.

Tomar en cuenta todos estos aspectos llevará a la elección de la mejor técnica anestésica y quirúrgica.

Debe prestarse una especial atención al tiempo de la extubación, ya que es muy probable que, si la cirugía fue en vía aérea, exista edema y sangrado, por lo cual siempre se debe administrar corticoides y antiinflamatorios

en el transanestésico temprano. Con TIVA se proporciona una técnica anestésica con menor sangrado en el campo operatorio,⁶ mejor estabilidad hemodinámica y menor incidencia de náusea y vómito (entre 14 y 25% menos).

Pero en donde realmente la anestesia total intravenosa no tiene competencia es en la calidad del despertar; sobre todo en los niños después de adenoidectomía y amigdalectomía, hay menor agitación psicomotora con esta técnica vs. la inhalatoria (9 a 46% menos).⁸

El manejo de la vía aérea incluye una adecuada valoración preoperatoria, compartir la vía aérea durante la intervención (anesthesiólogo y cirujano), y el manejo posoperatorio hace que la intervención anestésica sea altamente especializada.⁹

Algunos procedimientos sobre la vía aérea necesitan ser realizados con el paciente despierto, lo que aumenta la dificultad, ya que es necesario encontrar un punto exacto entre el confort del paciente y la seguridad para realizar la técnica anestésica. El uso de TCI puede ser una respuesta efectiva en este escenario.¹⁰

La TCI es una técnica de administración de fármacos intravenosos basada en una modelación farmacocinética y farmacodinámica en tiempo real. Su objetivo es mantener los niveles terapéuticos de los fármacos con un estrecho margen de seguridad. Su factor limitante es la gran variabilidad interindividual de la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos. Existe una relación matemática entre la dosis administrada de un fármaco y las concentraciones plasmáticas observadas; esta relación permite la construcción de modelos farmacológicos (PK/PD) que puedan ser usados para guiar el cálculo de la dosificación de un fármaco determinado.^{11,12}

TIPS EN OTORRINOLARINGOLOGÍA

Preparar, conocer y entrevistarse con el paciente previo a la cirugía: a veces estos detalles aparentemente sin importancia ofrecen muchos datos de su patología y ayudarán en la correcta planeación de la anestesia. La autora es una ferviente creyente de que, aunque el volumen de cirugías sea alto y el tiempo de que se disponga sea breve, el contacto social con el paciente y su familia es uno de los aspectos más importantes de la profesión de anesthesiólogos, para conocer e involucrar a todo el mundo en la comprensión de la especialidad.

La preparación de la bomba de TCI lleva su tiempo, por eso es aconsejable tenerla lista con antelación, con

sus jeringuillas, extensiones venosas, llaves de tres vías, así como con los datos del paciente que se requieren para activar y poner en funcionamiento la bomba inteligente.

Con fines prácticos y para evitar equivocaciones es aconsejable usar siempre las mismas concentraciones de los fármacos y localizar las jeringas siempre de la misma forma en los módulos de la bomba. Para cirugía ambulatoria en pacientes quirúrgicos de otorrinolaringología es preferible que éstos sean ASA I y ASA II.

La anestesia total intravenosa en niños tiene consideraciones especiales que deben ser tomadas en cuenta, ya que en la actualidad las bombas de que se dispone no vienen con programas en donde están incluidos los pacientes pediátricos.

En este tipo de cirugías la vía aérea y la vía venosa

pueden estar a distancia del anestesiólogo, por eso deben estar bien aseguradas y localizadas antes de la colocación de los campos quirúrgicos, para evitar desconexiones y accidentes.

No hay que olvidar que suele haber un importante edema de vía aérea y dolor, por lo que la administración de corticoides y antiinflamatorios es obligatoria.

La vía venosa debe cuidarse con todas las normas de asepsia y antisepsia para evitar inflamaciones e infecciones; incluso puede haber contaminación sistémica si no se manipula de manera correcta. Hay que evitar equivocarse en la administración de los fármacos rotulando y fijándose siempre en los medicamentos. Se deben asegurar correctamente las uniones de las extensiones y llaves de tres vías o antirreflujos, ya que su desconexión ocasiona despertares y recuerdos transquirúrgicos.

REFERENCIAS

1. **Martínez Segura RT:** Anestesia ambulatoria en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. *Rev Mex Anesthesiol* 2008;31(Supl 1):S224–S230.
2. **Amelio Carrillo G:** Anestesia endovenosa en el servicio de cirugía ambulatoria. *Rev Mex Anesthesiol* 2006;29(Supl 1):S100–S105.
3. **Muñoz Cuevas JH, de la Cruz Paz MA, Olivero Vásquez YI:** Propofol ayer y hoy. *Rev Mex Anesthesiol* 2005;28(3):145–158.
4. **Argyro F:** El propofol tiene propiedades analgésicas ¿rompiendo mitos? *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(7):481–482.
5. **Dulanto ZD, Renedo FA, Herrero PB:** Combinación remifentanyl–hipnóticos y su interacción con la profundidad anestésica. *Rev Mex Anesthesiol* 2006;29(Supl 1):S27–S29.
6. **Okuyucu S et al.:** El efecto de agentes anestésicos sobre el sangrado perioperatorio en tonsilectomía usando propofol versus desflurano. *Otorinolaringol Head Neck Surg* 2008;138:158–161.
7. **Muñoz Cuevas JH:** TIVA: Papel en la anestesia moderna. *Rev Mex Anesthesiol* 2006;29(Supl 1):S141–S147.
8. **Albuquerque M, Auler Junior JOC et al.:** *Anestesia venosa total em otorrinolaringologia, Projeto Diretrizes.* Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2009.
9. **Arango García E, Hernández V, Mino de Mejía C, Reffan F:** Manejo perioperatorio del paciente para resección de la tráquea. *Acta Otorinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2002;30(4).
10. **Marzel Baro JM:** TCI de remifentanilo vs. propofol para intubación con fibrobroncoscopio. *Rev Electron Anestesia R* 2009;1(4):16.
11. **Águila C:** Anestesia total intravenosa basada en propofol–remifentanyl para neurocirugía en adultos. *Rev Chilena Anest* 2008;37:100–112.
12. **Sepúlveda P:** *Conceptos farmacocinéticos en TIVA.* 2000, www.tivamerica.com.

Anestesia intravenosa fuera del quirófano

José María Pastor

INTRODUCCIÓN

Cuando se habla de la anestesia fuera del quirófano existe cierta tendencia a equipararla con la anestesia ambulatoria, y ésta es la primera diferencia que debe señalarse.

La anestesia fuera del pabellón o quirófano central comparte varios aspectos de la anestesia ambulatoria, pero no son sinónimos.

La anestesia ambulatoria se desarrolla en un centro creado *ex professo* para tal fin con características propias, desde el espacio edilicio hasta la logística empleada posquirugía. Tiene indicaciones propias de admisión, selección de pacientes, tipos de cirugías, salas de recuperación y criterios de alta.

¿Cuál es la diferencia?

Que los lugares donde los especialistas realizan estas prácticas están lejos del pabellón central, extraños a su ámbito, mal iluminados, con personal con escasas habilidades para ayudarles y con pobre equipamiento.

En las instituciones hospitalarias tanto públicas como privadas los estudios digestivos, de diagnóstico por imágenes y la sedación en la unidad de terapia intensiva (UTI) se realizan en el mismo centro; el resto están alejados de la institución y se cuenta con un servicio de ambulancia por si acaso es necesario un traslado de emergencia por complicaciones en el método o porque se necesite la devolución del paciente al servicio correspondiente.

¿Qué debería compartirse?

Las medidas de seguridad y de calidad de atención, técnicas menos invasivas como la utilización de máscaras laríngeas, la administración de fármacos con predictibilidad farmacocinética y farmacodinámica, con una vida media corta sensible al contexto, y otros fármacos con efecto evanescente, como el remifentanilo. También deberían compartirse los avances logrados en la analgesia multimodal para el control del dolor y para prevenir náuseas y vómitos.

¿Cuáles son las prácticas que con mayor frecuencia se realizan fuera del quirófano?

Desde hace algunos años se llama a los anestesiólogos para la sedación y la anestesia en estudios gastroenterológicos, en centros de diagnósticos por imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) (sobre todo para la atención a los pacientes pediátricos), analgesedación en la unidad de terapia intensiva, litotricia extracorpórea y sedación profunda en consultorios odontológicos.

Otras prácticas no se realizan en ese medio, como la embolización de las arterias uterinas, la fertilización *in vitro* y algunas más, para las cuales el autor de este capítulo sugiere distintas actualizaciones en la bibliografía recomendada.

Podría resumirse que la práctica del anestesiólogo va a permitir la realización de métodos diagnósticos complejos (digestivos TAC–RMN) y métodos quirúrgicos menos invasivos.

SEDACIÓN EN ENDOSCOPIAS DIGESTIVAS

La primera pregunta es: ¿por qué aumentó la demanda anestésica en estas prácticas? La respuesta es: porque en los últimos años se ha cambiado del paradigma de riesgo al paradigma de seguridad. Hoy la anestesiología permite brindar altos estándares de seguridad y confort para el paciente, lo que se manifiesta en la eficacia tanto en estudios diagnósticos como terapéuticos y que infiere una disminución en los costos por un mejor rendimiento.

En todas las prácticas ya enumeradas se empieza con los estudios diagnósticos gastroenterológicos, porque la mayoría de ellos se realizaban bajo distintas formas de sedación con anestésicos inhalatorios o endovenosos (o con ambos). De estos últimos un porcentaje significativo es con inyección única de propofol o repetición de dosis, con distintos resultados.

Este aumento de la demanda se ve reflejado en los más de 30 millones de procedimientos endoscópicos que se efectúan cada año en EUA; de ellos un porcentaje importante (99%) son con propofol en administración en bolos y en más de 95% la sedación la realiza la enfermera o el endoscopista.¹ En México la realizan por ley los anesthesiólogos, quienes conocen no sólo los requerimientos del operador, sino también las expectativas del paciente y de la institución:

1. El operador necesita que el estudio se inicie de inmediato, que sea mínimamente invasivo, que el paciente no se mueva, que se despierte rápidamente y que entienda las indicaciones.
2. El paciente no quiere sentir ni recordar nada, quiere un despertar lúcido sin dolor y volver pronto a su actividad. Para ello el anesthesiólogo debe entender los requerimientos fisiológicos: que el paciente tenga hipnosis, amnesia y el bloqueo de reflejos somáticos como deglución, náuseas, vómitos, espasmos laríngeos y arcadas.
3. Y también hay que cumplir con las expectativas de la institución: una buena relación costo–beneficio.

Estas consideraciones son lo que mejora la calidad de los estudios y el recambio de pacientes con sedación.²

Sin embargo, estas prácticas no están exentas de riesgo.³ Wehrmann y Riphauß muestran que la mortalidad relacionada con la sedación en endoscopias digestivas para procedimientos diagnósticos y terapéuticos es de 0.03%. Evaluaron 9 547 procedimientos endoscópicos

en seis años y documentaron 135 eventos adversos (1.4%); 9 pacientes (0.09%) requirieron intubación oro-traqueal y 28 pacientes (0.3%) internación en UTI.

Teniendo presentes este tipo de complicaciones hay que preguntarse cuáles son los elementos clave para manejar el riesgo. Para ello es necesario pensar en cada uno de los participantes que integran este escenario: el paciente, el endoscopista, el anesthesiólogo, la enfermera y el equipamiento en el espacio donde se desarrolla el estudio.

1. Con respecto al paciente, hay que identificar a los de riesgo, que son los obesos mórbidos, los que están en las edades extremas de la vida o con enfermedades cardíacas severas subyacentes, con apnea del sueño y las embarazadas. En el examen físico se presta especial atención a las anomalías de cualquier sistema orgánico mayor, la experiencia previa de sedación y cirugía, las medicaciones concomitantes, la historia de reacciones alérgicas, así como su historia de tabaco, alcohol y abuso de drogas. Se debe poner énfasis en el examen de la vía aérea, de cabeza y cuello, determinar si hay enfermedades de la columna cervical o trauma, desviación traqueal o masas en el cuello, medir la apertura bucal y observar la dentición.
2. El endoscopista va a depender de sus habilidades y del cumplimiento de las normas de procedimientos.
3. La enfermera debe entender la farmacología de los fármacos, los efectos adversos comunes colaterales y las reacciones adversas, y saber cómo monitorear, detectar y tratar las reacciones adversas o las complicaciones relacionadas con los fármacos y el procedimiento.
4. ¿Qué equipos y monitoreo se requiere? Que se cumplan las normas mínimas de equipamiento para quirófanos. Fijos en el lugar: fuente de O₂, aspiración, distintos dispositivos de vía aérea, sistemas lineales (bolsa y máscara), fármacos y agentes reversores de los fármacos administrados. De disponibilidad inmediata: desfibrilador, fármacos ACLS y personal adecuadamente entrenado para proveer ACLS.

¿Qué fármacos se utilizan para la sedación?

En investigaciones aleatorizadas controladas de sedación en estudios endoscópicos de rutina el propofol es el fármaco sedante de elección usado tanto por los médi-

cos como por los no anestesiólogos. Esta sedación provee un alto nivel de satisfacción tanto para el médico como el paciente y un bajo riesgo de efectos adversos.⁴

La experiencia mundial demuestra que el fármaco de elección para este tipo de procedimientos sigue siendo el propofol, por el bajo riesgo de complicaciones pulmonares.

De 646 080 procedimientos endoscópicos (223 656 de los cuales fueron publicados en 28 artículos y 422 424 fueron de 28 centros en 10 países), la ventilación transitoria con máscara fue de 1% durante el procedimiento y debió intubarse a 11 pacientes. Las muertes fueron de 1/160 000, que es mucho menor que con el uso de benzodiazepinas y opioides, que ha ocurrido en 11/1 000 000.⁵

Se ha demostrado que la asociación de propofol (1 500 ng/mL) y remifentanilo (1 ng/mL) en dosis bajas para sedación produce depresión respiratoria, como lo publican en su serie Nieuwenhuijnd y col.⁶

Para disminuir la presencia de eventos de hipoxemia severa y apnea, sobre todo en estudios endoscópicos como la colangiopancreatografía retrógrada (CPRE), Qadeer sugiere el monitoreo capnográfico.⁷

Hace una década Kazama⁸ publicaba las distintas concentraciones plasmáticas 50 CP50 a distintas edades para la disminución de la respuesta verbal y de los reflejos somáticos, al igual que las distintas concentraciones *target* Ce para alcanzar estos grados de sedación, recordando que, si bien los gerontes tienen una diana menor, eso no significa que no presenten molestias al realizarse el estudio. Hay una tendencia de parte de los endoscopistas a pensar que el paciente añoso no sufre molestias, siendo que las sufre igual que el paciente joven.

¿Qué es lo que hago en mi práctica diaria?

Previo a la inyección de propofol administro 1 mg/kg de lidocaína que permanece en la vena durante 30 seg (se deja la banda de goma en el brazo como si se hiciera una anestesia de Bier) para evitar el dolor por la inyección de propofol, y luego comienzo una infusión de 50 ug/kg/min de lidocaína; al mismo tiempo voy aumentando la diana de propofol en Ce que comienzo con 1.2 ug/mL, y aumento lentamente hasta que se me permita la realización del estudio.⁹ Con esta técnica que utilizo para estudios diagnósticos y terapéuticos digestivos he comprobado, del análisis estadístico, un consumo menor de propofol para los estudios simples y un tiempo de despertar menor tanto para estudios simples como dobles.

SEDACIÓN EN CONSULTORIO ODONTOLÓGICO

La cirugía oral se realiza de forma rutinaria en el consultorio odontológico con anestesia local; a pesar de ello, algunos pacientes necesitan la presencia del anestesiólogo por su patología específica (terceros molares retenidos, quistes mandibulares) o por su odontofobia.

1. En el consultorio odontológico se han observado complicaciones derivadas de la misma práctica,¹⁰ como lesión del nervio lingual en la extracción del tercer molar retenido o emergencias médicas como las descritas por Atherton.¹¹ Estas últimas se evitan respetando las Normas de Vigilancia Transoperatorias 2000 y las Normas de Equipamiento Mínimo para Quirófanos y Salas de Parto de la FAAAAAR,¹² así como también las guías para el cuidado del paciente pediátrico durante y después de la sedación para procedimientos diagnósticos y terapéuticos.¹³
2. Hay que conocer al paciente. En la visita previa al consultorio de anestesiología se define primero si es candidato para este tipo de práctica. Luego de firmar el consentimiento informado se le entrega, junto a la ficha de anestesia, las indicaciones sobre el ayuno (cuadro 23–1) y las medicaciones que debe continuar o suspender. Esto se realiza con todos los pacientes y para todas las sedaciones, excepto en una emergencia, donde el anestesiólogo evalúa rápidamente al paciente antes de iniciar la sedación o la anestesia.
3. Un problema sería qué hacer con el paciente, boca arriba en el sillón dental, que cuando se duerme se le va la lengua para atrás y le obstruye la vía aérea. Reconociendo que la primera causa de muerte es la hipoxia por falta de control de la vía aérea, éste es el primer objetivo. Para ello se puede utilizar un sistema protector de la vía aérea¹⁴ o se envuelve la punta de la lengua con una gasa, se toma con una pinza a la que se le ha colocado un peso, se dirige hacia afuera y a un costado y se va rotando cada 20 min. De esta forma va estar despejada la vía aérea

Cuadro 23–1. Pautas de ayuno para la sedación

	Sólidos y leche	Líquidos claros
< 6 meses	6 h (leche materna 3 a 4 h)	2 h
> 6 meses	6 a 8 h	2 a 3 h

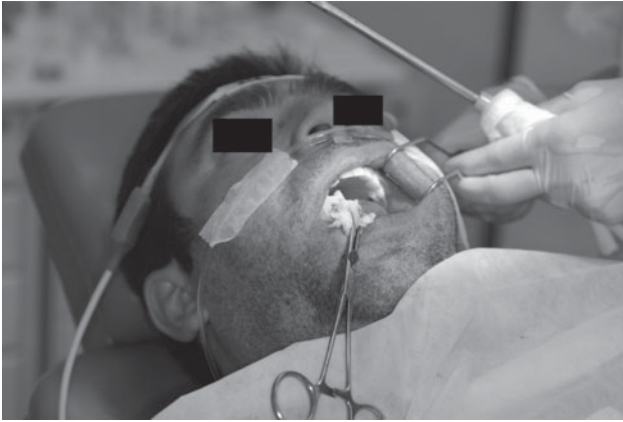


Figura 23-1. Vía aérea despejada.

(figura 23-1). Si a pesar de esta maniobra y la extensión del cuello se presenta hipoxemia se debe disminuir la diana de propofol y aumentar el *drive* respiratorio con la inyección de aminofilina.¹⁵

4. Otra dificultad es que el odontólogo lava con frecuencia y este líquido y los detritos se van para atrás a la faringe posterior, y se puede aspirar dentro de la vía aérea y causar laringoespasmos.

Para evitar este evento se coloca un dique de goma (figura 23-2) o se despliega una gasa (figura 23-3) en la parte posterior de la cavidad oral, entre la base de la lengua y la faringe posterior, para detener la sangre, el agua de lavado y alguna pieza dentaria. Esta gasa también se cambia con frecuencia dependiendo de la intensidad del lavado. Pero antes de estas maniobras hay que sedar en forma profunda al paciente. No tiene que toser ni que tener reflejo. A continuación el odontólogo realiza la analgesia troncular, maniobra dolorosa, y el anestesió-

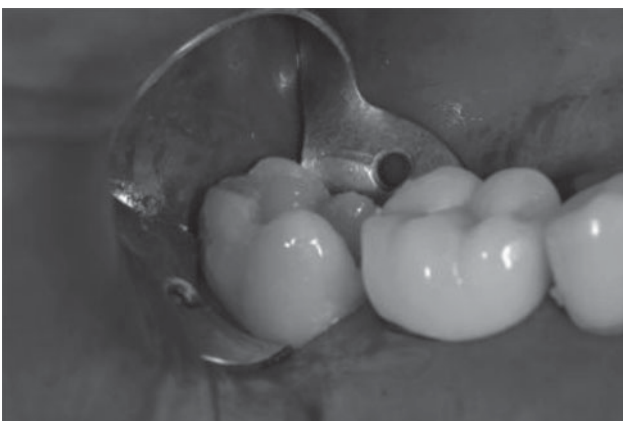


Figura 23-2. Dique de goma.



Figura 23-3. Gasa desplegada en la base de la lengua.

logo tiene que profundizar la sedación con propofol. Si el operador realiza una muy buena analgesia troncular se sabe que tiene cubierta la analgesia y sólo se tiene que sedar al paciente. En este escenario la administración continua de propofol con Base Primea es muy fácil de realizar.

La instalación de la vía venosa antes del procedimiento permite desde el inicio la cobertura antibiótica y preparar la analgesia multimodal, que se completa con AINE y corticoides, y la analgesia troncular con anestésicos locales. El monitoreo básico incluye ECG continuo al igual que saturimetría de O₂ y PNIV cada 5 min. Se aumenta la FIO₂ con una naricela con un flujo de O₂ de 3 L/min. Terminado el procedimiento, con el paciente recuperado y con hielo sobre el maxilar afectado, se controlan sus signos vitales hasta su recuperación y alta de la institución.

ANALGOSEDACIÓN EN UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

La analgesia y la sedación intravenosa en UTI están relacionadas en el medio mexicano con:

1. Pacientes ventilados.
2. Analgesia de posoperatorios o pacientes de trauma.

El objetivo de la analgesia y la sedación en los pacientes críticos es reducir el consumo de oxígeno que se obtiene al sincronizar la ventilación mecánica, además de evitar el uso de los bloqueadores neuromusculares, ajustar el ciclo de sueño y vigilia, evitar extubaciones espontáneas y un destete programado utilizando distintas modalidades ventilatorias.

La analgesia para procedimientos dolorosos (como cambios de posición, curaciones, kinesioterapia, colocación de accesos venosos y aspiración de TET) se debe realizar antes del procedimiento. Estas condiciones se pueden resolver con bolos de opioides, fentanilo 1 µg/kg o lidocaína intravenosa 1 a 2 mg/kg, esperando su efecto pico antes de realizar el procedimiento doloroso.

Los pacientes de trauma o con cirugía de alto impacto doloroso necesitan tratamiento con PCA intravenoso con morfina, PCA con AL más opioides por catéteres epidurales. Los fármacos sedantes más comúnmente usados en pacientes críticos y ventilados en UTI son el midazolam o el propofol y su combinación con un opiáceo, fentanilo, morfina o remifentanilo.¹⁶ El uso prolongado del fentanilo lleva a efectos impredecibles debido a su redistribución y acumulación en los tejidos.

Estos fármacos deben administrarse con objetivos diana farmacocinéticos o farmacodinámicos, y se sugiere la resolución con bombas que incluyan programas y distintos modelos farmacocinéticos. Para ello se utiliza propofol, propofol y remifentanilo o dexmedetomidina,¹⁷ y la sedación se evalúa con los signos clínicos y de acuerdo con la escala de sedación de Ramsay (cuadro 23–2) o por las alteraciones de las ondas espontáneas del EEG, como el monitoreo de la profundidad hipnótica con BIS.

La analgesia con remifentanilo, con una vida media contexto sensible muy corta de 3 a 4 min, permite un cese de la analgesia mucho más rápido que con morfina o fentanilo. La valoración de la analgesia se puede realizar aplicando distintas escalas, de las cuales la más usada es el VAS.

Distintos autores^{18,19} compararon la duración de la ventilación mecánica, el tiempo de intubación traqueal y la eficacia y seguridad de la combinación remifentanilo–propofol en relación al tratamiento convencional para sedación y analgesia. Mostraron que los pacientes adultos que recibieron esta combinación propofol–remifentanilo tuvieron un tiempo de intubación tres veces menor y tres veces más posibilidades de ser extubados

y dados de alta de la UTI durante los primeros tres días vs. la sedación convencional midazolam–fentanilo.

El futuro permitirá sedar a los pacientes por circuito cerrado (*closed loop*) con base en TCI y monitoreo hipnótico analgésico.

SEDACIÓN EN LITOTRICIA EXTRACORPÓREA

Al inicio de este tratamiento se han utilizado diferentes técnicas anestésicas para pacientes con litiasis en el sistema urinario y bajo tratamiento con litotricia extracorpórea (LEC). Al principio se usaron bloqueos centrales epidurales o subaracnoideos, pero estas técnicas prolongaban tanto el periodo de recuperación como el alta hospitalaria. El advenimiento del propofol y en combinación con los opiáceos fentanilo o sufentanilo permitió mantener un grado de sedación y analgesia satisfactorio para este procedimiento.

Estudios previos^{20,21} permitieron el uso de remifentanilo para LEC para brindar analgesia manteniendo la ventilación espontánea con y sin fármacos hipnóticos.

Después de algunos años de experiencia utilizando propofol y remifentanilo en modalidad TCI con Base Primea Orchestra el autor dejó de utilizar las inyecciones en bolo de opiáceos y las infusiones manuales de propofol para la sedación en LEC. En la actualidad se comienza con remifentanilo a *target* sitio efecto de 3 ng/mL, con ventilación espontánea, y se mantiene la sedación con propofol que se inició con una concentración Ce de 0.9 µg/mL, y se va aumentando hasta mantener al paciente en un nivel de sedación con Ramsay 3 y con analgesia para permitir el estudio. La titulación se lleva a cabo tras cinco golpes y EVA < 3. Si la analgesia es inadecuada el remifentanilo en TCI se aumenta 0.5 ng/mL hasta lograr el nivel deseado de analgesia.

Esta técnica de propofol y remifentanilo en modalidad TCI Ce es apropiada para LEC, manteniendo la ventilación espontánea sin depresión respiratoria y sin necesidad de usar fármacos antieméticos de rescate. La analgesia posoperatoria se consigue con AINE.

En el cuadro 23–3 se especifican las recomendaciones de la ASA en los distintos niveles de sedación.

SEDACIÓN EN RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

Como en casi todos los centros de diagnóstico por imá-

Cuadro 23–2. Escala de sedación de Ramsay

Niveles de sedación	
Nivel 1	Paciente agitado, ansioso o inquieto
Nivel 2	Paciente cooperador, orientado y tranquilo
Nivel 3	Dormido con respuesta a órdenes
Nivel 4	Dormido con breves respuestas a luz y sonido
Nivel 5	Dormido con respuesta sólo al dolor
Nivel 6	No tiene respuestas

Cuadro 23–3. Las regulaciones de la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization* contienen recomendaciones realizadas por la ASA

	Mínima sedación/ ansiólisis	Moderada sedación/anal- gesia	Sedación profunda	Anestesia general
Respuestas	Respuesta normal al estímulo verbal	Respuesta apropiada a la estimulación verbal o táctil	Respuesta apropiada a la estimulación repetida o dolorosa	No responde incluso ante la estimulación dolorosa
Vía aérea	No afectada	No requiere intervención	Puede requerir alguna intervención	Frecuentemente requiere alguna intervención
Ventilación espontánea	No afectada	Adecuada	Puede ser inadecuada	Frecuentemente resulta inadecuada
Función cardiovascular	No afectada	Usualmente se mantiene normal	Usualmente se mantiene normal	Puede estar alterada

genes, en estos ámbitos de estudio se siente uno aislado, con pobre iluminación y limitado acceso al paciente una vez que comienza el estudio, sobre todo en RMN, donde el borne cilíndrico del magneto rodea al paciente.

¿Cuáles son las preguntas que se hace el anestesiólogo antes de entrar al resonador?

¿Está todo checado? Esto se refiere a si el paciente hizo su visita al consultorio de anestesia, si firmó el consentimiento informado, si cumplió con las pautas de ayuno, si no tiene temperatura y si el acceso a su vía aérea no presenta dificultades.

¿Hay disponibilidad del recurso humano en caso de solicitarla telefónicamente?

Por último y no menos importante, la pregunta es: ¿llevo algún elemento ferroso?

Si bien este capítulo escapa a las especificaciones técnicas sobre el resonador y el campo magnético que genera, uno debe tener presente que los objetos ferrosos se comportan como verdaderos proyectiles hacia el escáner y hay publicaciones sobre morbilidad y mortalidad por accidentes en él. El tubo de O₂ debe ser de aluminio y colocado, el reductor de presión debe estar fijo en la pared. Para identificar qué objetos son seguros antes de la entrada al resonador se sugiere visitar la página web www.MRIsafety.com.

Recuérdese que, además del hierro, también son ferromagnéticos el níquel y el cobalto. No sólo se debe pensar en los pacientes con marcapasos si éstos son compatibles o no, sino también considerar a los pacientes con *stent* vasculares o implantes cocleares, *clips* vasculares y prótesis en miembros.

Cuidado especial debe tenerse con los electrodos del ECG y oxímetro de pulso, que pueden provocar quemaduras;

por lo tanto, hay que evitar los *loops* de los cables en contacto con la piel.²³

Kussman y col.²⁴ y Bryan y col.²⁵ publicaron que la exposición al campo magnético aumenta alrededor de 0.5 °C la temperatura en niños durante una RMN de menos de 1 h.

Si bien en la actualidad se cuenta con estaciones de trabajo (máquinas de anestesia, ventiladores y monitoreo) compatibles para RMN, en el medio mexicano se realiza la sedación con una infusión continua de propofol fuera del resonador y con el paciente sedado, con su cánula o máscara laríngea colocadas y monitoreado, se entra al resonador.²⁶

Si el paciente no tiene una vía venosa colocada se realiza una inducción con sevoflurano que permita realizar la venopunción, y una vez instalada la infusión se cierra el vaporizador y se continúa con propofol.

En recién nacidos y lactantes la anestesia la realizan dos anestesiólogos. En niños mayores de un año de edad el anestesiólogo trabaja con una técnica que conoce el ambiente y todo lo relacionado con anestesia fuera del quirófano.

¿Cómo se mantiene la sedación?

Al igual que la máquina de anestesia, las bombas de infusión se encuentran fuera del resonador, y se utilizan largos prolongadores de diámetro pequeño que se pasan a través de un agujero en la pared del resonador para acceder al acceso venoso, que siempre está a la vista. Lo mismo ocurre con las extensiones del circuito de anestesia, ya sea lineal o Mapleson D.

Conectar el circuito a una máscara laríngea y mantener la ventilación espontánea permite monitorear a través del ETCO₂ la ventilación, ya que cuando el paciente está bajo sedación profunda puede perder el *drive* respiratorio. La ML con anestesia ligera manteniendo respi-

ración espontánea no sólo facilita la realización del estudio, sino también un despertar rápido.²⁷

¿Cómo es el monitoreo en resonancia nuclear magnética?

Las recomendaciones de la ASA, independientemente de cómo se administre el anestésico y donde esté situada la bomba de infusión o máquina de anestesia, debe ser: oxímetro de pulso, ECG, ETCO₂ y presión arterial no invasiva.²⁸

SEDACIÓN EN TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA

Las nuevas tecnologías han permitido la realización de

estos estudios en minutos, y en estudios programados en general no requieren la presencia del anestesiólogo. Por lo tanto, las indicaciones de sedación en TAC son para pacientes inestables hemodinámicamente o con insuficiencia respiratoria que necesiten la asistencia del anestesiólogo, al igual que los niños que no cooperan y en situaciones de emergencia.

Se debe recordar que los niños con síndrome de Down pueden tener inestabilidad de la articulación atlantooccipital y de columna cervical, así que se debe tener especial cuidado con los movimientos exagerados de flexión, rotación y extensión.²⁹

Se han comunicado lesiones de médula espinal secundarias a subluxación atlantooccipital después de anestesia general.³⁰

Las técnicas de sedación en TAC son las mismas que se utilizan en RMN, con la gran diferencia de que se tiene mejor acceso al paciente y las bombas de infusión pueden estar cerca de él.

REFERENCIAS

1. **Keren D, Rainis T, Goldstein O, Stermer E, Lavy A:** Significant colonic neoplasia prevalence and ASGE recommendations: is it time for a change? *J Clin Gastroenterol* 2008;42(8):886–891.
2. **Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G:** Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol* 2008;103(5):1122–1130. Publicación electrónica: 28 de abril de 2008.
3. **Wehrmann T, Riphaut A:** Sedation with propofol for interventional endoscopic procedures: a risk factor analysis. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(3):368–374.
4. **McQuaid KR, Laine L:** A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2008;67(6):910–923.
5. **Rex DK, Deenadayalu V, Eid E:** Gastroenterologist-directed propofol: an update. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18(4):717–725.
6. **Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E, Romberg RR, Sarton E, Ward D et al.:** A response surface modeling of remifentanyl-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology* 2003;98(2):312–322.
7. **Qadeer MA, Vargo JJ, Dumot JA, López R, Trolli PA et al.:** Capnographic monitoring of respiratory activity improves safety of sedation for endoscopic cholangiopancreatography and ultrasonography. *Gastroenterology* 2009;136(5):1568–1576; quiz 1819–1820.
8. **Kazama T, Takeuchi K, Ikeda K, Ikeda T, Kikura M et al.:** Optimal propofol plasma concentration during upper gastrointestinal endoscopy in young, middle-aged, and elderly patients. *Anesthesiology* 2000;93(3):662–669.
9. **Pastor JM:** Sedación profunda con propofol en TCI y perfusión continua de lidocaína para estudios endoscópicos digestivos. Actas 1^{er} Curso Europeo–Panamericano de Farmacología Aplicada en Anestesia y XXXIX Congreso Chileno de Anestesiología.
10. **Blackburn CW, Bramley PA:** Lingual nerve damage associated with the removal of lower third molars. *Br Dent J* 1989;167(3):103–107.
11. **Atherton GJ, McCaul JA, Williams SA:** Medical emergencies in general dental practice in Great Britain. Part 1. Their prevalence over a 10-year period. *Br Dent J* 1999;186(2):72–79.
12. **Normas básicas para la vigilancia transoperatoria y procedimientos diagnósticos.** Resolución N° 642, Expediente 1–2002–18284/99–7.
13. **Lombardo J:** Equipamiento básico para quirófanos y salas de parto. Resolución N°869, Expediente 1–2002–8894–98/3.
14. **Coté CJ, Wilson S,** American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatric Dentistry, Work Group on Sedation: Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics* 2006;118(6).
15. **Klein M, Weksler N, Weksler D, Bodner L:** Office-based ambulatory sedation—the use of the airway protector system during oral surgery: a prospective audit of the first 100 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):858–863.
16. **Sakurai S, Fukunaga A, Fukuda K, Kasahara M, Ichinohe T et al.:** Aminophylline reversal of prolonged postoperative sedation induced by propofol. *J Anesth* 2008;22(1):86–88.
17. **Sztark F, Lagneau F:** Agents for sedation and analgesia in the intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27(7–8):560–566.
18. **Afonso J, Reis F:** Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anestesiol* 2012;62(1):118–133.

19. **Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M:** Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol *versus* midazolam/fentanyl: a randomized, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care* 2006;10(3):R91. Publicación electrónica: 15 de junio de 2006.
20. **Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, Schoen A, van Zanten AR et al.:** Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomized, crossover, open-label study in the Netherlands. *Intens Care Med* 2009;35(2):291-298. Publicación electrónica: 24 de octubre de 2008.
21. **Gesztesi Z, Sa Rego White MM:** The comparative effectiveness of fentanyl and its newer analogs during extracorporeal shock wave lithotripsy under monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 2000;90(3):567-570.
22. **Sizlan A, Cekmen N, Bedir S, Yanarates O, Ozhan MO et al.:** Comparison of alfentanil and remifentanyl infusions in combination with propofol for the outpatient extra-corporeal shock wave lithotripsy. *Bratisl Lek Listy* 2011;112(7):380-384.
23. **Coloma M, Chiu JW, White PF, Tongier WK, Duffy LL et al.:** Fast-tracking after immersion lithotripsy: general anesthesia *versus* monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 2000;91(1):92-96.
24. **Dempsey MF, Condon B:** Thermal injuries associated with MRI. *Clin Radiol* 2001;56(6):457-465.
25. **Kussman BD, Mulkern RV, Holzman RS:** Iatrogenic hyperthermia during cardiac magnetic resonance imaging. *Anesth Analg* 2004;99:1053-1055.
26. **Bryan YF, Templeton TW, Nick TG et al.:** Brain magnetic resonance imaging increases core body temperature in sedated children. *Anesth Analg* 2006;102:1674-1679.
27. **Hasan RA, Shayevitz JR, Patel V:** Deep sedation with propofol for children undergoing ambulatory magnetic resonance imaging of the brain: experience from a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:454-458.
28. **Tait AR, Pandit UA, Voepel Lewis T et al.:** Use of the laryngeal mask airway in children with upper respiratory tract infections: a comparison with endotracheal intubation. *Anesth Analg* 1998;86:706-711.
29. **Coté CJ, Wilson S,** WorkGroup on Sedation, American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatric Dentistry: Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics* 2006;118(6):2587-2602.
30. **Moore RA, McNicholas KW, Warran SP:** Atlantoaxial subluxation with symptomatic spinal cord compression in a child with Down's syndrome. *Anesth Analg* 1987;66(1):89-90.
31. **Harley EH, Collins MD:** Neurologic sequelae secondary to atlantoaxial instability in Down syndrome. Implications in otolaryngologic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(2):159-165.

El futuro de la anestesia total intravenosa en América Latina

Alberto Vanegas Saavedra

INTRODUCCIÓN

La anestesiología es una especialización clínica dirigida al paciente quirúrgico, la unidad de cuidado intensivo y el manejo del dolor. Es no solamente intervencionista, sino también muy dinámica gracias a los avances tecnológicos y la aparición de medicamentos con dosificaciones muy exactas y cuyo suministro se realiza con infusores de gran precisión.

Como dijera alguien: “Nuestra especialidad está avasallada por una alta producción de material investigativo.”

Siempre debe tenerse en cuenta no sólo la eficacia o la efectividad, sino también los efectos adversos de los medicamentos, considerando que el nivel de fracaso terapéutico permitido debe ser extremadamente bajo.

Se considera que las áreas en las cuales hay que encauzar la investigación deberían ser:

- Investigación básica relacionada con aspectos tales como la búsqueda de los mecanismos del dolor y la hipnosis.
- Síntesis de nuevos agentes anestésicos.
- Índices efectivos y letales de los nuevos medicamentos.
- Acción de los anestésicos.
- Nuevas vías de suministro de los medicamentos.
- Infusores computarizados.
- Anestésicos que destruyen la capa de ozono.

Por tipo de estudio, la investigación clínica en anestesia podría clasificarse como de:

- a. Diagnóstico.
- b. Tratamiento.
- c. Pronóstico.
- d. Efectos adversos.

También estos trabajos se pueden clasificar, por objetivo del estudio, en:

- a. Eficacia.
- b. Efectividad.
- c. Eficiencia.

A su vez, los estudios de eficiencia se categorizan en estudios de:

- a. Costo–eficacia.
- b. Costo–efectividad.
- c. Costo–beneficio.
- d. Costo–utilidad.
- e. Minimización de costos.

Por otra parte, la investigación clínica se puede clasificar por área específica de estudio como:

- a. Anestesia regional (espinal, peridural, etc.).
- b. Anestesia total intravenosa (TIVA).
- c. Anestesia general con agentes inhalatorios, etc.

También es factible hacerlo por la especialidad involucrada, como anestesia para cirugía de trasplantes, reemplazos, tórax, abdomen, vascular, ginecológica, neurológica, sedación para determinado tipo de procedimientos, etc.

Los campos de investigación en anestesia están centrados en tópicos como la anestesia intravenosa, el dolor

y la recuperación, lo que podría estar relacionado con un mayor desarrollo tecnológico en las últimas décadas. La anestesia para cirugía ambulatoria, por ejemplo, ha tenido un gran auge, y con ella la producción de medicamentos que favorecen la rápida recuperación, sin o con mínimos efectos adversos, entre aquéllos los anestésicos intravenosos, los analgésicos en el posoperatorio y los antieméticos.

Es indudable que la tecnología de avance que ha venido surgiendo con la informática e internet (un arma de extraordinaria utilidad en todas las ciencias) y, por ende, la especialidad de la anestesiología, se ha favorecido ampliamente. Por ejemplo, hoy en día se dispone de los modelos de simulación no sólo para la TCI (infusión controlada hacia un objetivo) automatizado, sino también para la TCI manual. Las ventajas de las nuevas tecnologías educativas se caracterizan por:

- La interactividad, puesto que las computadoras pasaron de ser simplemente reactivas a interactivas, pudiendo sugerir iniciativas y servir como ayudantes personales.
- Su utilidad fundamental está en la posibilidad de construir a partir de una idea un modelo dinámico mediante su simulación, logrando así comprobar teorías en conflicto, lo que significa pasar del sentido común a las matemáticas.

No hay que olvidar que el nuevo arsenal de herramientas educativas requiere la formación de docentes como prerrequisito indispensable para su uso generalizado. Está plenamente vigente el concepto real de que, si ellos no son capaces de utilizar los nuevos medios, entonces por omisión impedirán que sus discípulos lo hagan. Por lo tanto, no sólo es indispensable la implementación de las nuevas tecnologías, sino la formación del profesorado, que seguirá siendo un peldaño fundamental en dicha relación.

RECuento DE LA HISTORIA DE LA ANESTESIA INTRAVENOSA

Christopher Wren (1632–1723), célebre arquitecto inglés, fue quien inyectó zumo de opio en las venas de un perro en 1656 valiéndose del cañón de una pluma de ave como aguja y de una vejiga urinaria animal como jeringa. Fue ésta la primera anestesia intravenosa. Sus ensayos fueron continuados por Robert Boyle y Robert

Hooke, quienes inyectaron opio y azafrán en perros y observaron luego sus resultados.¹

Hasta mediados del siglo XIX los médicos que no conocían la anestesia se especializaban en ser rápidos cuando había que operar: actuaban con la mayor celeridad posible para disminuir al máximo el tiempo de sufrimiento del paciente y eran apoyados por ayudantes que inmovilizaban a éste. El único paliativo era el alcohol que se le daba a beber al enfermo.

En Danielsville, Georgia, Crawford Williamson Long (1815–1878) practicó la primera anestesia general inhalada con éter en marzo de 1842 para extirparle un quiste del cuello a un niño, y en los dos años siguientes suministró éter a ocho pacientes más, pero en el momento no se percató de la importancia de su experiencia y fue sólo en 1849 cuando la hizo pública, cuando ya no podía reclamar la prioridad.²

Sin embargo, fue Horace Wells (1815–1848) quien realizó el primer ensayo real para introducir la práctica de la anestesia, con una demostración pública con óxido nitroso en el *General Hospital of Massachusetts*, en Boston, en 1845. El ensayo fracasó, pero la idea permitió que William Thomas Green Morton (1819–1868), antiguo discípulo de Wells, realizara en el mismo escenario una demostración exitosa utilizando éter sulfúrico (viernes 16 de octubre de 1846). Morton se dedicó a administrar anestesia ocultando el tipo de gas que usaba (que él llamaba *letheon*) para usarlo en exclusividad, pero se vio forzado a revelar que se trataba de éter. Desde ese momento su uso se difundió rápidamente.³

La introducción de la inyección endovenosa en el humano y su posterior aplicación a la terapéutica se deben sobre todo a médicos alemanes, entre ellos Johann Daniel Major (1634–1693), quien resaltó la importancia de dicho método en su *Chirurgia infusoria* en 1664, y Johann Sigmund Eisholtz (1623–1688), quien en 1667 dio a conocer en su *Clysmatica nova* su experiencia en cadáveres y en seres vivos. Con estos trabajos la nueva técnica demostró su eficacia y se difundió ampliamente.⁴

A mediados de diciembre de 1847, en un hospital de Edimburgo, el tocólogo James Simpson y su compañero Dunkan practicaron el primer parto sin dolor empleando cloroformo.⁵ La madre estuvo tan agradecida que llamó a su hija Anestesia.

En 1848 el doctor John Snow perfeccionó la técnica de aplicación del cloroformo al administrarlo en pequeñas dosis durante el parto. Este hecho no se popularizó sino hasta 1853, cuando Snow aplicó cloroformo a la reina Victoria de Inglaterra en el parto del príncipe Leopoldo de Sajonia–Coburgo–Gotha. Ella, después del parto, nombró *Sir* al médico.⁶

El éter provocaba efectos secundarios que incitaron a Simpson a buscar otra sustancia con efectos parecidos, pero sin los accesos de tos que surgían después de una amplia inhalación de dicho anestésico.⁷ Pero fue sólo en la última parte del siglo XIX y a lo largo del siglo XX cuando se desarrolló la terapia intravenosa basada en nociones idóneas de microbiología y asepsia.

En 1853 Alexander Wood fue el primero en utilizar la aguja hipodérmica en una técnica de administración de medicamentos intravenosos; mencionó en su libro *El nuevo método para el tratamiento de las neuralgias* que aplicaba el opio directamente en los puntos dolorosos. No obstante, quien en verdad popularizó el método fue el médico francés Charles Gabriel Pravaz (1791–1855), quien diseñó una jeringa, precursora de las actuales. El desarrollo del uso de la anestesia siguió su curso así:

- 1864: von Baeyer sintetiza el ácido barbitúrico el día de Santa Bárbara.
- 1870: Pierre Cyprien Ore de Bordeaux describe el uso del hidrato de cloral intravenoso para dar analgesia durante la cirugía y establece de esta manera la técnica de administración de medicamentos intravenosos.
- 1903: Fischer y von Mering descubren el ácido dietilbarbitúrico.
- 1905: Krawkow, en Rusia, inyecta hedonal por vía endovenosa.
- 1913: Noel y Suttar inyectan paraldehído por vía endovenosa.
- 1916: Peck y Meltzer proponen la aplicación de sulfato de magnesio endovenoso para provocar anestesia quirúrgica.⁸
- 1926: John Lundy introduce el término “anestesia balanceada”.
- 1929: Kirschner describe el tribromoetanol como anestésico endovenoso; en el mismo año Zefras y McCallum usan el amobarbital como anestésico endovenoso.
- 1932: Ernest Henry Volwiller y Donalce Tabern sintetizan el tiopental.
- 1934: Waters utiliza el tiopental para la inducción de la anestesia en Madison, Wisconsin, el 3 de marzo, y John Lundy lo utiliza en la Clínica Mayo el 18 de junio del mismo año.
- 1942: el mismo Lundy describe el uso de la procaína por vía intravenosa en la anestesia general y establece la primera sala de recuperación posanestésica.

Charles Adams (1906–1956) *Intravenous anaesthesia*, Nueva York, 1944, que abarca el desarrollo de la anestesia intravenosa desde su inicio hasta el año de su publicación; es decir, es la época en que la anestesia intravenosa se transforma de arte en ciencia.⁹

Después de la Segunda Guerra Mundial continuó la introducción clínica de nuevos hipnóticos y técnicas. Así, Huguenard y Laborit, en Francia, describen entre 1952 y 1954 la “hibernación artificial” con meperidina, clorpromacina y un barbitúrico.

- 1955: fue introducida la hidroxidiona, la cual es un agente esteroideo con un alto margen de seguridad mayor que el tiopental, pero con una alta incidencia de lesiones venosas y lenta recuperación, razón por la cual fue abandonada.¹⁰ Surge la matohexitona y en 1957 V. K. Stoelting la administra por primera vez a un paciente. En este mismo año aparece en Europa la propanidida (un eugenol derivado de la esencia de clavo) con un rápido metabolismo.
- 1959: Grifenstein sintetiza el anestésico endovenoso fenciclidina. Joris de Castro, en Bélgica, introduce la neuroleptoanalgesia I y la neuroleptoanalgesia II, combinando fentanilo con dehidrobenzoperidol la primera y agregando óxido nítrico para conseguir la segunda.
- 1960: se utiliza el ácido gamma aminobutírico y sale al mercado la hidroxidiona derivada de la hidroxiprogesterona.
- 1963: Stevens sintetiza la ketamina a partir de su precursora, la fenciclidina.
- 1966: G. Corssen, E. F. Domino y R. W. Virtue obtienen la anestesia disociativa en humanos con ketamina. Desde este año se utilizó el diazepam como agente único inductor anestésico no barbitúrico, el cual es una benzodiazepina con un margen de seguridad relativamente amplio pero de eliminación prolongada.
- 1971: aparece la alfaxalona/alfadiona, derivado esteroideo con un alto margen terapéutico, de acción rápida y corta duración, pero con alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad.
- 1973: el etomidato aparece como un derivado carboxilado del imidazol, hipnótico potente y útil en anestesia ambulatoria pero con una alta incidencia de mioclonías y dolor en el sitio de la inyección.¹¹ Por la misma época surgen la ketanserina y el propofol, el cual fue utilizado por primera vez en 1977 en Bélgica; es un derivado del 2,6 diisopropil-fenol, con indicación no sólo en adultos sino también en pediatría y en cirugía ambulatoria.

Un hito importante para comprender el desarrollo de la anestesia intravenosa lo constituye la publicación de R.

En 1978 sale al mercado una nueva benzodiazepina, el midazolam, con las mismas propiedades farmacológicas de sus predecesoras pero hidrosoluble; por lo tanto, tiene una excelente tolerancia local y un comienzo de acción y eliminación no muy rápidos.¹² Desde luego, también han venido apareciendo simultáneamente nuevos opiáceos.¹³

No se ha sintetizado aún el agente inductor intravenoso ideal, el cual debería reunir las siguientes características:

- Rápido inicio de acción.
- Buena tolerancia local.
- Amnesia anterógrada.
- Analgesia.
- Efecto corto (metabolismo y eliminación rápidos).
- Metabolitos inactivos.
- Hidrosolubilidad y estabilidad.
- Ausencia de trastornos cardiovasculares y respiratorios.
- Sin reacciones de hipersensibilidad.
- Rápida recuperación de conciencia sin excitación.

FÁRMACOS EMPLEADOS EN LA ANESTESIA GENERAL

Hipnóticos

- Por vía intravenosa: propofol, tiopental, etomidato y ketamina.
- Por vía respiratoria: halotano, metoxiflurano, desflurano, isorane, sevoflurano (todos halogenados) y el óxido nitroso N₂O.

Por vía parenteral

- Analgésicos mayores: opioides.
- Naturales: morfina.
- Sintéticos: fentanilo, meperidina, alfentanilo y remifentanilo.¹⁴

Por vía inhalatoria

- También por esta vía: opioides y dexmedetomidina.

- Neurolépticos: haloperidol, dehidrobenzoperidol.

Otras sustancias

- Anticolinérgicos: atropina.
- Benzodiazepinas: diazepam o midazolam.
- Cannabinoides.
- Antídotos.
- Anticolinesterásicos: neostigmina.
- Naloxona.
- N-metil-naltrexona.
- Atipamezol.
- Fisostigmina.
- Flumazenil.

Es de tener muy en cuenta que en la actualidad no hay compuestos químicos inhalatorios completamente diferentes de los actuales para elaborar nuevos halogenados.

NUEVOS FÁRMACOS Y CONCEPTOS RECIENTES

El “estado del arte” (*state-of-the-art*) es el mayor grado de desarrollo temático en el momento sobre un tópico específico, y éste es el propósito en cuanto a los avances en la anestesia intravenosa.¹⁵

Actualmente los medicamentos más usados en anestesia general endovenosa (propofol, midazolam, opioides, relajantes musculares, antagonistas, etc.), a pesar de sus ventajas, también tienen limitaciones; por esta razón se están desarrollando nuevos medicamentos con características farmacocinéticas y farmacodinámicas distintas y potencialmente superiores.

Así, se ven agonistas del receptor benzodiazepina como el CNS y el JM-1232, el metoxicarbonil etomidato y el carboetomidato, estructuras relacionadas con el propofol como el PF0713 y el fospropofol; también el THR-918661/AZD3043, el cual, junto con el CNS, ya ha sido aprobado para ensayos clínicos. Además del fospropofol se conoce un nuevo antagonista opioide¹⁶⁻¹⁹ y otro para la relajación muscular, como los cannabinoides.

Por otra parte, el suministro de medicamentos mediante programas de computadora ha facilitado esquemas automáticos de infusión sencillos para aquellos medicamentos difíciles de dosificar manualmente, y con la posibilidad de enlazar el monitoreo del paciente

con la misma administración, ofreciéndole una mejor seguridad. Es lo que se conoce como el *closed loop*.

Gantacurio, CW002 y CW011

El gantacurio (AV430A) es un clorofumarato²⁰ con radicales asimétricos diseñado para conseguir un perfil igual al de la succinilcolina. Es un bloqueador neuromuscular de acción ultracorta y su degradación no es enzimática, sino por una rápida aducción por la L-cisteína sobre el doble enlace central del aceite oleofínico,^{21,22} dando lugar a un compuesto inactivo.²³ Se sabe además que la administración exógena de cisteína/glutación es capaz de acelerar el antagonismo del gantacurio.

Los primeros datos sugirieron que la exposición intravenosa de la L-cisteína elimina el bloqueo provocado por el gantacurio.²⁴ Una dosis de 0.36 mg/kg (2 x ED95) produce un bloqueo de 90% en 1.3 min, y la recuperación de una relación de TOF de 0.9 se produce en 12 min; parece producir liberación de histamina en dosis superiores a 3 x ED95 con efectos cardiovasculares transitorios.

El fumarato es la sal o éster del ácido fumárico, también conocido como ácido donítico; es un compuesto orgánico con estructura de ácido dicarboxílico que, en nomenclatura IUPAC, corresponde al ácido (E)-butenedioico. Está relacionado con el metabolismo celular en el que interviene en varios lugares, siendo destacada su participación en el ciclo de Krebs²⁵ (figura 24-1).

Se han sintetizado dos nuevos análogos del gantacurio, el CW002 y el CW011, los cuales presentan una aducción L-cisteína más lenta que el primero y un menor antagonismo que el gantacurio. Son fumaratos benzilisoquinoleínicos que producen un bloqueo neuromuscular de duración intermedia sin efectos secundarios en dosis de hasta 40 x DE95.

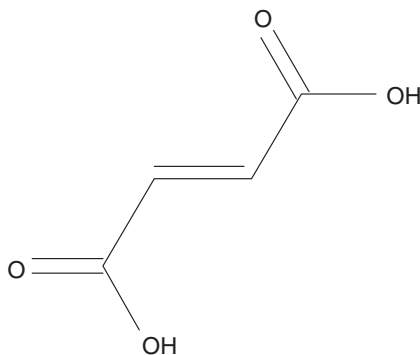


Figura 24-1. Estructura química del ácido fumárico.

Un factor clave para modular la velocidad de aducción de la L-cisteína *in vivo* es la potencia del bloqueo neuromuscular; es decir, cuanto más potente sea el compuesto como el CW011, habrá una concentración molar plasmática pico más baja, disminuyendo la velocidad de aducción por un efecto de acción de masa reducido, facilitando que el tiempo de acción se prolongue.

La L-cisteína antagoniza el bloqueo neuromuscular en forma química inactivando el agente bloqueador neuromuscular (ABNM) mediante una reacción orgánica que no requiere una catálisis enzimática, y se realiza en condiciones fisiológicas de pH 7.4 y 37 °C, lo cual difiere completamente con la acción del sugammadex.

La L-cisteína convierte el ABNM en fragmentos inactivos en una serie de reacciones; el primer paso en esta cascada es la aducción, y los fragmentos finales son pequeñas moléculas cargadas monocuaternarias mucho menos activas que las sustancias del primer paso de la cascada.²⁶

Se ve entonces que estos relajantes utilizan para su degradación la cisteína, un aminoácido no esencial pero de amplia disponibilidad en el organismo. Es éste un mecanismo nuevo, diferente al de las colinesterasas o la reacción de Hoffman (proceso no enzimático dependiente del pH y la temperatura).

En conclusión, estas sustancias son bloqueadores neuromusculares diéster benzilisoquinoleínicos del grupo oleofínico (doble enlace), que son degradados químicamente en derivados inactivos por aducción (condensación) de la L-cisteína endógena hacia el doble enlace seguido de una hidrólisis alcalina no enzimática, para formar fragmentos menos activos que los aducidos. La velocidad de degradación *in vitro* se correlaciona inversamente con la duración de acción *in vivo*. El antagonismo químico ocasiona en términos cinéticos un aclaramiento (*clearance*) inmediato del medicamento activo y, por lo tanto, la L-cisteína²⁷ es un nuevo método de fácil antagonismo químico sobre el ABNM superior a la anticolinesterasa, pues el relajante se inactiva mucho más rápida y contrariamente en cualquier momento del bloqueo en forma completa.

Sugammadex

Esta ciclodextrina²⁸ (sug = azúcar; gamma; dex = dextrina) ha demostrado una especial capacidad para finalizar la acción de los bloqueadores neuromusculares de tipo esteroideo, en especial el rocuronio^{29,30} (figura 24-2).

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos derivados del almidón que forman una estructura toroidal

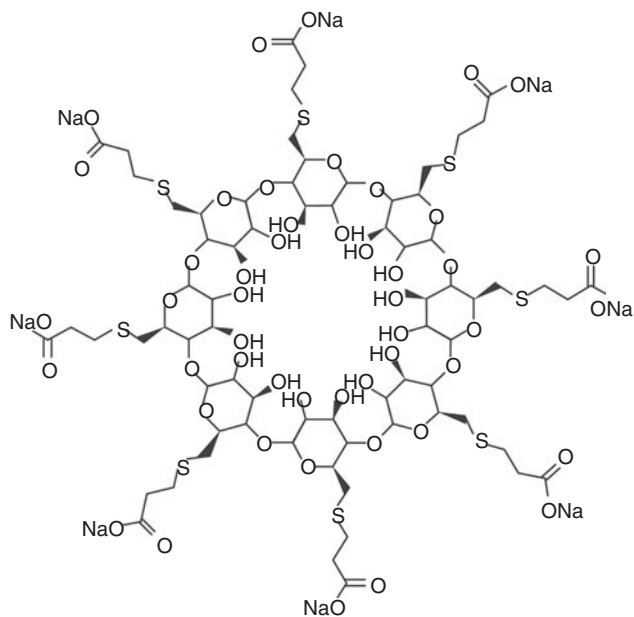


Figura 24–2. Estructura química de sugammadex.

(superficie de revolución engendrada por una curva cerrada y plana, pero no una circunferencia, a semejanza del toro), con un exterior hidrofílico y un interior hidrofóbico. La capa exterior atrae sustancias hidrofóbicas a su interior encapsulándolas, formando un complejo hidrosoluble. Esta capacidad ha sido empleada en múltiples áreas industriales (alimentación, cosmética) y en fórmulas farmacéuticas.

Las ciclodextrinas permiten la administración de sustancias de empleo anestésico (tales como propofol, etomidato, sufentanilo, bupivacaína) a las que encapsula y confiere la hidrosolubilidad y, por lo tanto, facilita su administración intravenosa o lentifica su liberación. En este sentido, aunque desde antes del año 2003 existen trabajos de su empleo con propofol en los que no hubo efectos adversos ni disminución de la actividad, aún no hay estudios clínicos definitivos. De la misma manera, pese a existir publicaciones anteriores a 2002 de su empleo con bupivacaína, sin efectos adversos y con disminución de la absorción en bloqueos espinales (menos efectos cardiovasculares), tampoco existen estudios clínicos definitivos. Estos usos se refieren a la administración del complejo ciclodextrina/fármaco.^{31,32}

Su empleo para encapsular los bloqueadores neuromusculares esteroideos (BNMest) se lleva a cabo en el organismo tras la administración de la ciclodextrina, el sugammadex (sugx). Los cuatro anillos del BNMest quedan anclados en el interior del sugx, formando un complejo de gran estabilidad con una baja tasa de degradación como resultado de fuerzas intermoleculares (van

der Waals), incluyendo interacciones termodinámicas e hidrofóbicas.³³

El sugx tiene añadidas a la molécula de gammadextrina ocho moléculas de glucosa que ayudan al anclaje de la molécula del BNMest.³⁴ La administración de sugx por vía intravenosa remueve rápidamente el rocuronio libre del plasma,³⁵ propiciando a su vez la salida del BNMest de la unión neuromuscular y su pronto encapsulamiento, con la recuperación completa del bloqueo. La reversión de la parálisis se produce en 1 a 2 min, incluso con bloqueo profundo o administrado inmediatamente después del BNMest.³⁶

El complejo sugx/BNMest no se disocia en el organismo, siendo eliminado rápidamente por el riñón. No hay disminución de la capacidad de reversión ni se han producido recurarizaciones en pacientes con falla renal. Algunos aconsejan no usarlo en estos pacientes.³⁷ No se han observado trastornos en pacientes con enfermedad pulmonar o cardíaca, en niños o en ancianos.³⁸ Se ha descrito un caso de recurarización parcial ocasionada por una dosis insuficiente de sugx.

El sugx es biológicamente inactivo, no se une a las proteínas plasmáticas y es bien tolerado. Los efectos descritos suelen presentarse con la misma frecuencia que con placebo, entre ellos hipotensión, prolongación del espacio QT, tos, náuseas y vómitos.

Una vez revertido el efecto del BNMest, si se precisara nuevamente el bloqueo neuromuscular, ha de emplearse otro tipo de BNM (benzilisoquinoleínicos o succinilcolina). Dado que no es preciso el encapsulamiento de todo el BNMest puesto que sólo se requiere 30% de receptores libres para una correcta transmisión, suele producirse una mayor intensidad en el bloqueo al sumarse ambos tipos de BNM. Ploeger afirma que, al contrario, la administración de succinilcolina retrasa su comienzo y disminuye la intensidad.³⁹

No se han descrito interacciones con otras moléculas ni con compuestos esteroideos, ya que la gran afinidad con los BNMest se debe a la interacción entre las cadenas carboxietilo del sugx con los nitrógenos cuaternarios de los BNMest (de los que carecen otros esteroideos). Se ha visto que la administración en el mismo día de sugx y anticonceptivos hormonales tiene el mismo efecto que olvidarse de una dosis de éstos.⁴⁰

Su empleo evita el uso de anticolinesterásicos y anticolinérgicos, así como sus efectos colaterales. El sugammadex, por su antagonismo tan especial sobre el BNM, puede hacerlo a cualquier nivel de profundidad, algo que está vedado a los anticolinesterásicos, en los que se precisan al menos dos respuestas al TOF para poder ser efectivos.

La capacidad de reversión está en relación con la pro-

fundidad del bloqueo, de la dosis administrada y del momento de la administración, implicando que ha de emplearse la dosis en función de estos datos; de ahí la importancia del monitoreo neuromuscular.⁴¹

N-metilnaltrexona

PAMORA (antagonistas de los receptores opioides μ que actúan periféricamente): ésta es la expresión anglosajona para explicar una nueva clase de medicamentos capaces de discriminar los efectos opioides periféricos de los centrales, los cuales podrían cambiar la práctica en la anestesia y el tratamiento del dolor.⁴²

A diferencia del antagonista opioide terciario bien conocido (naloxona), se ha sintetizado un antagonista de acción sobre los receptores periféricos μ , el cual no cruza la barrera hematoencefálica y es capaz de revertir los efectos adversos^{43,44} indeseables, como la constipación o la náusea, pero preservando la actividad analgésica central⁴⁵ (figura 24-3).

Este medicamento es la metilnaltrexona,⁴⁶ la cual se administra subcutáneamente y está indicada para el tratamiento de la constipación inducida por los opioides en pacientes con enfermedades avanzadas^{47,48} que estén recibiendo cuidados paliativos y cuando ya no responden a los laxantes. El alvimopan (Entereg®), de uso oral, también está indicado para facilitar la recuperación de la función intestinal después de una resección y anastomosis primaria.

La constipación debida a la terapia opioide está controlada por los receptores intestinales ocasionando su-

presión de la peristalsis, aumento del tono del esfínter y aumento de la absorción de líquidos, junto con reducción de la secreción gastrointestinal.

En trozos de intestino delgado aislado la N-metilnaltrexona, aunque menos potente que la naloxona, ha demostrado ser igualmente efectiva para revertir los efectos de la morfina sobre la contracción intestinal en más de 90% suministrado en concentraciones suficientes.⁴⁹

En algunas investigaciones clínicas en voluntarios con la N-metilnaltrexona vía intravenosa, subcutánea u oral, se observó que la actividad antiperistáltica de 0.05 mg/kg de morfina fue revertida casi completamente por 19.6 mg/kg de N-metilnaltrexona vía oral, o 0.45 mg/kg vía intravenosa. También se ha visto que, a diferencia de los antagonistas terciarios, la N-metilnaltrexona no altera la eficacia analgésica de 0.05 mg/kg de morfina medida por el *test* de presión en cualquiera de los estudios, demostrando que los efectos de los opiáceos sobre la motilidad intestinal son periféricos en los humanos.⁵⁰

Pacientes con programas de mantenimiento con metadona fueron tratados con N-metilnaltrexona intravenosa y 60% de ellos, que mostraron severo compromiso de la motilidad intestinal, presentaron reversión del tiempo de tránsito orocecal y un efecto laxante inmediato, pero ninguno presentó síntomas de abstinencia. En otro estudio de N-metilnaltrexona oral la actividad laxante apareció en todos, pero por lo general horas después.⁵¹

Basándose en la actividad cinética de los estudios intravenosos y orales se estudió la ruta subcutánea en pacientes voluntarios tratados con cuidados paliativos con cáncer o VIH,⁵² quienes estaban presentando constipación refractaria a laxantes convencionales e inducida por los opioides. Recibieron dosis subcutáneas de 1, 5, 12.5 y 20 mg tres días a la semana. Las dosis de 5 mg o más provocaron efecto laxante en un tiempo medio de 1 h después del suministro de la N-metilnaltrexona en cerca de 70% de los pacientes.⁵³ La dosis de 1 mg/kg no provocó ninguna acción laxante sostenida ni clínicamente relevante. En este estudio no se observaron efectos adversos severos ni cambios en los *tests* relacionados con el dolor.

Puede concluirse que la N-metilnaltrexona debe considerarse como una alternativa a los laxantes en pacientes terminales que presenten estreñimiento debido al uso de opioides, pues evita la incomodidad del enema y la necesidad de extracción manual de las heces.

Benzodiazepinas

Son sustancias liposolubles, poseen un núcleo químico común con los átomos de nitrógeno en las posiciones 1

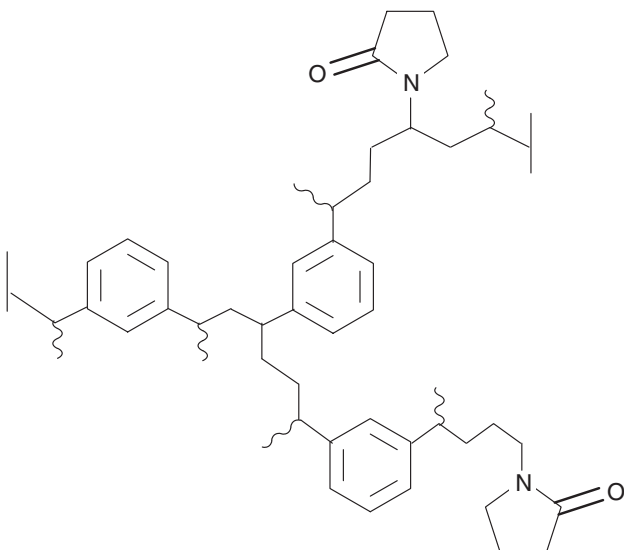


Figura 24-3. Estructura química de N-metilnaltrexona.

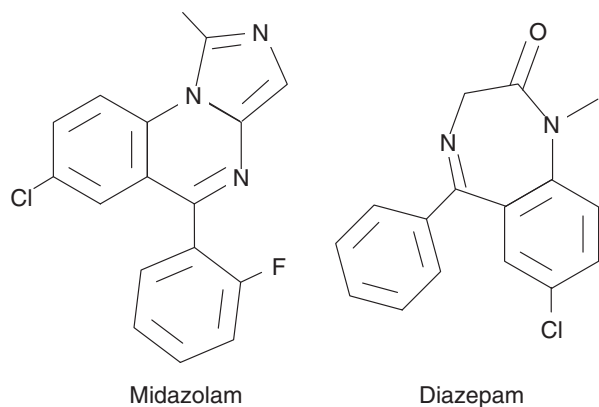


Figura 24-4. Estructura química.

y 4 del anillo B (1,4-benzodiazepinas). Son tres anillos A, B y C. Las benzodiazepinas con actividad farmacológica tienen sus modificaciones básicamente en el anillo B. Los efectos de las benzodiazepinas están mediados por el receptor GABA A y comprenden sedación, ansiólisis, amnesia, relajación muscular y efecto anticomunal, dependiendo de la interacción con los cuatro subtipos de receptor GABA A que contiene el sitio de enlace de las benzodiazepinas.

En 1957 Randal encontró un compuesto con propiedades potentes como miorelajante, sedante y anticomunal: el clordiazepóxido (Librium®).

Después del diazepam (la primera benzodiazepina, 1960) se han sintetizado nuevos medicamentos de esta clase con mayor hidrosolubilidad y duración de acción más corta. Son ampliamente utilizados en procedimientos que requieren sedación por sus mínimos efectos adversos cardiovasculares y respiratorios (figura 24-4).

Las mayores desventajas son la duración de acción variable y prolongada debido a una vida media amplia y a los metabolitos activos, y la tolerancia cuando se suministra por mucho tiempo. La primera benzodiazepina hidrosoluble de corta duración fue el midazolam (1980), pero a pesar de su vida media corta la recuperación de la sedación puede prolongarse y variar entre cada individuo debido a la diferente producción de metabolitos activos en cada uno. El midazolam tiene un inicio de acción lento que lo expone a una sobredosificación si no se conoce su farmacocinética. Tiene un metabolito activo, el α -1-hidroimidazolam.

JM-1232

El JM-1232 (MRO4A3) es un nuevo derivado isoindoline, (-)-3-[2-(4-metil-piperazinil)-2-oxoetil]-2-fenil-3,5,6,7-tetrahidroclopentaisoidol-(2H)-1 (JM-1232

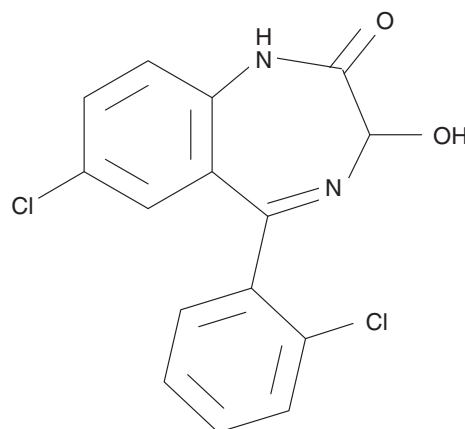


Figura 24-5. Estructura química.

[-]),⁵⁴ agonista total del receptor benzodiazepina, pero diferente químicamente de las benzodiazepinas, revertido por el flumazenil. Ha demostrado poseer un potente poder de sedación, es hidrosoluble y tiene un amplio margen de seguridad. Su dosis hipnótica en ratones cuando se administra IV es de 3.12 mg/kg y la dosis letal es de 120 mg/kg; su índice terapéutico (dosis letal/dosis hipnótica) es de 38.46 (figura 24-5).

Una investigación sobre el enlace de radioligandos en ratas para determinar el receptor *target* demostró que tiene una gran afinidad hacia los sitios de enlace centrales benzodiazepínicos de los receptores GABA A.

Las benzodiazepinas, con fuerte afinidad hacia los receptores benzodiazepínicos centrales acoplados con los receptores GABA A, son conocidas como sedantes, ansiolíticos, hipnóticos y anticonvulsivantes. Ejercen sus efectos farmacológicos por vía de los receptores GABA A-benzodiazepina. Las benzodiazepinas tienen también efectos antinociceptivos y, por lo tanto, la JM-1232 puede ser un candidato viable como analgésico.⁵⁵

En ratas se vio que administrado sistémicamente provoca efectos antinociceptivos sobre el dolor inducido térmico, mecánico y visceral. Estos efectos pueden ser mediados por los receptores tipo benzodiazepina-GABA A, pero no por receptores opioides.

CNS 7056

Es un hipnótico⁵⁶ de corta acción con un rápido inicio; se metaboliza rápidamente por esterasas tisulares, los metabolitos son inactivos en el sitio de enlace del receptor benzodiazepínico GABA A o en otros receptores o canales iónicos probados *in vitro*^{57,58} (figura 24-6).

En estudios preclínicos ha probado ser un potente y selectivo ligando para el sitio benzodiazepínico del re-

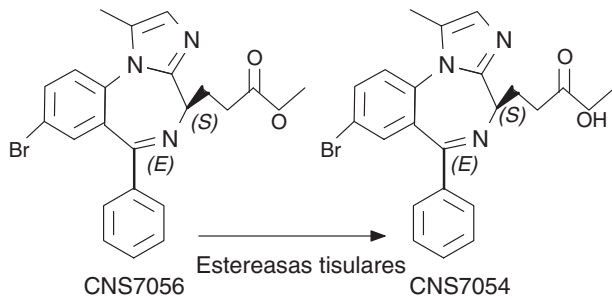


Figura 24–6. Estructura química.

ceptor GABA A.⁵⁹ Es un nuevo compuesto intravenoso que actúa en el sitio receptor de las benzodiazepinas y, como el anterior, está en desarrollo clínico.

En roedores, cobayos y ovejas ha mostrado un perfil de inicio y desaparición similar al propofol y superior al midazolam. Actualmente ha sido probado en pacientes voluntarios, y en estudios de dosificación en ellos de hasta 0.3 mg/kg ha mostrado una buena tolerancia y ninguna alteración en la saturación de oxígeno ni en los signos vitales.⁶⁰

La curva de concentración de tiempo se observa con una profunda declinación de los niveles plasmáticos en los primeros 5 min después del suministro,⁶¹ iniciándose la sedación rápidamente y recuperando el estado de alerta a los 15 min después de terminar la infusión en dosis de hasta 0.15 mg/kg, pero con 0.20 mg/kg el tiempo para un estado completo de alerta se vio en 30 min. En cambio, los pacientes con midazolam se recuperaron después de unos 45 min. No se han visto hasta ahora eventos adversos.⁶²

Otros estudios en procedimientos diagnósticos cortos en un estudio aleatorizado al azar de 100 pacientes sometidos a endoscopia gastrointestinal mostraron, una vez finalizado el procedimiento, que no requirieron ventilación asistida o sedación suplementaria en 32, 56 y 64% de los que recibieron CNS7056 en dosis de 0.1, 0.15 y 0.2 mg/kg, respectivamente, comparados con 44% de los pacientes que recibieron 0.075 mg/kg de midazolam.

Nuevas fórmulas de propofol

Cierto número de fórmulas de propofol se han desarrollado especialmente para eliminar los efectos deletéreos en los niños. Las nuevas fórmulas incluyen emulsiones que contienen triglicéridos de cadena media en mayor concentración que de cadena larga, fórmulas con mayores concentraciones (2%), emulsiones hidrosolubles

(microemulsiones y profármacos de propofol fosforilado). Ninguna de estas fórmulas está disponible para su uso en niños, pero en cuanto sean autorizadas podría esperarse que pudieran eliminar algunas (si no todas) de las preocupaciones y restricciones relacionadas con las fórmulas corrientes, acercándose a una fórmula ideal.

Características del propofol ideal:¹

- Sin dolor a la inyección.
- Inicio de acción rápido y predecible.
- Rápida eliminación y tiempo medio contexto sensible mínimo.
- Sin riesgo de contaminación bacteriana.
- Mínima toxicidad orgánica.
- Sin riesgo del síndrome de infusión por el uso prolongado.

Fospropofol

El fospropofol es un profármaco fosfono-O-metil (éster fosfato hidrosoluble) que se hidroliza rápidamente por fosfatasa alcalina después de la administración intravenosa a propofol fosfato y formaldehído⁶⁴ (figura 24–7).

Este último es convertido rápidamente por la aldehído dehidrogenasa en ácido fórmico o formato, el cual a su vez es metabolizado a dióxido de carbono y agua en presencia del ácido tetrahidrofólico. El formato y el formaldehído pueden ocasionar signos de toxicidad por sobredosis similares a la toxicidad del metano y se asocian con acidosis metabólica.⁶⁵

Las concentraciones plasmáticas de formaldehído y fosfato son comparables a los niveles endógenos siguientes a la administración de las dosis usuales.⁶⁶ No causa dolor a la inyección y es hidrosoluble, y puede ocasionar dolor o parestesia perineal inexplicada.

El tiempo para el efecto pico se ha visto que es mayor que con el propofol, y el tiempo de recuperación más

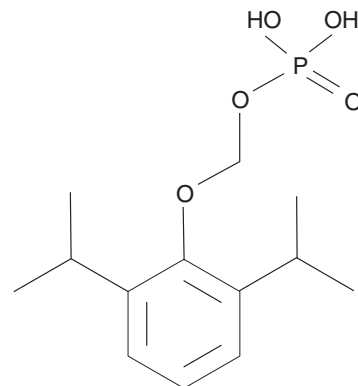


Figura 24–7. Estructura química.

prolongado ha sido aprobado para sedación moderada, pero no para sedación profunda.

La vida media de distribución del fospropofol es de aproximadamente 6.5 min, la vida media de eliminación es de unos 46 min y la vida media de residencia de 17 min. Se ha demostrado que el tiempo medio para la concentración pico del propofol después de la administración de fospropofol 6 mg/kg es de 12 min.⁶⁷

Algunos estudios farmacocinéticos publicados aseguran que la farmacocinética del propofol liberado a partir del fospropofol difiere de la del propofol lipídico. Su pH es de 8.2 a 9.⁶⁸ El propofol y el fospropofol están unidos a las proteínas en cerca de 98%, principalmente a la albúmina.

La farmacocinética del fospropofol no se altera en pacientes con trastornos moderados de la función renal (Cl de creatinina mayor de 30 mL/min).

No hay datos en pacientes con valores más bajos, ni tampoco en trastornos de la función hepática, raza, edad, etc., y se ha visto que alteraciones en la concentración de la fosfatasa alcalina no tienen efecto sobre la concentración del fospropofol.⁶⁹

No se han reportado reacciones adversas por aumento del fósforo sérico, pero la exposición a grandes cantidades de fosfato podría ocasionar hipocalcemia con parestesia, espasmos musculares y convulsiones.

Las ventajas potenciales del fospropofol estarían relacionadas con conseguir evitar la emulsión lipídica:

- Dolor en la vena a la inyección.
- Riesgo de infección.
- Sobrecarga de lípidos en administración prolongada.
- Depresión respiratoria y cardíaca relacionada con la dosis.

THR 918661/AZD3043

Este modulador alostérico (las enzimas alostéricas son las que presentan el sitio activo como entidad tridimensional donde ocurren los diversos procesos relacionados con el metabolismo celular, síntesis, hidrogenación, deshidrogenación, catálisis, etc., y otro ubicado en el lado contrario denominado sitio o región alostérica, donde se unen los componentes no proteicos como coenzimas y cofactores enzimáticos para la activación de la holoenzima) del grupo de los eugenoles o derivados de la esencia de clavo tiene un inicio de acción más lento y una duración más prolongada que la del propofol.⁶³

El PDF0713 tiene acción corta como el propofol, pero sin dolor a la inyección; la concentración en la fase acuosa del R, R) -2,6-di-secobutil fenol a 1% es 0.38

(0.02) mg/mL, mientras que la concentración en la fase acuosa del propofol en el diprivan fue de 4.1 mg/mL; esta reducción puede explicar la ausencia de dolor a la inyección.

Tiene actividad antiemética en hurones al igual que se demostró con el propofol en modelos de laboratorio. Produce efectos similares que en el humano; sin embargo, es posible que su inicio y tiempo para el efecto pico sea diferente que los del propofol. Aun cuando en el hombre la recuperación después de algunos bolos parece ser satisfactoria, su comportamiento durante y después de la infusión exige más investigaciones.

Dexmedetomidina

Es una sustancia con propiedades hipnóticas y sedantes que no actúa por la vía GABA, sino sobre receptores α_2 adrenérgicos en el tallo cerebral, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes al propofol, y su efecto sedante aparece mucho más tarde que con el propofol. Puede tener efectos anestésicos pero en dosis muy altas. Activa las vías neuronales relacionadas con el sueño no REM, y los cambios observados con el EEG sugieren también similitud de este medicamento con la sedación y el sueño natural (figura 24-8).

En un ensayo clínico⁷⁰ aleatorizado comparado con el midazolam en pacientes intubados en cuidado intensivo el delirio ocurrió con mucha menos frecuencia; además, redujo la estancia en la UCI y el tiempo para la extubación, siendo la diferencia muy significativa con el midazolam.

En otro estudio al azar comparado con propofol en pacientes que habían sido sometidos a cirugía de *bypass* coronario, el tiempo para retirar el ventilador y el tiempo para la extubación fueron más cortos y el requerimiento de morfina fue menor que con propofol.⁷¹

Su uso está muy indicado para analgesia, como coadyuvante en anestesia de pacientes con alto riesgo cardiovascular,⁷² compromiso de la vía aérea o cuando se requiere cooperación del paciente, como en algunos casos

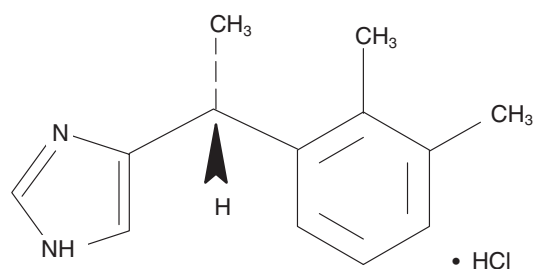


Figura 24-8. Estructura química de la dexmedetomidina.

neuroquirúrgicos. La experiencia ha demostrado beneficio en pacientes con *delirium tremens* o abstinencia, y por supuesto en el cuidado paliativo.

En un estudio se evaluó la actividad analgésica en 100 mujeres después de una histerectomía abdominal y se comparó el uso de morfina sola y morfina–dexmedetomidina. El tratamiento mediante la combinación ocasionó una disminución considerable en la náusea con relación al uso de la morfina sola en dosis equianalgésicas.

En pacientes de alto riesgo cardiovascular el metaanálisis de un trabajo al azar reveló un bajo riesgo a toda causa de mortalidad y también de infarto miocárdico. En cirugía bariátrica, donde el paciente obeso con frecuencia está afectado por enfermedad arterial coronaria, apnea del sueño y otros problemas de la vía aérea,⁷³ la dexmedetomidina se ha combinado con desflurano con muy buenos resultados. Combinada con fentanilo reduce el dolor, el tiempo para la extubación y los requerimientos de morfina en el posoperatorio.^{74,75}

En niños parece que el requerimiento es mayor que en el adulto con dosis de carga de 1.5 a 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Con respecto a sus efectos cardiovasculares, no debería usarse en niños o en adultos susceptibles de bradicardia o bloqueo atrioventricular. No debe utilizarse, por lo tanto, en pacientes con riesgo de trastornos hemodinámicos o de conducción cardíaca.

DERIVADOS DEL ETOMIDATO

El etomidato fue utilizado ampliamente para inducción y mantenimiento de la anestesia a causa de su corta duración de acción y la estabilidad hemodinámica. Estas características fueron sopesadas con su tendencia a las mioclonías, la náusea y el vómito posoperatorio (PONV). El conocimiento del riesgo de ocasionar depresión adrenocortical ocasionó su abandono en la UCI para obtener sedación, pero continúa siendo utilizado en la inducción al no comprobarse este efecto con dosis bajas.

Un trabajo comparativo aleatorizado con dosis únicas de etomidato y ketamina en pacientes críticos demostró que el porcentaje de pacientes con insuficiencia adrenal fue significativamente superior en el grupo de etomidato que en el otro grupo.

Se ha pretendido mejorar la farmacología clínica del etomidato basándose en un mayor entendimiento de la acción de los medicamentos a nivel molecular y la

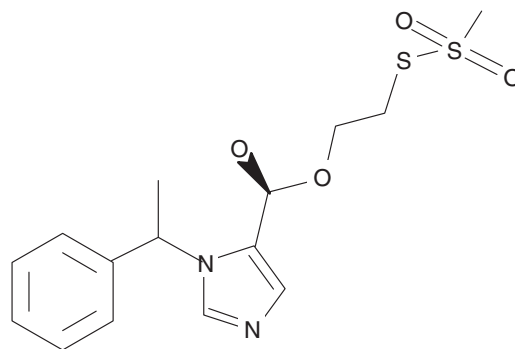


Figura 24–9. Estructura química del R(+)-MTS–etomidato.

modificación química de la molécula para conseguir una hidrólisis por esterases.

El etomidato potencia la activación del receptor GABA A. Este receptor es pentamérico con dos sitios de enlace etomidato.

Metanetiosulfato–etomidato

El metanetiosulfato–etomidato (MTS–etomidato) es un análogo del etomidato, el cual forma un enlace covalente a uno de estos sitios de enlace pero no a los dos. Esto le confiere la orientación dentro de su sitio de enlace en el receptor GABA A e identifica los residuos con los cuales interactúa⁷⁶ (figura 24–9).

Las propiedades hipnóticas del MTS–etomidato se han demostrado en batracios. Sin embargo, son aún poco claros la duración del efecto hipnótico y el impacto sobre la adrenocorticoesteroidogénesis. A causa de su unión con un enlace covalente hacia el sitio receptor, el MTS–etomidato no es un candidato para desarrollo clínico y debería considerarse como una prueba molecular para conseguir el sitio de enlace desconocido del etomidato.

Metoxycarbonil–etomidato

El metoxycarbonil–etomidato, conocido también como el MOC–etomidato, es un análogo del etomidato que deprime únicamente en forma breve la función adrenocortical⁷⁷ después de una dosis única en ratas. Datos publicados comparando los efectos del etomidato y el MOC–etomidato sobre la función adrenocortical en ratas se fundamentaron en inyecciones de hormona adrenocorticotrópica 15 min después de la administración en bolo de los agentes hipnóticos. En ese momento el MOC–etomidato se había eliminado casi por completo,

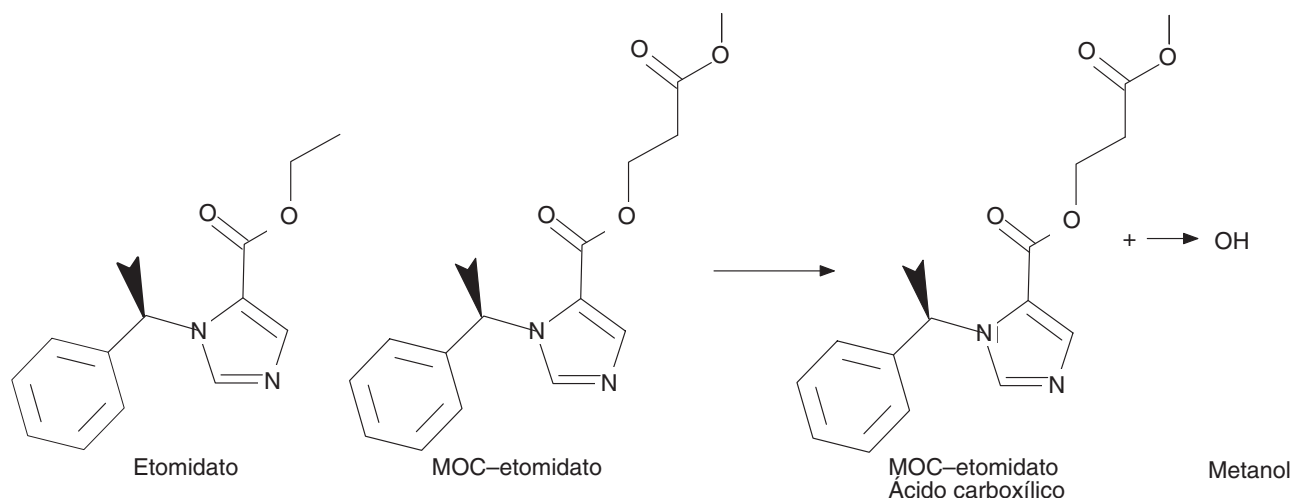


Figura 24–10. Estructura química.

mientras que el etomidato estaba presente en una concentración significativa (figura 24–10).

Por lo tanto, aunque la función adrenocortical haya demostrado una muy rápida recuperación después de una dosis única de MOC-etomidato, es probable que sea deprimida durante infusiones aunque dicho efecto termine rápidamente al finalizar la infusión, por el metabolismo del medicamento.⁷⁸

La inyección bolo del MOC-etomidato indujo una anestesia hemodinámicamente estable de duración corta en ratas, pero, aunque el grado y la duración de la reducción de la presión arterial inducida por el MOC-etomidato fueron menores que las vistas en animales que recibieron etomidato o propofol, estos datos deben interpretarse con cuidado. La duración de la hipnosis después de un bolo de etomidato o propofol fue muy sensible a la dosis administrada, mientras que el breve periodo de anestesia inducido por el MOC-etomidato es casi independiente de la dosis. Los tres produjeron la pérdida del reflejo de retiro en ratas con DE50 de 1.0, 4.1 y 5.2 mg/kg, así que el MOC-etomidato es menos potente que sus predecesores. Además, dada su breve duración de acción, el mantenimiento de la anestesia por una infusión requiere una considerable cantidad de medicamento con su consiguiente metabolismo a ácido carboxílico y metanol, pero no están muy claras ni la seguridad de estos metabolitos ni las cantidades probables de acumulación después de una infusión prolongada.

Se sabe que después de una infusión prolongada de remifentanilo la concentración arterial de su metabolito ácido es muchas veces mayor que el medicamento madre, y esto es aún mayor en pacientes con trastornos renales. Por fortuna, este metabolito es bien tolerado, pero no puede asumirse esto mismo automáticamente para

los metabolitos de un nuevo medicamento. Aunque los estudios actuales describen el MOC-etomidato como muy atractivo, se requiere una evaluación más profunda en humanos.

Carboetomidato

El carboetomidato representa una solución alternativa al problema de la supresión adrenocortical por el etomidato; se enlaza a la enzima P450 11-β-hidroxilasa y por lo tanto suprime la esteroidogénesis. Este efecto se debe a la unión de un átomo de nitrógeno en el anillo imidazólico del etomidato en el hierro del hem dentro del sitio activo de la enzima 11-β-hidroxilasa.⁷⁹

La eliminación del enlace del átomo de nitrógeno del etomidato reduce la potencia inhibitoria adrenocortical tres veces, mientras que la molécula sigue siendo activa como hipnótico.

El carboetomidato es un compuesto obtenido en una clase de análogos del etomidato diseñados para no producir inhibición de la función adrenocortical en dosis clínicamente relevantes. Cuando se probó en humanos se observó que la vida media de concentración para la inhibición de la síntesis del cortisol por el carboetomidato y el etomidato fue de 2.6 nM y 1.3 nM, respectivamente, con una diferencia de potencia en el orden de 3.

Las concentraciones de corticosterona sérica en ratas con carboetomidato no fueron significativas con relación al etomidato clásico.⁸⁰ El carboetomidato es hipnótico en batracios y ratas, y dosis bolo hipnóticas de 14 mg/kg produjeron cambios mínimos en la presión arterial en ratas.

Puesto que el carboetomidato no debería suprimir la función adrenocortical durante su administración, po-

dría utilizarse para el mantenimiento de la anestesia o para sedación.

El MOC-etomidato y el carboetomidato representan dos mecanismos diferentes sobre los efectos adrenocorticales del etomidato; así, el rápido metabolismo del MOC-etomidato puede considerarse como una solución farmacocinética. Este rápido metabolismo por esterasas elimina también la causa de depresión adrenocortical.

El carboetomidato ofrece una solución farmacodinámica, pues al eliminar el átomo de nitrógeno del etomidato disminuye la depresión adrenocortical, como ya se dijo.

Ambos medicamentos parecen ofrecer las principales ventajas del etomidato, son potentes anestésicos con mínimos efectos hemodinámicos, pero lo que no está muy claro es si las mioclonías, la náusea y el vómito no se inhiben.

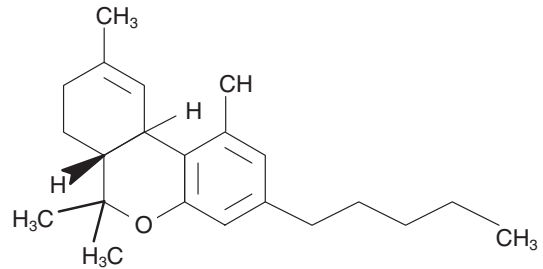
ENDOCANNABINOIDES

El descubrimiento del tetrahidrocannabinol (THC) fue descrito por primera vez en “El aislamiento, la estructura y síntesis parcial de un componente activo de hachís”, publicado en el *Diario de la Sociedad Química Americana* en 1964.

La investigación fue publicada también en la revista académica *Ciencias* con “Marihuana química”, por Rafael Mechoulam,⁸¹⁻⁸³ en junio de 1970, seguido de “Bases químicas de la actividad de hachís” en agosto de 1970. En este último caso el equipo de investigadores de la Universidad Hebrea y la Facultad de Farmacia en la Universidad de Tel Aviv experimentó en la Escuela de Medicina con monos para aislar los compuestos activos en el hachís. Sus resultados proporcionaron evidencia de que, a excepción del tetrahidrocannabinol, no hay en el hachís ningún otro compuesto activo principal (figura 24-11).

Todo este considerable progreso hacia el entendimiento de los mecanismos de acción de los efectos inhibitorios de la marihuana sobre la marcha, el conocimiento, la percepción del dolor y otras funciones del sistema nervioso central, ha comprobado que esta droga ilícita utilizada durante más de cuatro milenios también debe la mayoría de sus efectos psicotrópicos al mismo componente químico, el tetrahidrocannabinol (THC).

Los endocannabinoides son sustancias endógenas que se enlazan y activan a por lo menos dos de los receptores



(-)-(bis-,10bisR)-6,6,9-trimetil-3-pentilo-6a,7,8,10a-tetrahidro-6Hbenzop[c]chromen-10-ol

Figura 24-11. Estructura química.

de membrana de alta afinidad descubiertos para el principio psicoactivo de la marihuana, el tetrahidrocannabinol (THC). Hasta ahora se han descrito tres tipos de endocannabinoides en los tejidos nerviosos y no nerviosos.⁸⁴⁻⁸⁶

Las anandamidas⁸⁷ son amidas de la etanolamina con ácidos grasos poliinsaturados, y de ellas las más estudiadas han sido la araquidonoiletanolamida (AEA), el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y el 2-araquidonoilgliceril éter o noladina,⁸⁸ cuya actividad farmacológica como endocannabinoide no ha sido completamente demostrada. Se ha propuesto un congénere AEA completamente saturado, la palmitoiletanolamida (PEA), que actúa como un endocannabinoide en receptores aún no bien determinados, pero su mecanismo preciso como analgésico y antiinflamatorio no es conocido (figura 24-12).

Vías metabólicas y *targets* moleculares⁸⁹

Se han descrito mecanismos bioquímicos para la síntesis e inactivación para las AEA, PEA y 2-AG.⁹⁰ Los endocannabinoides no se almacenan en vesículas como otros mediadores, sino que se producen a demanda. Esta característica es el resultado de un mecanismo biosintético gracias a la presencia de precursores fosfolípidos

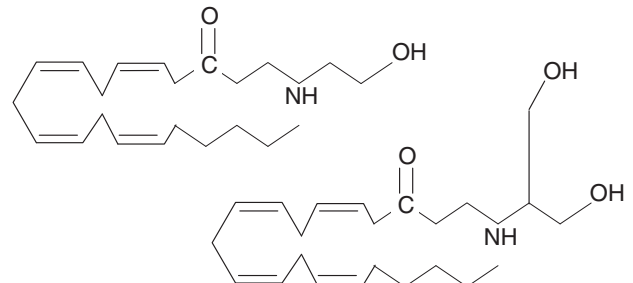


Figura 24-12. Estructura química.

para estos compuestos y de fosfodiesterasas Ca^{2+} sensitivas para la conversión de estos precursores en endocannabinoides. La biosíntesis de ellos es seguida inmediatamente por su liberación, la cual sucede a través de la membrana celular de acuerdo con su gradiente de concentración, y probablemente es facilitada por un transportador selectivo de membrana.⁹¹

Una vez liberados por las células estimuladas, los endocannabinoides actúan primariamente en receptores cannabinoides para THC, y aunque hay evidencias de la existencia de dos o más subtipos de tales receptores, las únicas proteínas G acopladas a la membrana determinadas hasta ahora capaces de ser activadas por AEA, y especialmente 2-AG, son los receptores cannabinoides CB_1 y CB_2 .

El AEA es casi funcionalmente inactivo en los receptores CB_2 , mientras que el 2-AG es equieficaz en ambos subtipos de receptores. Mientras que los receptores CB_2 parecen expresarse casi únicamente en las células inmunitarias, los niveles detectables de receptores CB_1 no se hallan únicamente en las células neuronales centrales y periféricas (sensoriales y autónomas), sino también en otros tipos de células que están en diversos órganos.

En el cerebro los CB_1 son más densos en áreas que controlan funciones motoras, cognitivas, emocionales y sensoriales, por ejemplo en hipocampo, ganglios basales, cerebelo, corteza, tálamo, amígdala y bulbo olfatorio. También se hallan en áreas que controlan el dolor, la temperatura corporal, los ciclos vigilia-sueño y funciones hormonales en pequeños núcleos del tallo cerebral, la médula y el hipotálamo, así como en la glándula pituitaria.⁹²

Efectos neuromodulatorios de los endocannabinoides

Por su acople a las proteínas G_i/o los receptores cannabinoides disparan muchas señales en células excitables y no excitables. La inhibición de la adenilato ciclasa y la estimulación de proteínas cinasas mitógeno activadas ERK1/ERK2 es común a los receptores CB_1 y CB_2 .* También se ha sugerido que los receptores CB_1 inducen movilización del Ca^{2+} intracelular y formación de eicosanoides, actuando posiblemente sobre las enzimas fosfolipasa C y A_2 . En el SNC estos efectos llevan a la interferencia postsináptica por los endocannabinoides sobre la actividad de otros neuromoduladores, como también sobre la modulación de la plasticidad neuronal, pero es posible que, más relevantes con el papel propuesto de los endocannabinoides como neuromoduladores, sean

sus efectos sobre los canales de Ca^{2+} y K^+ dependientes del voltaje.

La inhibición del glutamato y la liberación de GABA mediada por el CB_1 se han correlacionado recientemente con la capacidad de los endocannabinoides de actuar como mediadores retrógrados fundamentales de la despolarización inducida por inhibición de las corrientes postsinápticas excitatorias (DSE) o inhibitorias (DSI), respectivamente, en las células cerebelosas de Purkinje o en las neuronas piramidales CA1 del hipocampo.⁹³

Se ha observado que los receptores CB_1 se asocian con las fibras nerviosas y los axones terminales pero no con el soma neuronal, lo cual está de acuerdo con los efectos inhibitorios presinápticos de los cannabinoides sobre la liberación del neurotransmisor en el cerebro.⁹⁴

Se ha comprobado además que los receptores CB_1 mRNA existen en las neuronas estriónigrales que contienen dinorfina y sustancia P y en las neuronas estriopálidas que contienen encefalina. Se ve también un patrón de colocalización similar en otras regiones cerebrales que podrían tenerse en cuenta para algunos de los efectos exógenos y endógenos cannabinoides sobre las funciones del sistema nervioso central, incluyendo la inhibición de la supresión de la memoria de corta y larga duración, del comportamiento motriz y de la inducción de catalepsia, sedación y analgesia.

Endocannabinoides y dolor⁹⁵⁻⁹⁷

Se han llevado a cabo extensos estudios que sugieren el compromiso de los endocannabinoides y los receptores CB_1 en el control de la nocicepción y en particular sobre el dolor inflamatorio crónico. El receptor CB_1 en ratones *knock-out* no parece mostrar alteración de la nocicepción, sugiriendo por lo tanto la existencia de una posible acción tónica del sistema endocannabinoide en el control de la percepción del dolor. Por otro lado, ratas FAAH *knock-out* muestran baja sensibilidad a la noci-

* Superfamilia de las proteínas serina-treonina cinasas que son activadas por diversos estímulos mediante las cascadas de proteínas cinasas. Dos importantes mensajeros intracelulares activados por los receptores opioides son las proteínas cinasa mitógeno-activadas (MAP) ERK-1 y ERK-2. Éstas permanecen disponibles para las señales extracelulares cinasa relacionadas. Estas MAP cinasas han demostrado ser un componente importante de las vías a través de las cuales los receptores acoplados a la proteína G regulan una diversidad de eventos celulares, incluyendo el crecimiento y la diferenciación. Recientemente el ERK neuronal en la médula espinal ha demostrado que participa en el proceso de la señal nociceptiva, destacándose otra vía potencial a través de la cual los receptores opioides pueden modular la transmisión del dolor.

cepción comparadas con ratas salvajes, indicando que los niveles aumentados de endocannabinoides en áreas del sistema nervioso relacionadas con el control del dolor pueden provocar analgesia. El estímulo eléctrico de la sustancia gris periacueductal (SGP) induce analgesia CB₁ mediada concomitantemente con la liberación de AEA en microdiálisis a partir de esta región del tallo cerebral. También la inyección de formalina en el tren anterior induce una respuesta nociceptiva concomitante con la liberación de AEA a partir de la SGP, estableciendo por lo tanto una correlación entre la nocicepción y la liberación supraespinal de endocannabinoides.

Hay un interés considerable en determinar el papel que desempeña cualquiera de los opioides en la antinocicepción cannabinoide inducida. El THC estimula la liberación de opioides endógenos, lo cual contribuye a la analgesia ocasionada por este compuesto.

Recientemente se ha demostrado que los cannabinoides y los opioides actúan sinérgicamente para controlar la percepción del dolor; se trata de un hallazgo que puede resultar en una atractiva estrategia terapéutica para el control del dolor, pero el AEA no provoca antinocicepción por el mismo mecanismo del THC, el cual parece provocar liberación de dinorfina A u otro agonista receptor opioide μ . Además, el efecto analgésico del AEA intratecal, a diferencia del THC, no es totalmente bloqueado por el SR141716A (antagonista selectivo de receptores CB₁), corroborándose por lo tanto la existencia de receptores no CB₁ para el AEA en la médula espinal. Otras evidencias para el papel de receptores no CB₁ en la antinocicepción AEA inducida vienen de estudios sobre algunos análogos de la capsaicina. Por su acción en un tipo de nociceptor recientemente identificado (el receptor vaniloide VR1), estas sustancias sintéticas inducen hiperalgesia seguidas de una rápida taquifilaxia e insensibilidad al estímulo doloroso.

Se pensó originalmente que sustancias que pudieran activar los receptores VR1 y CB₁ simultáneamente podrían ejercer efectos analgésicos ultrapotentes. Por lo tanto, el híbrido AEA/capsaicina, N-vanilil-araquidamida (arvanil)⁹⁸ fue sintetizado y demostró ser un analgésico extremadamente potente en ratas cuando se utilizó el *test* del plato caliente y la administración intratecal o intracerebroventricular (CE₅₀ = 30 a 40 ng/ratón). Sin embargo, el efecto analgésico del arvanil no se bloqueó ni por el SR141716A ni por el antagonista del receptor vaniloide, la capsazepina.

Este hallazgo, junto con la observación de que la capsaicina era más potente en el *test* del plato caliente cuando la latencia era medida 24 h después de su administración, mientras que los efectos analgésicos del arvanil y el AEA fueron máximos 3 min después de la inyección,

llevó a sugerir que ni los receptores CB₁ ni los vaniloides comprometían el efecto analgésico inducido en ratas por AEA y más eficazmente por el arvanil. Esta hipótesis se confirmó al observar que el efecto muy potente inducido por el arvanil en el *test* de la formalina en ratas (CE₅₀ = 0.1 mg/kg) no se atenuó ni por la capsazepina ni por el SR141716A. Cualquiera que sea su mecanismo de acción, los agonistas híbridos VR1/CB₁ posiblemente van a representar la base para el desarrollo de nuevos medicamentos analgésicos potentes.

Endocannabinoides y sedación

Además de los efectos sedantes de la marihuana, se conoce poco sobre su posible papel en el sistema endocannabinoide en el control del ciclo vigilia-sueño o en sus aspectos patológicos. Sin embargo, se demostró que otro ácido graso amida (oleamida) se producía en el LCR de mamíferos deprivados de sueño, e inducía el sueño en ratas. Aunque se han demostrado muchos sitios de acción para la oleamida no CB₁ ni CB₂ con un patrón de inducción de sueño diferente a partir de la AEA, hay evidencia de que por lo menos parte de los efectos hipnóticos de la oleamida se deben a la intermediación de los endocannabinoides.

En efecto, la oleamida es un sustrato que puede inhibir competitivamente y de manera eficiente la hidrólisis AEA, como también facilitar las acciones AEA *in vivo* e *in vitro*, posiblemente aumentando los niveles endógenos AEA. También, el antagonista CB₁ SR141716A atenúa los efectos sedantes de la oleamida aunque este último compuesto no activa receptores CB₁ o CB₂. Además, el SR141716A administrado *per se* incrementa el tiempo gastado de despertar de las ratas.⁹⁹⁻¹⁰³

El dronabinol es un THC sintético disponible con el nombre de Marinol[®], considerado como no narcótico y con un bajo riesgo de dependencia física o mental, y hasta ahora aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la anorexia,¹⁰⁴ como también para la náusea refractaria y el vómito en pacientes sometidos a quimioterapia, al igual que el babilone y el sativex, este último indicado en el dolor neuropático y la espasticidad.

Conclusiones

Como ya se ha visto, es muy probable que el sistema endocannabinoide, que comprende los receptores CB₁ y CB₂ y otros aún por descubrir, sus ligandos endógenos y las enzimas y proteínas responsables para la biosínte-

sis e inactivación endocannabinoide, faciliten la síntesis de nuevos agentes para la TIVA y para el tratamiento del dolor en general. Agentes que activen los receptores cannabinoides modulando la liberación y la acción de mediadores neurotransmisores e inflamatorios podrían producir analgésicos eficaces.

Los efectos adversos¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ tipo marihuana de los agonistas del receptor CB₁ pueden prevenirse con el uso de agentes selectivos CB₂ o de análogos aún por desarrollar que no crucen la BHE, aunque estas estrategias podrían llevar también a una disminución de la eficacia del efecto analgésico.

Si se confirmara la existencia de un tono antinociceptivo endógeno por endocannabinoides en experiencias venideras, entonces los inhibidores selectivos de la captación celular de endocannabinoides o hidrólisis enzimática que faciliten dicho tono podrían resultar en medicamentos analgésicos desprovistos de efectos psicotrópicos.

Finalmente, endocannabinoides selectivos basados en agonistas receptores CB₁, como el araquidonoil-2-cloro-etilamida solo o junto con análogos de la oleamida, podrían ejercer efectos tanto analgésicos como hipnóticos con poco potencial para dependencia física, y únicamente pocos efectos colaterales inmunosupresores típicos del THC. Sin embargo, las posibles acciones cardiovasculares de estos compuestos podrían representar un factor de complicación en cirugía.

De todas maneras, la gran ventaja del posible uso futuro en anestesia clínica de los medicamentos basados en endocannabinoides por sobre los anestésicos convencionales podría residir en su capacidad de inhibir simultáneamente la percepción del dolor, induciendo sedación e hipomotilidad sin ningún efecto neurotóxico ni hepático.

NUEVOS EQUIPOS DE SUMINISTRO

Es obvio que al paso de los años las cosas también cambian. Igual ocurre con la especialidad de la anestesiología. Desde fines de la década de 1940 ya se usaban los bolos, pero luego se iniciaron las infusiones con macrogoteo, pasando posteriormente a los microgoteos. Con el advenimiento de los infusores, primero manuales y luego con el TCI utilizando bombas computarizadas, se han facilitado las técnicas de la TIVA y, por lo tanto, se ofrece una mayor seguridad para el paciente, para el anestesiólogo y, por ende, para la institución en donde

se realice el procedimiento. Otra ventaja es la mayor facilidad de suministro de los medicamentos, cada uno en forma independiente, para así poder garantizar un mejor resultado, puesto que la mezcla de dos o más medicamentos en una misma solución se transforma en un nuevo medicamento del cual se desconoce qué efectos adversos pudiera ocasionar, o si se pudiese ver una mayor sinergia o una menor potencia de efecto. En Colombia la entidad oficial que rige el uso racional, conveniente y seguro de los medicamentos no ha aprobado en ningún momento esta clase de mezclas y, por lo tanto, en caso de tener un accidente con el paciente, la responsabilidad recae directamente sobre quien está suministrando la anestesia, o sea únicamente sobre el anestesiólogo.^{108,109}

Si bien es cierto que las técnicas anestésicas de TIVA se han utilizado durante mucho tiempo con mezclas de opioide e hipnótico: propofol-fentanilo (profen), propofol-alfentanilo (propal) e incluso propofol-remifentanilo (prorem), se debe considerar que, si el paciente requiere en el intraoperatorio más hipnosis, no es necesario suministrarle también opioide y, al contrario, si se necesita aumentar la analgesia no es necesario aumentarle la hipnosis. Es ésta, pues, otra razón clara para no utilizar mezclas sino dosificaciones independientes.¹¹⁰

Modelos de simulación y aplicación para anestesia

Durante el comienzo de la mitad del siglo XX la anestesia inhalatoria tuvo un avance vertiginoso con técnicas de administración sofisticadas mediante vaporizadores específicos para cada gas, y posteriormente con el análisis de los gases espirados. La anestesia total intravenosa, en cambio, se mantuvo en la administración por goteo con base en cálculos por kilogramo de peso. Pero desde finales de la década de 1960 se desarrollaron los primeros modelos farmacocinéticos compartimentales, y se produjo un avance vertiginoso junto a la bioingeniería de fármacos y el desarrollo de la computadora.¹¹¹

Los modelos de simulación surgieron a partir de la década de 1980 con Krueger, Thiemer y Schwilden, quien en 1981 desarrolló el primer modelo TCI, que fue luego aplicado en clínica por Schüttler en 1982, iniciándose así el uso de perfusores en la técnica de infusión controlada hacia un objetivo o TCI con propofol.¹¹²⁻¹¹⁴

Los sistemas TCI se programan con modelos farmacocinéticos que describen matemáticamente los procesos de distribución y eliminación del fármaco. Aunque diferentes sistemas TCI pueden utilizar distintas técnicas matemáticas, el resultado práctico final sigue siendo

una variación poco notoria del esquema BET (bolo, eliminación y transferencia).

Los sistemas abiertos TCI se han implementado por los nuevos conocimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos, pero, aunque los fabricantes de equipos de suministro son responsables de los sistemas electrónicos y mecánicos, los cuales liberan el medicamento a ciertas velocidades de infusión determinadas por modelos matemáticos, la elección del modelo mantiene una duda al pensar si es apropiado o no para cada paciente, y esto es responsabilidad exclusiva del anestesiólogo. Hasta el momento sólo el propofol y el remifentanilo han sido licenciados específicamente para el TCI.

Sólo en 1994 surge el primer simulador anestésico para pacientes, el Diprifusor, ideado por Gabin Kenny en Glasgow,¹¹⁵ luego el Remifusor, y en la actualidad ya se cuenta con diversos infusores que contienen más de un modelo de simulación para calcular la dosificación, ya sea en plasma o en sitio efectivo, como el TIVA Trainer.¹¹⁶

De todas maneras, habiendo destacado con diversos estudios las ventajas de los modelos farmacocinéticos y fisiológicos con relación a la biofase,¹¹⁷ aún permanece en el empirismo el modelo que ligue la concentración arterial con el sitio efectivo.

Dicho enlace empírico debería incluir los efectos de tolerancia y sensibilización. Otro problema es la búsqueda de un modelo fisiológico más real del proceso de distribución del medicamento hacia el sitio efectivo y la interacción con su receptor, incluyendo éstos el flujo sanguíneo, la permeabilidad a través de la pared capilar, la difusión intratisular, así como también la cinética inespecífica de enlace a los tejidos y específica al receptor.^{118–120}

El hecho de que en los modelos convencionales se tenga en cuenta un solo parámetro para todos esos procesos (τ = tiempo de equilibrio) indica que aún falta una información más detallada en cuanto a los datos de farmacocinética y farmacodinamia.^{121–126}

Nuevos diseños y métodos experimentales, como por ejemplo la cinética en órganos aislados, la tomografía por emisión de positrones y la microdialisis, pueden ser útiles en el evento de que los procesos de distribución sean lentos para identificar modelos de enlace más complejos.

Considerando la interacción del medicamento con el receptor, el curso de tiempo del efecto puede depender de las ratas de asociación y disociación de un complejo ligando–receptor, así como también de la densidad de los sitios de enlace disponibles. Esto último fue demostrado por Zhu y col. para el doxacurio. Finalmente, es preciso recurrir a los modelos de respuesta indirecta para explicar la relación farmacocinética–farmacodiná-

mica cuando el efecto no se ocasiona directamente por la interacción medicamento–receptor.^{127,128}

Estos adelantos indican que cada día se va entendiendo mejor cómo obtener las concentraciones más adecuadas con dosificaciones menores pero seguras, y más aún contando con el monitoreo de función cerebral con el BIS, los potenciales evocados, la entropía^{129–131} y el MSI (*Med Storm Innovation*), monitores que también van avanzando cada día más, por ejemplo el BIS, que ya puede dar información simultánea de los dos hemisferios.^{132,133}

Se investiga desde hace varios años el sistema de suministro anestésico en lazo cerrado.^{134,135} Por medio de una serie de sensores y de un monitor de control el sistema registra un encefalograma del paciente y su índice biespectral, por ejemplo, que mide el estado de hipnosis y por lo tanto el nivel de conciencia.^{136–146} Este dato oscila entre 100 (máxima alerta) y 0 (estado de inconsciencia profundo). Los investigadores han trabajado en una región de índice biespectral de entre 40 y 60, correspondiente a la anestesia quirúrgica adecuada.^{147–150}

Los datos obtenidos se procesan en una computadora que aplica algoritmos que calculan en forma automática la dosis adecuada del anestésico en función de los valores medidos y deseados. La computadora se conecta a la bomba de suministro del medicamento automatizando totalmente el sistema.

Se ve entonces que el TCI disponible actualmente sigue siendo únicamente de asa abierta, es decir, no hay *feedback* de la medida de un efecto a partir del paciente hacia el sistema TCI. A pesar de que la anestesia de asa cerrada ha sido objeto de una investigación considerable, aún no se ha desarrollado comercialmente.

Sedasy®

El Sedasy® es un nuevo sistema desarrollado para sedación automatizada con propofol junto con un buen monitoreo y un *software* sofisticado. Descrito como “sedación personalizada asistida por computadora” (CAPS), los monitores usados son EEG, SaO₂, CO₂ espirado y respuesta del paciente a estímulos auditivos. Sometido a diversos valores de monitoreo y engranajes de seguridad, el sistema administra el propofol para sedación de acuerdo con la información de prescripción, es decir, titulación lenta con pequeños incrementos.

La operación del protocolo de sedación depende de la respuesta del paciente y la ausencia de apnea o de saturación. El Sedasy® puede detenerse o disminuir la cantidad de propofol, pero no la puede aumentar. Es, por lo tanto, un sistema híbrido más complejo que un sis-

tema de asa abierta como el Diprifusor, por ejemplo, pero no es aún un sistema de asa cerrada que títule el medicamento *vs.* una medida del efecto para obtener una determinada hipnosis. En cambio, posee un protocolo de sedación fija o prefijado y responde para proteger la seguridad del paciente. Cuando se usa en pacientes sometidos a endoscopia da una sedación satisfactoria sin efectos adversos atribuibles al funcionamiento del aparato. Es evidente que el uso de este dispositivo requiere el control clínico durante la sedación.

POSICIÓN FUTURA DE LA ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA ANTE EL SISTEMA ECOLÓGICO

Es muy evidente que todos los fluorocarbonos destruyen la capa de ozono, lo cual es sustentado por múltiples estudios¹⁵¹ (cuadro 24–1).

El daño a la capa de ozono es producido principalmente por el uso de clorofluorocarbonos (CFC).¹⁵² El efecto invernadero evita que el calor del sol deje la atmósfera y vuelva al espacio; esto calienta la superficie de la Tierra, con lo cual se produce tal efecto. Existe en la atmósfera una cierta cantidad de gases de efecto invernadero necesaria para calentar la Tierra.^{153,154}

Actividades como la quema de combustible fósil crean una capa gaseosa demasiado densa para permitir que escape el calor. Muchos científicos consideran que como consecuencia se está produciendo el calentamiento mundial. Otros gases que contribuyen al problema incluyen los bromoclorofluorocarbonos (BCFC), el metano, el óxido nitroso y los líquidos anestésicos inhalados. Los BCFC son los derivados de los hidrocarburos saturados obtenidos mediante la sustitución de átomos de hidrógeno por átomos de flúor, bromo o cloro principalmente. Esto puede verse en la conformación de los anestésicos líquidos volátiles (los más recientes ya carecen de bromo, pero contienen más flúor).

En el medio ambiente el flúor no puede ser destruido, sólo puede cambiar de forma. El flúor que se encuentra en el suelo se acumula en las plantas. La cantidad de este

elemento que tomen las plantas depende del tipo de planta, del tipo de suelo y de la cantidad y tipo de flúor que esté en el suelo. En las plantas que son sensibles a la exposición de flúor bajas concentraciones pueden provocar daños en las hojas y una disminución del crecimiento.

Los animales que ingieren plantas que contienen flúor pueden acumular grandes cantidades de flúor en su cuerpo, principalmente en los huesos. En consecuencia, los animales expuestos a elevadas concentraciones de flúor sufren de caries y degradación de los huesos. Demasiado flúor también puede provocar la disminución de la cantidad de alimento tomado por el estómago y alterar el desarrollo del animal. Por último, puede provocar bajo peso al nacer.

Se debe conocer lo que se ha preconizado sobre la adición de cantidades conocidas de agua en un anestésico inhalatorio como elemento de protección en contra de ciertos agentes catalizadores que generan ácidos de Lewis y pueden producir un gran riesgo para la salud por falta de estabilización. Este anestésico se degrada en presencia de cantidades pequeñas de ácidos de Lewis,^{155,156} lo que resulta en la formación de fluoruro de hidrógeno (FH o HF). La degradación de los ácidos de Lewis es neutralizada por los inhibidores de dichos ácidos, y el agua es uno de ellos.

El inicio de la reacción en presencia de menos de 300 ppm de agua y con ácidos de Lewis genera cantidades suficientes de degradantes detectables de derivados químicos como fluoruro de hidrógeno, óxido de sodio y metabolitos derivados de la degradación inicial de silicio.

Es claro que las vías metabólicas de generación de ácidos de Lewis son reales y que su presencia representa un gran riesgo para la salud del paciente quirúrgico.

Efectos en humanos^{157,158}

El ácido fluorhídrico es un contaminante cáustico, punyente e incoloro que se puede formar después de la degradación de los ácidos de Lewis del sevoflurano seco. La exposición aguda y subaguda al gas con HF puede resultar en toxicidad respiratoria severa que puede poner en peligro la vida y que está caracterizada por ede-

Cuadro 24–1. Moléculas de bromo, cloro y flúor en los anestésicos halogenados

	Halotano	Metoxiflurano	Enflurano	Isorane	Desflurano	Sevorane
Bromo	1					
Cloro	1	2	1	1		
Flúor	3	2	4	5	6	7

Fuente: el autor.

ma pulmonar, hemorragia, traqueobronquitis ulcerativa, insuficiencia renal aguda y arritmias cardíacas.

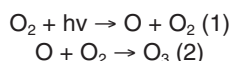
Dosis extremadamente bajas de HF en los humanos han sido asociadas con disminución en la función pulmonar (< 1 ppm) y muerte (50 ppm). Por esta razón los organismos de seguridad ocupacional recomiendan limitar la exposición a menos de 3 ppm.¹⁵⁹⁻¹⁶⁵

Se denomina agujero de la capa de ozono a la zona de la atmósfera terrestre donde se producen reducciones anormales de esta capa, fenómeno observado cada año durante la primavera en las regiones polares y que es seguido de una recuperación durante el verano.

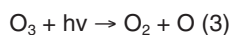
El contenido en ozono se mide en unidades Dobson (siendo UD = 2.69×10^{16} moléculas/cm² o 2.69×10^{20} moléculas/m²).

En las mediciones realizadas recientemente se ha visto una importante reducción de las concentraciones de ozono en dicha capa, con especial incidencia en la zona de la Antártida.^{166,167}

El ozono se produce mediante la siguiente reacción:



Es decir, el oxígeno molecular que se encuentra en las capas altas de la atmósfera es bombardeado por la radiación solar. Del amplio espectro de radiación incidente, una determinada fracción de fotones cumple los requisitos energéticos necesarios para catalizar la rotura del doble enlace de los átomos de oxígeno de la molécula de oxígeno molecular. Posteriormente la radiación solar convierte una molécula de ozono en una de oxígeno biatómico y un átomo de oxígeno sin enlazar:



Durante la fase oscura (la noche en una determinada región del planeta) el oxígeno monoatómico (que es altamente reactivo) se une con el ozono de la ozonfera para formar una molécula de oxígeno biatómico:



Para mantener constante la capa de ozono en la estratósfera esta reacción fotoquímica debe hacerse en perfecto equilibrio, pero estas reacciones son fácilmente perturbables por moléculas como los compuestos clorados (clorofluorocarbonos) y los compuestos bromurados.

Recuérdese que casi 99% de la radiación ultravioleta del sol que alcanza la estratósfera se convierte en calor mediante una reacción química que continuamente recicla las moléculas de ozono. Cuando la radiación ultravioleta impacta en una molécula de ozono la energía escinde la molécula en átomos de oxígeno altamente

reactivos y casi de inmediato estos átomos se recombinan formando ozono y una vez más liberando energía en forma de calor.¹⁶⁶

A pesar de que todo el ozono atmosférico es una capa de sólo unos 3 mm de espesor, su concentración es suficiente para absorber la radiación solar de longitud de onda de 200 a 300 nm. Así, la capa de ozono funciona como un escudo que protege de la radiación UV.¹⁶⁷

En septiembre de 1987 varios países firmaron el Protocolo de Montreal, en el que se comprometían a reducir a la mitad la producción de CFC en un periodo de 10 años. Sin embargo, pese a ello, la reciente producción de CFC ocasionará sobre el medio ambiente efectos negativos en los próximos años. Los CFC provocaron hasta 1990 en la capa global de ozono una disminución de 1.6 a 3.0 %; como consecuencia de ello la radiación UV-B se incrementó entre 3 y 6%. Sobre la Antártida todas las primaveras la capa de ozono es destruida ampliamente, provocando un severo aumento de radiación UV-B. Esta radiación es nociva para la vida, es mutagénica y potencialmente cancerígena, y muchos estudios han revelado su efecto inmunodepresor, así como también causante de efectos negativos para la agricultura y los sistemas planctónicos. Se observaron también efectos adversos sobre la calidad del aire en la troposfera, ya que dicho incremento de radiación altera los procesos químicos atmosféricos de esta región. Si bien la manifestación más notoria del agujero de ozono se ha dado sobre la Antártida, estudios recientes han permitido detectar situaciones similares en ambos hemisferios y, por lo tanto, en el carácter global del fenómeno.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰

Los átomos de oxígeno de esta reacción los aporta la descomposición fotoquímica del oxígeno molecular del ozono. Nótese que el átomo de ozono funciona como catalizador en el mecanismo de la reacción y, como no se utiliza, puede participar en muchas reacciones de este tipo, pudiendo destruir más de 100 000 moléculas de O₃ antes de ser eliminado por alguna otra reacción. La especie ClO es un intermediario porque se produce en el primer paso elemental y se consume en el segundo paso. Este mecanismo de destrucción de O₃ se ha comprobado por la detección del monóxido de cloro recientemente en la estratósfera. La concentración de O₃ disminuye en las regiones que contienen más ClO.¹⁷¹

La NASA señaló que, si no se hubiera firmado el Protocolo de Montreal, dos terceras partes de la capa habrían sido ya destruidas y el "agujero" de ozono también.¹⁷² Los CFC habrían aumentado en más de 1 °C la temperatura mundial, la radiación ultravioleta que daña el DNA hubiera aumentado seis veces, apenas 5 min de exposición al sol habrían causado quemaduras a la piel y los niveles de rayos ultravioleta durante el verano hu-

bieran aumentado hasta 30. Finalmente, las tormentas de verano del hemisferio norte hubieran sido mucho más poderosas. Aunque las medidas asociadas al Protocolo de Montreal han reducido las emisiones de CFC, el efecto de esta reducción sobre el agujero de ozono aún no es estadísticamente significativo. Un trabajo de Newman y col. en 2006 preveía que la recuperación total no se produciría sino hasta el año 2050, y que una recuperación parcial estadísticamente detectable no se verá sino hasta 2024. Son estos estudios razones más que suficientes para pensar muy seriamente si debemos o no seguir contaminando el medio ambiente con las emisiones ocasionadas por los anestésicos halogenados.¹⁷³⁻¹⁷⁶

El cambio climático es el tema universal por excelencia, y los gobiernos de todo el mundo se han reunido en torno a un acuerdo global que, aunque hoy avanza hacia la cumbre de México con ciertas dificultades, es el único instrumento con el cual los ciudadanos del mundo podemos esperar una estrategia favorable que nos salve de su amenaza, también global. Por estos días arden muchas ciudades y campos del mundo con temperaturas insostenibles, y otros sufren inundaciones y sequías; los alimentos escasean y las nuevas enfermedades han comenzado a golpear a los más débiles. Las migraciones por cambio climático son cada día más evidentes.

El problema del clima tiene algo que va más allá del Protocolo de Kioto: un problema de ciudadanía y civilización que significa educar a las juventudes y, en el caso de los anestesiólogos, a los residentes, quienes deberán tomar conciencia del daño climático, pues son todos ellos quienes en un futuro muy cercano deberán tomar las decisiones globales cuando expire dicho protocolo y nos hayamos acercado, como sucederá inexorablemente, a la temida cifra de los 2 °C más en nuestro medio ambiente. Pensemos entonces con una gran conciencia en un mejor futuro para quienes nos habrán de suceder.

GENÉTICA MOLECULAR

Farmacogenómica

La farmacogenómica es el desarrollo y descubrimiento de nuevos agentes farmacológicos basados en la información genómica. Esto puede influir ya sea sobre la farmacocinética o sobre la farmacodinámica.

La farmacogenética es la variedad determinada genéticamente en el metabolismo de los medicamentos.

La influencia de la variabilidad genética sobre la actividad de la colinesterasa plasmática y su influencia sobre la succinilcolina es un ejemplo muy bien conocido. El impacto que tendrá sobre la TCI es incierto.

El polimorfismo nucleótido simple A118G del gen receptor opioide mu (μ) se ha asociado con disminución de la potencia del opioide en los transportadores μ con disminución de la potencia de los opioides en los transportadores del alelo mutado G118, necesitando una dosis mayor del opioide en individuos susceptibles. El impacto farmacocinético dependerá de la velocidad de maduración del sistema enzimático específico. El propofol es poco probable que se afecte, puesto que su aclaramiento se realiza por varias vías enzimáticas. La naturaleza del polimorfismo del CYP2D6 (codeína, tramadol) puede relacionarse con un *score* de actividad y las diferencias pueden observarse en 45 semanas. El aclaramiento se reduce en el neonato prematuro, en quien el polimorfismo CYP2D6 tiene poco impacto.

¿Qué ofrecerán los futuros estudios de la genética molecular para la anestesia?

Los investigadores están trabajando para encontrar la mecánica molecular de los anestésicos, lo cual permitirá la creación de nuevos elementos más seguros y eficaces, y también ayudará a los anestesiólogos a responder o a prevenir situaciones de emergencia durante la cirugía y después de ella.

Ante todo debe pensarse que estas investigaciones dependen del dinero que suministren los fondos creados para tal efecto. En EUA el Instituto Nacional de Salud (NIH), a través del Instituto Nacional de Ciencias Médicas, ofrece dinero para la investigación de los mecanismos anestésicos. La cantidad total de dinero que el NIH administra para estas investigaciones está cerca de los 50 millones de dólares, o sea 0.25% del presupuesto total del NIH. Muy poco, ¿verdad? Y ¿cuál es el argumento?, pues que muchos pacientes mueren por múltiples enfermedades, pero muy pocos a consecuencia de la anestesia.

Sin embargo, además de las influencias clínicas hay también razones científicas para explorar los mecanismos anestésicos y así, por ejemplo, los mecanismos de conciencia y anestesia están ampliamente ligados, siendo difícil entender el uno sin el otro. Cualquier teoría que busque explicar la conciencia deberá incorporar el efecto de los anestésicos, y viceversa: cualquier teoría de la anestesia deberá incorporar lo que se conoce acerca de la conciencia.

Las nuevas técnicas para explorar los mecanismos anestésicos incluyen la resonancia magnética funcional

(fMRI), la tomografía por emisión de positrones (PET) y los métodos genéticos. Las técnicas de imagenología son muy promisorias para dilucidar los mecanismos anestésicos en cuanto que cada vez son más precisas y con mejor resolución; pronto harán posible detectar más cambios en la actividad de neuronas específicas, lo cual está permitiendo correlacionar los efectos anestésicos con los sitios anatómicos y los cambios fisiológicos.

Las manipulaciones a nivel genético ayudan a establecer qué genes son responsables de la actividad pro-teica y el efecto anestésico. Por ejemplo, la transfección (introducir ácidos nucleicos en el interior de las células) con mRNA puede llevar a una *upregulation* de proteínas específicas en el cerebro de la rata,^{177,178} y esta técnica permitiría una expresión transitoria de ciertas proteínas dentro de determinados receptores. Animales *knock-out* y *knock-in* permitirían a los investigadores determinar qué receptores y qué subunidades de éstos son importantes para la actividad anestésica.¹⁷⁹

En los últimos años se han hecho grandes avances para determinar la manera por la cual los anestésicos interactúan con las proteínas.¹⁸⁰ Tales estudios han demostrado que las funciones de los canales iónicos de entrada de ligandos, los receptores acoplados a la proteína G y los canales iónicos de voltaje de entrada son influidos por los anestésicos en concentraciones clínicamente relevantes, haciéndolos *targets* anestésicos ideales. Sin embargo, la familia de receptores GABA A se considera el *target* anestésico más importante en el sistema nervioso central. Aunque los estudios futuros puedan confirmar finalmente esta suposición, muchos estudios recientes sugieren que también hay otros *targets* que podrían desempeñar un papel importante. Por ejemplo, se ha demostrado que el óxido nítrico y el xenón tienen poco o ningún efecto sobre el receptor GABA A incluso en concentraciones que son suficientes para inducir inmovilidad.¹⁸²⁻¹⁸⁴ La amnesia puede inducirse por anestésicos generales a presiones parciales subMAC que tienen débiles efectos sobre las corrientes GABAérgicas, y estos hallazgos sugieren que los estudios futuros se deberán enfocar necesariamente en los papeles potenciales de otros sistemas receptores en la mediación de la acción anestésica.

¿Y qué podrían demostrar esos estudios? Una posibilidad es que se vean diferentes sitios de comportamiento (inmovilidad, amnesia, analgesia), los cuales estarían mediados por distintos receptores *target*. El significado de tales hallazgos es que se podría sugerir que los agentes anestésicos serían susceptibles de diseñarse para actuar específicamente en receptores *target* y obtener respuestas clínicas específicas. Este concepto está quizá más sustentado por estudios que muestran que el mayor

subtipo neuronal receptor acetilcolínico ($\alpha 4\beta 2$), el cual se considera que desempeña un papel central en la formación de la memoria, está inhibido por los anestésicos generales en concentraciones que apenas inducen amnesia. Estos estudios también pueden sugerir que ciertas funciones específicas de conducta pueden obtenerse por interacciones con más de un sistema receptor. Por ejemplo, el enflurano¹⁸⁵ puede ser capaz de inducir inmovilidad potenciando cualquier receptor GABA A o inhibiendo los receptores NMDA. Dicha redundancia podría explicar, en parte, por qué el *knocking-out* GABA A de subunidades GABA A aumenta el MAC únicamente de manera muy sutil.

Las técnicas de mutagénesis dirigidas a sitio y de receptores quiméricos han sido utilizadas para identificar sitios de enlace anestésicos putativos a nivel de receptores individuales. Tales estudios han sustentado la hipótesis de que los anestésicos actúan directamente sobre *targets* de receptores de membrana más que indirectamente por vía de la membrana lipídica. Sin embargo, la interpretación de tales estudios se confunde porque la función del receptor evaluado se puede alterar cambiando aunque sea un solo aminoácido. Surge la posibilidad de que los dominios de estos receptores modulen la sensibilidad anestésica alterando el proceso de entrada al canal, pero en realidad no forman parte del sitio de enlace anestésico. Además, los canales iónicos de entrada de ligando son por definición proteínas moduladas alostéricamente; los agonistas se enlazan a una parte del receptor e inducen un cambio estructural funcionalmente importante (apertura del canal) en otra parte. Por analogía, se acepta que la mutación de un aminoácido modula alostéricamente la conformación de un sitio de enlace anestésico localizado en algún sitio sobre el receptor. Por lo tanto, los estudios estructurales y bioquímicos futuros necesitarán confirmar la existencia y localización de sitios putativos. Una forma de localizar tales sitios es suministrar anestésicos fotosensibles o análogos de estos anestésicos en proteínas de membrana neuronal, y luego determinar qué aminoácidos se han marcado utilizando la degradación de Edman o espectrometría de masa. Esta observación permite la identificación de aminoácidos que realmente hacen contacto con moléculas de los anestésicos generales. En la actualidad estos estudios han sido aplicados tan sólo a canales iónicos de entrada de ligando en el receptor con abundante acetilcolina nicotínico en el Torpedo. En este caso, los resultados de los estudios fotomarcados utilizando receptores Torpedo y estudios de mutagénesis utilizando receptores estrechamente relacionados acetilcolina nicotínicos del ratón están de acuerdo en que ambos estudios sugieren la existencia de un sitio dentro del lumen

mismo del canal.¹⁸⁶ Con los nuevos avances y la capacidad para expresar y purificar grandes cantidades de receptores sería posible aplicar estas técnicas a *targets* anestésicos más relevantes en el sistema nervioso central. Sin embargo, una limitación importante es que hay relativamente poca información acerca de la estructura física del sitio de enlace. Tal información estructural será necesaria si una última meta del mecanismo de investigación es utilizar el diseño de la base estructural de cada medicamento para desarrollar una acción selectiva, y presumiblemente más segura, de los agentes anestésicos. Para adquirir tal información deben utilizarse rayos X de difracción, a fin de definir tridimensionalmente las estructuras de los sitios de enlace anestésico sobre las proteínas. Por desgracia, las proteínas de membrana son extremadamente difíciles de cristalizar y es probable que transcurran muchos años antes de que se obtenga una estructura de alta resolución de cualquier modelo relevante de proteína de membrana. Como una estrategia alternativa, algunos grupos han tenido éxito al expresar fragmentos mínimos de receptores que pueden ser más fáciles de cristalizar para determinar una eventual estructura.¹⁸⁷ Se deduce que los estudios a nivel molecular son posiblemente para dar una mejor visión de las fuerzas que gobiernan el enlace anestésico hacia las proteínas y un mejor entendimiento de lo que los anestésicos hacen una vez que se han unido.

Las técnicas de microscopía son cada vez más poderosas, y con ellas pueden visualizarse los receptores individuales y las moléculas. No es imposible que se pueda observar moléculas individuales anestésicas interactuando con los receptores. La microscopía y el escáner atómicos son dos técnicas que se utilizan de manera común para observar y probar las interacciones moleculares, y clásicamente las interacciones hidrofóbicas se han considerado como las más importantes. A la luz de algunos estudios recientes se ha demostrado que algunos anestésicos altamente hidrofóbicos y no inmovilizadores fallan para potenciar las acciones agonistas sobre los canales iónicos de entrada de ligando, y serían críticos para identificar las otras interacciones que gobiernan la actividad. Las interacciones sugeridas como las más importantes incluyen el enlace de hidrogeniones y las interacciones bipolares, pero en la actualidad las evidencias experimentales demuestran que su importancia es limitada.¹⁸⁸ Los continuos y veloces avances en computación promoverán el uso de simulaciones dinámicas moleculares para ayudar a dilucidar la naturaleza de las interacciones entre los anestésicos y sus sitios de enlace putativos sobre proteínas relevantes, y ofrecer una mejor visión sobre la dinámica del enlace anestésico.

Los avances en el entendimiento del papel que los lípidos puedan ejercer para modular la acción anestésica van a un paso más lento, puesto que el enfoque de la investigación de los mecanismos anestésicos se ha dirigido en los últimos años hacia las proteínas. ¿Esto significa que se está presenciando el final de los estudios lipídicos sobre la acción anestésica? No, puesto que gracias a la capacidad de las teorías lipídicas para predecir gran parte de la fenomenología de la anestesia (correlación de Meyer–Overton, reversión de la presión y existencia de no inmovilizadores) es probable que haya un continuo interés para tratar de entender cualquier papel que los lípidos puedan desempeñar en la modulación de la acción anestésica. En los últimos años se han propuesto diversas teorías que sugieren que los anestésicos pueden alterar la función proteica, ya sea reduciendo la membrana dipolo o cambiando el perfil de presión lateral de la bicapa lipídica. Sin embargo, aunque estas teorías parecen interesantes, parece improbable que lleguen a tener un amplio soporte si no hay una evidencia experimental que demuestre que la función de las proteínas de membrana relevantes está gobernada por estas propiedades bicapa.

Recuérdese entonces que nunca se entenderán los mecanismos anestésicos examinando un solo aspecto (p. ej., receptores), ya que todos los datos deberían integrarse para explicar qué ocurre en todo el organismo.

¿Son los opioides modernos una potencial arma de guerra?

Si se recuerdan los opioides a partir de la morfina (acodomorfina, fentanilo, ocfentanilo, alfentanilo, sufentanilo,^{189,190} carfentanilo, lofentanilo) y los opioides del grupo EMO (*enzymes metabolized opiates*), se verá que algunos ya no se utilizan y que otros han pasado al *armamentarium* (arsenal) veterinario.

Pues bien, la pregunta acerca de una potencial arma de guerra se vislumbra en la siguiente historia:¹⁹¹ el 23 de octubre de 2002 un comando checheno secuestró a todo el público asistente al teatro Dubrovka durante la presentación llamada Nord–ost.¹⁹² Eran 41 rebeldes: 22 hombres con ametralladoras y 19 mujeres con bombas adheridas a sus cuerpos, así como más de 800 rehenes. Los primeros reclamaban algunos requerimientos políticos y de no ser atendidos volarían el teatro. Después de varias horas de conversación estratégica, a través del sistema de ventilación se introdujo en forma insidiosa un gas no identificado unos 15 min antes de la ofensiva militar de rescate.¹⁹³

Murieron 128 rehenes, 123 de ellos a causa del agente químico nebulizado, pero también murieron todos los

terroristas. Los médicos trabajaron las primeras horas probando diversos antídotos sin ninguna respuesta favorable. En un principio se pensó que podría haberse usado un agente químico convencional que actuara directamente sobre el sistema nervioso, como el sarín o VX.^{194,195}

Muchos usaron atropina a consecuencia de la miosis manifiesta, pero sin respuesta satisfactoria. Otros consideraron que el gas pudo haber sido BZ, un agente incapacitante capaz de producir delirio anticolinérgico. Algunos médicos se refirieron a los signos clásicos de intoxicación opioide observados en los pacientes, suponiendo que el elemento utilizado podría ser un opioide al observar una respuesta de recuperación con el uso de la naloxona como antídoto.

Cuatro días después el ministro de salud ruso se refirió a un antídoto que había sido repartido en los hospitales, afirmando que el gas no debería ser calificado de letal.¹⁹⁶ Sin embargo, se vio el número de muertos y más de 800 secuestrados que requirieron hospitalización (el antídoto resultó ser naloxona).

Descripción de fentanilos

Todos poseen la estructura básica de las fenilpiperidinas.^{197,198} El reconocimiento ruso de que si se había utilizado un derivado del fentanilo motivó diferentes investigaciones, pero identificar el derivado exacto de fentanilo que se utilizó es muy difícil sin una confirmación analítica definitiva:¹⁹⁹

- El sufentanilo, mucho más potente que el fentanilo y de corta acción, es liposoluble y disponible en *spray* nasal.
- El alfentanilo es de acción corta y con un rápido inicio de acción.
- El remifentanilo, de potencia similar al fentanilo es de acción rápida y ultracorta. Una característica importante de alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo es su amplio índice de seguridad terapéutica, lo cual supone una amplia ventana terapéutica, o sea un mayor margen entre la dosis efectiva y la dosis letal.
- El carfentanilo es un potente derivado del fentanilo

con un índice terapéutico elevado y utilizado para inmovilizar animales salvajes. En un estudio en ratas se vio que comparado con fentanilo, morfina y meperidina, requiere la dosis media efectiva más baja (0.032 µg/kg) con una potencia 10 000 veces mayor que la morfina.

Considerando el uso del carfentanilo nebulizado para el rescate, hay muchos factores que podrían explicar el número elevado de muertes no por proyectiles sino por el opioide mismo. La captación es impredecible y puede haber una variación hasta de cinco veces en la concentración plasmática después de suministrar una dosis estándar, y también puede haber una variabilidad de tres a cinco veces en los niveles plasmáticos terapéuticos necesarios para bloquear con eficacia una determinada respuesta. Dentro del teatro era relativamente imposible suministrar la misma dosis a cada persona, y además el estado físico de los rehenes con relación al sistema respiratorio no era el mismo para cada uno de ellos.^{200,201}

Se requiere una mayor colaboración entre médicos y militares para esta clase de estrategias. Esta tragedia exige una reevaluación urgente sobre el mantenimiento del antídoto adecuado. Nueve días después del incidente el *US National Research Council* publicó un anuncio (*Developing effective non lethal weapon options is needed to enhance naval force capabilities*) que puntualizó que uno de los problemas en este caso había sido la “falta de nuevas ideas”, y que es necesario un mayor interés “sobre el entendimiento de los efectos de armas no letales sobre los *targets* conocidos y si dichos efectos son benéficos para operaciones militares sin sobrepasar los límites de los convenios internacionales”.

Para terminar, es preciso enunciar los estudios acerca de los liposomas o microvesículas en las cuales se incorpora el opioide que va a ser suministrado al paciente, pudiéndose observar un requerimiento mucho menor que el usual, al igual que la investigación sobre la dosificación necesaria mínima a través de la piel mediante la técnica de ionización del medicamento.

No es poco probable que algún día se tenga una molécula opioide de gran tamaño incapaz de absorberse y, por lo tanto, de uso local, sin que se comprometan los sistemas orgánicos, pero sí provocando analgesia quirúrgica suficiente para intervenciones superficiales.

REFERENCIAS

1. **Schivardi P:** *La medicazioni ipodermica. Esposizione teorico-practica.* Milán, Filli Rechiedei, 1871.
2. **González Iglesias J:** *Historia de la anestesia.* Editores Médicos, 1995.
3. **Calverley RK:** An early ether vaporizer designed by John Snow, a Treasure of the Wood Library–Museum of Anesthe-

- siology. En: Fink BR, Morris LE, Stephen CR (eds.): *The history of anesthesia*. p 91.
- Fink R, Morris LE, Stephen CR: *The history of anesthesia*. Third International Symposium Proceedings. Wood Library-Museum. Park Ridge, 1992; 354-359.
 - Edelstein EJJ: *Asclepius, collection and interpretation of testimonies*. Baltimore, 1945.
 - Calverley RK, Clover JT: A giant of Victorian anaesthesia. En: Ruprecht J, van Lieburg MJ, Lee JA, Erdmann W (eds.): *Anaesthesia: essays on its history*. Berlin, Springer-Verlag, 1985:21.
 - Long CW: An account of the first use of sulphuric ether by inhalation as an anaesthetic in surgical operations. *South Med Surg J* 1849;5:705.
 - Pinós T: *Capítulo IV: Parto a la reina. Hazañas médicas*. Disponible en: <http://books.google.es/books?id=xwtiAA-AACA&dq=hazañas+médicas&client>. 1ª ed. Planeta, 1997:57-66.
 - Garrison Fielding H: *An introduction to the history of medicine*. Filadelfia, W. B. Saunders, 1921.
 - Adams RC: *Intravenous anesthesia*. Nueva York, Paul B. Hoeber, 1944.
 - Greene NM: A consideration of factors in the discovery of anesthesia and their effects on its development. *Anesthesiology* 1971;35:515.
 - Saidman LJ: Uptake, distribution, and elimination of barbiturates. En: Eger EI (ed.): *Anesthetic uptake and action*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974.
 - Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, Jouglu E, Lienhart A et al.: French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology* 1999;91(5):1509-1520.
 - Morgan E et al.: *Anestesiología clínica*. México, El Manual Moderno, 1998.
 - Sanford TJ, Smith NT, Dec Silver H, Harrison WK: A comparison of morphine, fentanyl, and sufentanil anesthesia for cardiac surgery: induction, emergence and extubation. *Anesth Analg* 1986;65:259-266.
 - Miller RD et al.: *Anestesia*. 7ª ed. Harcourt Brace, 2009.
 - Van Bever WF, Niemegeers CJ, Schellekens KH et al.: N-4-substituted 1-(2-arylethyl)-4-piperidinyl-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin. *Arzneimittel-Forschung* 1976;26:1548-1551.
 - Higgins MJ, Asbury AJ, Brodie MJ: Inhaled nebulized fentanyl for postoperative analgesia. *Anesthesia* 1991;46: 973-976.
 - Worsley MH, Macleod AD, Brodie MJ et al.: Inhaled fentanyl as a method of analgesia. *Anesthesia* 1990;45:449-451.
 - Lien CA, Savard P, Belmont MR, Sunaga H, Savarese JJ: Fumarates: unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine. *J Crit Care* 2009;24: 50-57.
 - Soghier LM, Brion LP: Cysteine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. Citado en Cochrane Library:CD004869.
 - Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bavsall S, Mreli Vergani G et al.: Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:25.
 - Boros EB, Samano V, Ray JA, Thompson JB, Jung DK et al.: Neuromuscular blocking activity and therapeutic potential of mixed-tetrahydroisoquinolinium halofumarates and halosuccinates in Rhesus monkeys. *J Med Chem* 2003;46: 2502-2515.
 - Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, Puringer F, Hofmockel R et al.: Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia* 2007;62:12-17.
 - Savarese JJ et al.: *Anesthesiology*. Filadelfia, Elsevier Churchill-Livingstone, 2005:518-522.
 - Heerdt PM, Malhotra JK, Pan BY, Savarese JJ: Cardiopulmonary effects of the novel neuromuscular blocking drug AV002 in the dog (abstract). *Anesthesiology* 2007;107:A983.
 - Sunaga H, Malhotra JK, Savarese JJ, Heerdt PM: Cardiovascular effects of cysteine used for reversal of novel neuromuscular blocking drugs in dogs (abstract). *Anesthesiology* 2008;109:A367.
 - Naguib M: Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007;104:575-581.
 - Álvarez Gómez JA: Sugammadex, una revolución en farmacología neuromuscular. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2007; 54(4):205-207.
 - Bom A, Clark JK, Palin R: New approaches to reversal of neuromuscular block. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2002;5: 793-800.
 - Hogg RMG, Mirakhur RK: Sugammadex: a selective relaxant binding agent for reversal of neuromuscular block. *Expert Rev Neurother* 2009;9:599-608.
 - Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T: First human exposure of ORG 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005;103: 695-703.
 - Naguib M: Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007;104:575-581.
 - Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH et al.: Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium. A comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009;110:1020-1025.
 - Puhringer FK, Rox C, Sielenkamper AW, Claudius C, Larsen PB et al.: Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology* 2008;109:188-197.
 - Naguib M, Brull SJ: Update on neuromuscular pharmacology. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(4):483-490.
 - Puhringer FK, Rox C, Sielenkamper AW, Claudius C, Larsen PB et al.: Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology* 2008;109:188-197.
 - Murphy FS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ et al.: Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008;07:130-137.
 - Smeets J, Strougo A et al.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for the reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Anesthesiology* 2009;110(1):95-105.
 - Puhringer FK, Rox C, Sielenkamper AW, Claudius C, Larsen PB et al.: Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology* 2008;109:188-197.

- nium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology* 2008;109:188–197.
41. **Yang LP, Keam SJ:** *Sugammadex: a review of its use in anaesthetic practice. Methylalntrexone (Relistor®)*. APC/DTC Briefing Document, 2008:1–9.
 42. **Yuan CS:** Clinical status of methylalntrexone, a new agent to prevent and manage opioid-induced side effects. *J Support Oncol* 2004;2:111–122.
 43. **Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al.:** Methylalntrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:367–372.
 44. **Miller MW, Wild MA, Lance WR:** Efficacy and safety of naltraxone hydrochloride for antagonizing carfentanil citrate immobilization in captive Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*). *J Wildlife Dis* 1996;32:234–239.
 45. Laboratorios Wyeth Europa: Ficha técnica de Relistor®. 2-methylalntrexone (Relistor®) for opioid-induced constipation. *Med Lett Drugs Ther* 2008;50(1292):63–64.
 46. **Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML et al.:** Subcutaneous methylalntrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group. Dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:458–468.
 47. **Thomas J, Karver S, Cooney GA et al.:** Methylalntrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332–2343.
 48. **Thomas J et al.:** Methylalntrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332–2343.
 49. **Slatkin N et al.:** Methylalntrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009;7:39–46.
 50. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP): *Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Relistor®: Metilalntrexona*. EMEA/H/C/870;2008.
 51. **García Pucho JL (coord.) et al.:** *Cuidados paliativos*. Sevilla, Consejería de Salud, 2002.
 52. **Kanamitsu N, Osaki T, Itsuji Y, Yoshimura M, Tsujimoto H et al.:** Novel water-soluble sedative-hypnotic agents: isoindolin-1-one derivatives. *Chem Pharm Bull* 2007;55:1682–1688.
 53. **Tuk B, van Ostenbruggen ME, Herben VM, Mandema JW, Danhof M:** Characterization of the pharmacodynamic interaction between parent drug and active metabolite *in vivo*: midazolam and alpha-OH-midazolam. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:1067–1074.
 54. **Yamamura Y, Kawatsu R, Tsutsui M, Tsujimoto H, Nishikawa A et al.:** *A new benzodiazepine site agonist, JM-1232 (-), as the short acting sedative-hypnotic agent*. Neuroscience Meeting Ianner. San Diego, Society for Neuroscience, 2007. Program No. 358.7/J15.
 55. **Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, Borkett KM:** *A phase I SAD study evaluating the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of CNS 7056*. Nueva Orleans, ASA Meeting, 2009 (submitted).
 56. **Kilpatrick GJ, McIntyre MS, Cox RF, Stafford JA, Pacofsky GJ et al.:** CNS 7056: a novel ultra-short-acting benzodiazepine. *Anesthesiology* 2007;107:60–66.
 57. **Upton R, Martínez A, Grant C:** A dose escalation study in sheep of the effects of the benzodiazepine CNS 7056 on sedation, the EEG and the respiratory and cardiovascular systems. *Br J Pharmacol* 2008;155:52–61.
 58. **Upton RN, Martínez AM, Grant C:** Comparison of the sedative properties of CNS 7056, midazolam, and propofol in sheep. *Br Anaesth J* 2009;103(6):848–857.
 59. **Ashton H:** Guidelines for the rational use of benzodiazepines. *When And What Drugs* 1994;48:25–40.
 60. **Ashton H:** Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. Disponible en: <http://www.benzo.org.uk/ashbzoc.htm>. *Br J Addiction* 1987;82:665–671.
 61. **Rigby Jones A, Ohkura T, Shimzu S, Cross M, Sneyd J:** First human administration of JM1232, a novel isoindoline derivative benzodiazepine agonist. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(Suppl 44):9AP2–6.
 62. **Bryant SD, Lazarus LH:** Novel 2–6-dimethyl-L sine containing pyrazone opioid mimeticum agonist with potent antinociceptive activity in mice. *J Pharmacology Exp Ther* 2004;309:432–438.
 63. **Fechner J, Ihmsen H, Hatterscheid D, Schiessl C, Vornov JJ et al.:** Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 in volunteers. *Anesthesiology* 2003;99:303–313.
 64. **Fechner J, Ihmsen H, Hatterscheid D, Jeleazcov C, Schiessl C et al.:** Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 and propofol emulsion. *Anesthesiology* 2004;101:626–639.
 65. **Struys MM, Vanluchene AL, Gibiansky E, Gibiansky L, Vornov J et al.:** Aquavan, a water-soluble prodrug of propofol as a bolus injection: a phase I dose escalation comparison with diprivan. Part II. Pharmacodynamics and safety. *Anesthesiology* 2005;103:730–743.
 66. **Schywalsky M, Ihmsen H, Tzabazis A, Fechner J, Burak E et al.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:182–190.
 67. **Gibiansky E, Struys M, Gibiansky L, Vanluchene AL, Vornov J et al.:** Aquavan injection, a water-soluble prodrug of propofol as bolus injection: a phase I dose escalation comparison with diprivan. Part I. Pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2005;103:718–729.
 68. **Fechner J, Ihmsen H, Schiessl C, Jeleazcov C, Vornov JJ et al.:** Sedation with GPI 15715, a water-soluble prodrug of propofol, using target-controlled infusion in volunteers. *Anesth Analg* 2005;100:701–706.
 69. **Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP et al.:** The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428–436.
 70. **Venn RM, Grounds RM:** Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001;87:684–690.
 71. **Aantaa R, Jalonen J:** Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *Eur J Anaesth* 2006;23:361–372.
 72. **Unger RJ, Gallagher CJ:** Dexmedetomidine sedation for awake fiberoptic intubation. *Semin Anesth, Periop Med Pain* 2006;25:65–70.
 73. **Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM et al.:** Dexmedetomidine vs. midazolam for sedation of critically ill patients, a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489–499.

74. **Wunsch H, Kress JP:** A new era for sedation in ICU patients. *JAMA* 2009;301:542–544.
75. **Gaoni Y, Mechoulam R:** Aislamiento, estructura, síntesis parcial de un componente activo del hachís. *J Am Chem Soc* 1964;86(8):1646–1647.
76. **Geller T:** Los cannabinoides: una historia secreta. Disponible en: <http://chemicalheritage.org/discover/magazine/editions/index.aspx>. *Newsmagazine de Patrimonio Química* 2007;25(2).
77. **Pate DW:** Ecología química de *Cannabis*. Disponible en: <http://kdb.kew.org/kdb/detailedresult.do?id=91816>. *J Int Cáñamo Assoc Un* 1994;(29):32–37.
78. **Lydon J, Teramura AH:** Fotoquímico, descomposición de cannabidiol en su base de resina. *Fitoquímica* 1987;26:1216.
79. **Lydon J, Teramura AH, Coffman CB:** UV–B efectos de radiación sobre la fotosíntesis, crecimiento y producción de cannabinoides en los dos quimiotipos *Cannabis sativa*. *Photoche Photobiol Un* 1987;46:201.
80. **Mechoulam R:** Marihuana química. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/cgi/content/citation/168/3936/1159>. *Science* 1970;168(3936):1159–1165.
81. **Mechoulam R, Arnon S, Ederly H, Yona Grunfeld:** Bases químicas de la actividad del hachís. Disponible en: <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/169/3945/611>. *Science* 1970;169(3945):611–612.
82. **Sarne Y, Mechoulam R:** Los endocannabinoides: entre neuroprotección y neurotoxicidad. Actuales objetivos de drogas SNC y trastornos. *Neurotoxicidad* 2005;4(6):677.
83. **Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z et al.:** 2–araquidonoylglycerol ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. USA. *Prod Natl Acad Sci* 2001;98:3662.
84. **Maingretn F, Patel AJ, Lazdunski M, Honoré E:** The endocannabinoid anandamide is a direct and selective blocker of the background K(+) channel. *TASK 1 EMBO J* 2001;20:47.
85. **Di Marzo V, De Petrocellis L, Fezza F, Ligresti A, Bisogno T:** Anandamide receptors, prostaglandin, leukotriene, essential fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8512–8513.
86. **Hillard CJ, Harraian A:** The movement of N–arachidonoyl–ethanolamine (anandamide) across cellular membranes. *Chem Lipids* 2000;108:123.
87. **Fezza F, Bisogno T, Minassi A, Appendino T, Mechoulam R et al.:** Inactivation mechanism and a sensitive method for the quantification of the putative novel endocannabinoids, noladin ether, in rat brain tissue and cells. *FEBS Lett* 2002;513:294–298.
88. **Fellermeier M, Zenk MH:** Prenilación de olivetolato por una transferasa produce ácido cannabigerólico cáñamo, el precursor del tetrahidrocannabinol. *FEBS Lett* 1998;427(2):283–285.
89. **Huestis MA:** Farmacocinética y metabolismo de la planta de los cannabinoides, Δ^9 –tetrahidrocannabinol, el cannabidiol y cannabinol. *Pharmacol Exp Handb* 2005;168(168):657–690.
90. **Brooks JW, Price G, Bisogno T, Jagger SI, Jankey DJR et al.:** Farmacocinética y farmacodinamia de los cannabinoides. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(4):327–360.
91. **Fernández Ruiz J, Romero J, Velasco G, Tolon RM, Ramos JA et al.:** Cannabinoids CB2 receptor: ¿un nuevo objetivo para el control de la supervivencia de células neurales? *Tend Ciencias Farmacol* 2007;28(1):39–45.
92. **Wilson RI, Nicoll RA:** Endogenous cannabinoids mediate retrograde signaling at hippocampal synapses. *Nature* 2001;410:588.
93. **Lupica CR, Riegel AC, Hoffman AF:** La marihuana y la regulación de los cannabinoides circuitos de recompensa del cerebro. *Br J Pharmacol* 2004;143(2):227–234.
94. **Franchi A:** *Marihuana, endocannabinoides y sus receptores*. *Química viva*. Universidad de Buenos Aires, 2009;4(003):86–90.
95. **Pickens JT:** Actividad sedante de *Cannabis* en relación con su trans–tetrahidrocannabinol y cannabidiol contenido delta. *Br J Pharmacol* 1981;72(4):649–656.
96. **Burns TL, Ineck JR:** Analgesia: cannabinoides como un potencial terapéutico, nueva opción en el tratamiento del dolor crónico. *An Farmacoter* 2006;40(2):251–260.
97. **Bridges D, Ledent C, Bifulco M, Rice ASC, Di Marzo V et al.:** Arvanil–induced inhibition of spasticity and persistent pain: evidence for therapeutic non VR1, non CB1, non CB2 sites of action. *Eur J Pharmacol* 2002;439:83–92.
98. **Jayanthi S, Buie S, Moore S et al.:** Marihuana: usuarios pesados muestran un aumento del suero de la apolipoproteína C–III niveles: evidencia de los análisis proteómicos. *Mol Psiquiatría* 2008;15(1):101–112.
99. **Dunham W:** *La marihuana puede hasta ataques al corazón, el riesgo de ictus: Estudio*. Reuters, 2008.
100. **Yücel M et al.:** Anomalías cerebrales asociadas con el uso prolongado de *Cannabis*. *Arch Gen Psiquiatría* 2008;65(6):694–701.
101. **Chang L, Yakupov R, Capa C, Ernst T:** El consumo de marihuana está asociado con una red de atención visual–reorganizada e hipoactivación cerebelosa. *Cerebro* 2006;129(5):1096.
102. **Ellgre M:** *Efectos neurobiológicos de la Cannabis: primeros años de vida. La exposición en relación a la hipótesis de puerta de enlace*. Estocolmo, 2007.
103. **Correa F, Mestre L, Molina Holgado E, Arévalo Martín A, Docagne F et al.:** El papel del sistema cannabinoide en la modulación inmune: implicaciones terapéuticas de inflamación del SNC. *Rev Med Chem Mini* 2005;5(7):671–675.
104. **Bartolomé J, Holroyd S, Heffernan TM:** ¿Afecta el *Cannabis* el uso de la memoria prospectiva en los adultos jóvenes? *Oxford J Psychopharmacol* 2009;7.
105. **Indlekofer F, Piechatek M, Daamen M et al.:** Reducción de la memoria y el rendimiento de la atención en una muestra basada en población de adultos jóvenes con un uso moderado de toda la vida de *Cannabis*, éxtasis y alcohol. *Oxford J Psychopharmacol* 2009;23(5):495–509.
106. **Block RI, O’Leary DS, Hichwa RD et al.:** Efectos del uso de marihuana con frecuencia en la memoria relacionada con el flujo sanguíneo cerebral regional. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72(1–2):237–250.
107. **Mason DG, Linkens DA, Abbot MF, Edwards MD, Reilly CS:** Automated delivery of muscle relaxants using fuzzy logic control. *IEEE Engineer Med Biol* 1994;678–686.
108. **Schwilden H, Schüttler J:** Model–based adaptive control of volatile anesthetics by quantitative EEG. *Control Automat Anesth* 1995;163–174.
109. **Schraag S:** Theoretical basis of target–controlled anesthesia: history, concept and clinical perspectives. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2001;15(1):1–17.
110. **Sutcliffe N:** Manual intravenous techniques in ambulatory anesthesia. *Anesthesiology Clin M Am* 2003;21:273–288.

111. Simulated drug administration: an emerging tool for teaching clinical pharmacology during anesthesiology training. *MMRF Struys, Clin Pharmacol Ther* 2008;84(1).
112. **Milne S, Kenny G:** Target controlled infusions. *Curr Anesth Crit Care* 1998;9:74–179.
113. **Vivian X, Leone M:** Induction and maintenance of intravenous anesthesia using target-controlled infusion systems. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2001;15(1):19–33.
114. **Gray JM, Kenny GN:** Development of the technology for “Diprifusor” TCI systems. *Anesthesia* 1998;53(Suppl 1):22–27.
115. **Gómez Oquendo FJ, Arango Castro P:** Desarrollo de una aplicación informática para la administración de anestesia intravenosa. *Rev Col Anest* 2009;37:29–39.
116. **Kazama T, Ikeda K, Morita K:** Comparison of the effect-site Keos of propofol for blood pressure, and EEG bispectral index in elderly and younger patient. *Anesthesiology* 1999;6.
117. **Weiss M, Sziegoleit W, Hübner GI:** Effect of hemodynamics in the pharmacokinetics of sorbitol in healthy volunteers: Recirculatory vs. compartmental modeling. *Eur J Pharm Sci* 1999;8:A149.
118. **Björkman S, Wada DR, Stanski DR:** Application of physiologic models to predict the influences of changes in body composition and blood flows on the pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in patients. *Anesthesiology* 1998;88:657–667.
119. **Cutler DJ:** A lineal recirculation model for drug disposition. *J Pharmacokin Biopharm* 1979;7:101–116.
120. **Kuipers JA, Boer F, Olofson E, Olieman W, Bletter AA et al.:** Recirculatory and compartmental pharmacokinetic modeling of alfentanil in pigs. *Anesthesiology* 1999;90:1146–1157.
121. **Kazama T, Ikeda K, Morita K:** The pharmacodynamics interaction between propofol and alfentanil with respect to the suppression of somatic or hemodynamics responses to skin incision, peritoneum incision and abdominal wall retraction. *Anesthesiology* 1998;89(4):894–906.
122. **Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S, Glass PSA:** Targeting effect compartment of central compartment concentration of propofol. *Anesthesiology* 1999;90:92–97.
123. **Van Poucke G, Brandon L, Shafer S:** Target-controlled infusions: targeting the effect site while limiting peak plasma concentration. *IEEE Transact Biomed Engineer* 2004;51(11):1869–1875.
124. **Van den Nieuwenhuysse M, Engbers F, Vuyk J, Burn A:** Target-controlled infusion systems, role in anesthesia and analgesia. *Clin Pharmacokinet* 2000;38(2):181–190.
125. **Struys T, De Smet, Mortier EP:** Simulated drugs administration: an emerging tool for teaching. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(1).
126. **Rosow CE:** Can we measure depth of anesthesia? Orlando. *Ann Refresh Course Lect*, 1998;246:1–7.
127. **Sloan TB:** Clinical monitoring of the brain and spinal cord. Orlando. *Ann Refresh Course Lect*, 1998;245:1–7.
128. **Deepak K:** In search of a reliable awareness monitor. *Anaesth Analg* 2001;9280:1–4.
129. **Sleigh J, Olofson E, Dahan A:** Entropies of the EEG: the effects of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001;86:50–58.
130. **Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T:** Entropy indices vs. the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006;96(5):620–665.
131. **Litvan H:** *Monitorización de profundidad anestésica*. Universitat Barcelona, 2004.
132. **Domino KB:** The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004;99(3):833–839.
133. **Kenny GNC, Mantzaridis H:** Closed loop control of propofol anesthesia. *Br J Anaesth* 1999.
134. **Webster NR, Cohen AT:** Closed loop administration of atracurium: steady state neuromuscular blockade in surgery using a computer-controlled closed loop atracurium infusion. *Anesth* 1987;42:1085–1091.
135. **Vivien B, Di Maria S, Ouattara A et al.:** Overestimation of bispectral index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003;99:9–17.
136. **Greif R, Greenwald S, Schweitzer E et al.:** Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002;94:604–608.
137. **Morimoto YMD, Hagihira SMD, Koizumi YMD et al.:** The relationship between bispectral index and electroencephalographic parameters during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004;98:1336–1340.
138. **Westerveld M, Loring DW:** Intracarotid amytal testing in the evaluation for epilepsy surgery. *Rev Neurol* 2002;34:865–870.
139. **Díaz Arrastia R, Frol AB, García MC et al.:** Bilateral memory dysfunction in epilepsy surgery candidates detected by the intracarotid amobarbital procedure (Wada memory test). *Epilepsy Behav* 2002;3:82–91.
140. **Buchtel HA, Passaro EA, Selwa LM et al.:** Sodium methohexital (brevital) as an anesthetic in the Wada test. *Epilepsia* 2002;43:1056–1061.
141. **Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA et al.:** Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology* 2003;60:1788–1792.
142. **Shiraishi T, Uchino H, Sagara T:** A comparison of frontal and occipital bispectral index values obtained during neurosurgical procedures. *Anesth Analg* 2004;98:1773–1775.
143. **Gill M, Green SM, Krauss B:** Can the bispectral index monitor quantify altered level of consciousness in emergency department patients? *Acad Emerg Med* 2003;10:175–179.
144. **Heller B et al.:** Neurosurgical anesthesia bilateral bispectral index monitoring during Wada testing. *Anesth Analg* 2005;101:235–241.
145. **Myles PS, Cairo S:** Artifact in the bispectral index in a patient with severe ischemic brain injury. *Anesth Analg* 2004;98:706–707.
146. **Monk, T, Sigl J, Weldon BC:** Intraoperative BIS utilization is associated with reduced one-year postoperative mortality. *Anesthesiology* 2003;99(Suppl A):1361.
147. **Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC:** Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:4–10.
148. **Weldon C, Mahla ME, van der AMT, Monk TG:** Advancing age and deeper intraoperative anesthetic levels are associated with higher first year death rates. *Anesthesiology* 2002;97(Suppl A):1097.
149. **Lenmarken C, Lindholm ML, Greenwald SD, Sandin R:** Confirmation that low intraoperative BIS³ levels predict increased risk of postoperative mortality. *Anesthesiology* 2003;99(Suppl A):303.

150. **Alvarado H:** Llama Nóbel a controlar emisión de contaminantes. *Latin American Newsstand. ProQuest.* Noviembre de 2002.
151. **Burm A:** Environmental safety in anesthesia: past and future. *Curr Anesth Crit Care* 2000;1:159–165.
152. **Harper M:** Assessing workplace chemical exposures: the role of exposure monitoring. *J Environ Monit* 2004;6:404–412.
153. **Irwin MG:** Occupational exposure to anesthetics gases: a role for TIVA. *Expert Opinion Drug Saf* 2009;(4):473–483.
154. **Ebbing DD, Gammon SD:** *General chemistry.* 8ª ed. Boston, Houghton Mifflin, 2005.
155. **Pavia DL, Lampman GM, Kriz GS:** *Organic chemistry 351.* Mason OH, Cengage Learning, 2004; Vol 1.
156. **Sanabria Carretero P:** Occupational exposure to nitrous oxide and sevoflurane during pediatric anesthesia: evaluation of an anesthetic gas extractor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006;53(10):618–625.
157. **Byhahn C:** Occupational exposure in the hospital to laughing gas and the new inhalation anesthetics desflurane and sevoflurane. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124(6):137–141.
158. **Perouansky M:** *Anesthesia Miller.* 7ª ed. Elsevier, 2009.
159. **Bruce DL, Eide KA, Linde HE, Eckenhoff J:** Causes of death among anesthesiologists: a 20-year survey. *Anesthesiology* 1968;29:565–568.
160. **Bruce DL, Eide KA, Smith NJ, Seltzer F, Dykes MHM:** A prospective survey of anesthesiologists mortality 1967–1971. *Anesthesiology* 1974;41:71–74.
161. **Vaisman AI:** Working conditions in surgery and their effect on the health of anesthesiologists. *Eksp Khir Anesteziol* 1967;3:44–49.
162. **Cohen EN, Belvill JW, Brown BW:** Anesthesia, pregnancy and miscarriage. A study of operating room nurses and anesthesiologists. *Anesthesiology* 1971;35:343–347.
163. **Corbett TH, Cornell RG, Endres JL, Lieding K:** Birth defects among children of nurse anesthetists. *Anesthesiology* 1974;41:34–344.
164. **Uhlirova A, Pokorny J:** Results of questionnaire survey of health damage to anesthesiologists. *Rozhl Chir* 1964;53:761–770.
165. **Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT et al.:** Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2003;97:718–740.
166. **Soong, Richiea, Diasio, Robert B:** Advances and challenges in fluoropyrimidine pharmacogenomics and pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2005;6(8):835–847.
167. **Oyaro N, Sellevag SR, Nielsen CJ:** Atmospheric chemistry of hydrofluoroethers: reaction of a series of hydrofluoroethers with OH radicals and Cl atoms, atmospheric times, and global warming potentials. *J Phys Chem A* 2005;109:337–346.
168. **Wallington TJ, Schneider WF, Worsnop DR, Nielsen OJ, Sehested J et al.:** The environmental impact of CFC replacements—HFCs and HCFCs. *Environ Sci Technol* 2008;28:320A–326A.
169. **Ravishankara AR, Daniel JS, Portmann RW:** Nitrous oxide (N₂O): the dominant ozone-depleting substance emitted in the 21st century. *Science* 2009;326:123–125.
170. Environmental Protection Agency: *Emissions facts: greenhouse gas emissions from a typical passenger vehicle.* Disponible en: <http://www.epa.gov/oms/climate/420f05004.htm#key>. Julio de 2010;111(1):97.
171. **Nakata Y:** Cost analysis of xenon anesthesia: a comparison of nitrous oxide–sevoflurane. *Anesth J Clin Anesth* 1999;11:477–481.
172. **Newman PA, Nash ER, Kawa SR, Montzka SA, Schaufliker SM:** ¿When will the Antarctic ozone hole recover? *Geophys Res Lett* 2006;33:L12814.
173. **Viciola García M:** Protocolo sanitario de vigilancia médica de los trabajadores expuestos a agentes anestésicos inhalatorios. En: Eguileor Gurtubai I: *Salud laboral: protocolos sanitarios específicos de vigilancia médica de los trabajadores (IV).* Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, Vitoria–Gasteiz, 1993:7–147.
174. **Ginesta Galán V, Gestal Otero JJ:** Gases anestésicos. En: Gestal Otero JJ: *Riesgos del trabajo del personal sanitario.* Madrid, Interamericana–McGraw Hill, 1993.
175. **Borganelli GN, Primosch RE, Henry RJ:** Operatory ventilation and scavenger evacuation rate influence on ambient nitrous oxide levels. *J Dent Res* 1993;72(9):1275–1278.
176. **Correa AM:** Gating kinetics of Shaker K⁺ channels are differentially modified by general anesthetics. *Am J Physiol* 1998;275(4):C1009–C1021.
177. **Hecker JG, Hall LL, Irion VR:** Nonviral delivery to the lateral ventricles in rat brain: evidence for widespread distribution and expression in the central nervous system. *Mole Ter* 2001;3(3):375–384.
178. **Wolfe D, Hester P, Keil RL:** Volatile anesthetic additivity and specificity in *Saccharomyces cerevisiae*: implication for yeast as a model system to study mechanisms of anesthetic action. *Anesthesiology* 1998;89:174–181.
179. **Simpson VJ, Rikke BA, Costello JM, Corlet R, Johnson TE:** Identification of a genetic region in mice that specifies sensitivity to propofol. *Anesthesiology* 1988;88:379–389.
180. **Rehberg B, Xiao YH, Duch DS:** Central nervous system sodium channels are significantly suppressed at clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1996;84:1223–1233.
181. **Raines DE, Claycomb RJ, Scheller M, Forman SA:** Non-halogenated alkanes anesthetics fail to potentiate agonist actions on two ligand-gated ions channels. *Anesthesiology* 2001;95:470–477.
182. **Yamakura T, Harris RA:** Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channel, comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology* 2000;93:1095–1101.
183. **De Sousa SL, Dickenson R, Lieb WR:** Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology* 2000;92:1055–1066.
184. **Rajaram S, Sedensky MM, Morgan PG:** Unc-1: a stomatin homologue control sensitivity to volatile anesthetics in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8761–8766.
185. **Pratt MB, Husain SS, Miller KW, Cohen JB:** Identification of sites of incorporation in the nicotinic acetylcholine receptor of a photoactivatable general anesthetic. *J Biol Chem* 2000;275(29):421–429.
186. **Tierney ML, Unwin N:** Electron microscopic evidence for the assembly of soluble pentameric extracellular domains of the nicotinic acetylcholine receptor. *J Mol Biol* 2000;303(2):185–196.

187. **Hemmings H Jr:** Sodium channels and the synaptic mechanisms of inhaled anaesthetics. *Br J Anaesth* 2009;103:61–69.
188. **Jaffe AB, Sharpe LG, Jaffe JH:** Rats self-administered sufentanil in aerosol form. *Psychopharmacol* 1989;99:289–293.
189. **Rosow C:** Remifentanil: a unique opioid analgesic. *Anesthesiology* 1993;79(5):875–876.
190. **Chan S:** *Lethal Moscow gas an opiate?* Disponible en: <http://www.cbsnews.com/stories/2002/10/29/world/main527298.shtml>. CBS News Web site. Octubre de 2002.
191. **Myers S:** From anxiety, fear and hope, the deadly rescue in Moscow. *New York Times*, 1 de noviembre de 2002:A1.
192. **Doctors try to solve gas mystery.** Disponible en: http://articles.cnn.com/2002-10-28/world/gas_1_hostage-deaths-russian-forces-gas?_s=PM:WORLD. CNN Web site. 28 de octubre de 2002.
193. **Brown D, Baker P:** Moscow gas likely a potent narcotic: drug normally used to subdue big game. *Washington Post*, 9 de noviembre de 2002:A12.
194. **Russia:** US believes Russian gas was an opiate. *Global Security Newswire*, Octubre de 2002.
195. **Anger grows over gas tactics.** Disponible en: <http://archives.cnn.com/2002/WORLD/europe/10/28/moscow.gas/>. CNN web site. 28 de octubre de 2002.
196. **Kreeger TJ, Seal US:** Immobilization of gray wolves (*Canis lupus*) with sufentanil citrate. *J Wildlife Dis* 1990;26:561–563.
197. **Baker JR, Gatesman TJ:** Use of carfentanil and a ketamine-xylazine mixture to immobilize wild grey seals (*Halichoerus grypus*). *Vet Rec* 1985;116:208–210.
198. **Haigh JC, Lee LJ, Schweinsburg RE:** Immobilization of polar bears with carfentanil. *J Wildlife Dis* 1983;19:140–144.
199. **Tammisto R, Aromaa U:** The role of halothane and fentanyl in the production of balanced anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1982;26:225–230.
200. **Glenski JA, Friesen RH, Lane GA:** Low-dose sufentanil as a supplement to halothane/N₂O anaesthesia in infants and children. *Can J Anaesth* 1988;35:379–384.
201. **Committee for an Assessment of Non-Lethal Weapons Science and Technology.** Washington, National Research Council National Academies Press, 2003.

Índice alfabético

Números

6-mercaptopurina, 225

A

absceso, 267

acetaminofén, 109

acetilcolina, 17, 110

ácido

 araquidónico, 108, 262

 barbitúrico, 287

 carboxílico, 62, 296

 cítrico, 17

 dicarboxílico, 289

 dietilbarbitúrico, 287

 donítico, 289

 fluorhídrico, 302

 fosfatídico, 266

 gammaaminobutírico, 74

 glucurónico, 70

 hidérgico, 67

 láctico, 115, 116

 lisofosfatídico, 88

 malondialdehído, 27

 propanoico, 62

 tetrahidrofólico, 293

acidosis, 197, 244

 metabólica, 38, 212, 259, 261,
 293

 respiratoria, 38

adenocarcinoma, 226

adenosina, 17

adrenalina, 243

afección renal, 60

alcalosis, 197

alcoholismo, 196

alfentanilo, 5, 9, 11, 37, 53, 58,
 59, 61, 62, 117, 131, 159, 160,
 180, 201, 238, 250, 288, 300,
 306, 307

alodinia, 78, 81

 mecánica, 80

 térmica, 80

alopecia, 221

alprazolam, 94

alteración

 de la coagulación, 221

 gastrointestinal, 221

 hepática, 201

 hidroelectrolítica, 207

 tiroidea, 225

alucinación, 69

 posoperatoria, 75

alvimopan, 291

aminofilina, 280

amnesia, 1, 68

analgesia, 1, 28, 68, 88

 epidural, 111

 posoperatoria, 67, 111

 multimodal, 107

 preventiva, 107

anemia, 30, 172, 195, 196, 221,
 224

anencefalia, 82

anestesia

 general, 73, 87

 peridural, 73

 total intravenosa, 1

aneurisma, 150

 aórtico abdominal, 225

 de aorta abdominal, 224

angina, 20

angiotensina, 17

anorexia, 221, 299

anorgasmia, 82

anoxia, 18

ansiedad, 30

antihiperalgnesia, 88

apendicitis, 193

apnea, 186, 260, 264, 279

 del sueño, 185, 186, 223, 278,
 295

 obstructiva del sueño, 223

arreflexia, 273

arritmia, 32, 35, 36, 106, 110,
 177, 185, 186, 190, 207, 209,
 223, 251

 cardiaca, 30, 35, 38, 87, 303

 inducida por adrenalina, 25

 preoperatoria, 37

arteriosclerosis, 17, 18

 temprana, 16

artritis, 78

 reumatoide, 108

artrosis, 174

arvanil, 299

ascitis, 194, 195, 196, 259

asistolia, 32

asma, 185

astenia, 83

asterixis, 82, 195
 astigmatismo, 171
 ataxia, 82
 atelectasia, 183, 190, 223, 244,
 245, 248
 focal, 190
 posquirúrgica, 236
 segmentaria, 190
 atenolol, 19, 214
 aterosclerosis, 18, 116
 coronaria, 16
 atracurio, 69, 181, 202, 203, 213
 atrofia
 cortical, 171
 testicular, 194
 atropina, 32, 36, 69, 75, 190,
 208, 288, 307
 aturdimiento cardiaco, 36
 azatioprina, 221

B

bentazepam, 93
 bicuculina, 74, 272
 bleomicina, 221, 223
 bloqueo
 auriculoventricular, 19
 cardiaco por hipercarbia, 185
 bradiarritmia, 261
 bradicardia, 20, 28, 32, 36, 63,
 68, 84, 109, 189, 190, 210,
 260, 263, 266, 295
 bromazepam, 94
 bromuro
 de hioscina, 186
 de rocuronio, 8
 broncodilatación, 71
 broncoespasmo, 95, 248
 bronquiolitis, 224
 bronquitis, 223
 brotizolam, 94
 bumetanida, 214
 bupivacaína, 26, 84, 110, 111,
 290
 buprenorfina, 56
 busulfán, 221, 224

C

cafeína, 23

cáncer, 73, 89, 219, 224, 226,
 227, 228, 231, 235, 291
 broncopulmonar, 219
 cervicouterino, 219
 colorrectal, 219
 de cabeza y cuello, 219
 de colon, 226
 y recto, 228
 de estómago, 219
 de hígado, 219
 de mama, 219, 224, 226, 229
 de ovario, 230
 de próstata, 219, 226
 de pulmón, 219, 228
 de tráquea-bronquios-pul-
 món, 219
 de vejiga, 226
 duodenal, 226
 gástrico, 219
 intraperitoneal, 235
 mamario, 229
 pancreático, 226
 pélvico, 224
 prostático, 224
 testicular, 224, 226
 vesical, 224
Candida albicans, 265
 capecitabina, 223
 capsaicina, 299
 capsazepina, 299
 captopril, 214
 carbamazepina, 213
 carboetomidato, 288, 296
 carcinogénesis, 82, 108
 carcinoma
 colorrectal, 228
 pulmonar, 224
 de células pequeñas, 226
 carcinomatosis, 235
 cardiodepresión, 31
 cardiomiopatía, 166, 223
 alcohólica, 197
 cirrótica, 197
 cardiopatía, 20, 27, 163, 207, 209
 cianógena, 207
 congénita, 37, 164, 208, 210
 cianógena, 33
 isquémica, 89, 90
 cardiotoxicidad, 221
 carfentanilo, 53, 306, 307
 caries, 302
 catalepsia, 68

cefalea, 226
 celecoxib, 108
 cetoacidosis, 222
 choque, 19, 115
 hipovolémico, 210
 séptico, 30, 257, 258, 259
 cianosis, 33, 251
 ciclofosfamida, 221, 224
 ciclopropano, 208
 cifosis
 progresiva, 173
 torácica, 175
 cirrosis, 186, 194
 biliar, 195
 cisatracurio, 181, 189, 202, 203
 cisplatino, 223
 cistitis hemorrágica, 221
 citarabina, 221
 clobazam, 94
 clonidina, 83, 88, 110, 250, 266
 cloracepato, 94
 clorambucil, 221, 224
 clordiazepóxido, 292
 cloroformo, 208, 286
 clorpromacina, 287
 coagulación intravascular disemi-
 nada, 38
 coagulopatía, 196, 225
 codeína, 53, 56, 304
 colapso
 cardiovascular, 26, 251
 vertebral, 173
 colelitiasis, 174
 cólico biliar, 58
 coma farmacológico inducido, 87
 condiloma, 267
 confusión, 61
 constipación, 177
 contaminación
 ambiental, 173
 bacteriana, 139
 contracción miocárdica, 23
 contractura
 de Dupuytren, 194
 muscular, 105
 convulsión, 294
 coreoatetosis, 82
 cortisol, 243
 crecimiento
 bacteriano, 260
 tumoral, 220, 230
 curare, 208

D

- daño
 articular, 187
 cardiaco, 223
 cerebral, 69, 165
 encefálico, 76
 hepatocelular, 259
 histórico, 81
 isquémico neuronal, 77
 miocárdico, 21, 27, 214
 neural, 187
 neuronal hipóxico, 77
 renal, 259
 tisular, 249
- daunorrubicina, 221, 223
- defecto de la coagulación, 197
- deficiencia
 de vitamina K, 196
 nutricional, 226
- déficit
 de colinesterasa, 11
 de tiamina, 196
 de zinc, 196
 neurológico focal, 226
- dehidrobenzoperidol, 287, 288
- dehidronorketamina, 70
- delirio, 69, 183, 226, 294
 anticolinérgico, 307
 posoperatorio, 210
- delirium*, 68
- demencia, 170
 senil, 171, 176
- depresión
 adrenocortical, 295, 297
 cardiaca, 25, 35, 294
 por anestésicos, 26
 cardiovascular, 26, 37
 miocárdica, 22, 23, 25, 29, 36, 163, 245
 respiratoria, 4, 11, 58, 63, 68, 83, 108, 109, 110, 130, 165, 180, 182, 187, 189, 190, 201, 202, 231, 265, 279, 294
 hipóxica, 83
 ventilatoria, 164
- dermatitis, 221
- derrame
 pericárdico, 223
 pleural, 223, 224
- desflurano, 21, 26, 33, 37, 88, 166, 167, 189, 199, 288, 295, 302
- desgarro pleural, 251
- deshidratación celular, 178
- desmineralización ósea, 82
- desmopresina, 196
- desnutrición, 225
- despertar
 intraoperatorio, 101, 121, 124, 127, 237
 nocturno, 185
 transoperatorio, 121, 134, 170
- destrucción neuronal, 69
- desviación traqueal, 278
- deterioro hemodinámico, 242
- dexmedetomidina, 37, 88, 110, 167, 186, 187, 189, 190, 203, 210, 216, 217, 250, 266, 281, 288, 294, 295
- diabetes, 207, 224, 225, 270
 insípida, 225
 mellitus, 89, 176, 219
- diazepam, 20, 31, 33, 35, 38, 93, 94, 212, 287, 288, 292
- digital, 84
- dihidrocodeína, 56
- dilatación ventricular, 171
- diltiazem, 19, 214
- dipirona, 77
- diprivan, 294
- disfagia, 177
- disforia, 109
- disfunción
 biliar, 225
 cerebral, 208
 circulatoria, 196
 cognoscitiva, 170, 178, 179, 183, 221
 hepática, 193, 194, 197, 225
 hipotalámica–hipofisaria, 222
 miocárdica posisquémica, 214
 multiorgánica, 193
 neuromuscular, 226
 orgánica, 257
 renal, 195, 196, 197
 ventricular izquierda, 214
- dislipidemia, 186
- dismenorrea, 252
- disritmia, 163
- distensión
 gástrica, 72
- intestinal, 105
 vesical, 105
- distrofia muscular, 150, 166
 de Becker, 166
 de Duchenne, 166
 de Emery–Dreifuss, 166
- distrofina, 166
- diverticulosis, 177
 del colon sigmoidees, 174
- dobutamina, 134, 186
- docetaxel, 221, 223
- dolor
 agudo, 105, 106
 posoperatorio, 75, 107, 109, 111
 crónico, 72, 75, 76, 77, 83, 87, 262
 epigástrico, 58
 espontáneo, 81
 fisiológico, 78
 inflamatorio crónico, 298
 intraoperatorio, 116, 201
 neuropático, 76, 77, 80, 83, 252, 265, 299
 periférico, 82
 oncológico, 226
 patológico, 75, 78, 262
 perioperatorio, 83, 120, 265
 persistente, 107
 por cáncer, 67, 76
 posoperatorio, 74, 75, 78, 105, 106, 108, 109, 112, 127, 179, 189, 190, 201, 202, 236, 239, 241, 247, 262, 265
 agudo, 181
 somático, 83
 torácico, 223
 visceral, 83
- dopamina, 134, 243
- doxacurio, 301
- doxorubicina, 221, 223
- drogadicción, 75
- dronabinol, 299
- droperidol, 38, 69

E

- ectopia ventricular, 186
- edema, 108, 259, 270, 274
 cerebral, 165
 periférico, 83

pulmonar, 248, 303
 agudo, 28
 no cardiaco, 224
 efedrina, 189, 198
 embolia
 cerebral, 208
 gaseosa, 251
 embolismo
 aéreo, 197
 gaseoso, 249
 enalapril, 214
 encefalopatía, 195, 196, 197
 hepática, 195, 196, 202
 metabólica, 198
 endotoxemia, 265
 enfermedad
 arterial coronaria, 295
 cardíaca, 29, 38, 248, 278
 cardiovascular, 188, 219
 coronaria, 186, 223
 crónica, 182
 cronicodegenerativa, 178
 de Alzheimer, 89
 de Crohn, 11
 del seno, 32
 hematológica, 165
 hemorroidal, 267
 hepática, 193, 194, 195, 203
 hipertensiva, 176
 maligna, 222, 225
 metastásica, 219, 223
 neuromuscular, 166
 pericárdica, 223
 por hígado graso no alcohólica, 194
 psiquiátrica, 97
 pulmonar, 106
 obstructiva crónica, 176, 223, 224, 225, 249, 260
 restrictiva, 166
 respiratoria, 235
 sistémica, 270
 tiroidea, 186
 valvular, 223
 vascular
 cerebral, 224
 periférica, 223
 enfisema, 249, 251
 pulmonar, 207
 subcutáneo, 244, 251, 252
 enflurano, 22, 23, 25, 37, 38, 166, 302, 305

enteritis inducida por radiación, 225
 envejecimiento celular, 170
 eosinofilia, 224
 epilepsia, 82, 87
 epinefrina, 35, 37, 38, 134
 epirrubicina, 223
 equimosis, 194
 eritema palmar, 194
 eritromicina, 181
Escherichia coli, 265
 escoliosis, 166
 esomeprazol, 186
 espasmo
 biliar, 109
 coronario, 19
 muscular, 69, 105, 112, 294
 esplenomegalia, 196
 estasis venosa, 188
 esteatosis hepática, 186
 estenosis
 aórtica, 121
 mitral, 210
 pilórica, 82
 estomatitis, 221
 estreptozotocina, 225
 estrés
 oxidativo, 38, 163, 170, 176, 179, 183
 perioperatorio, 213
 postraumático, 121, 170
 etanol, 272
 etanolamina, 297
 etazolato, 272
 éter, 208, 286, 287
 sulfúrico, 286
 etilefrina, 189
 etomidato, 27, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 180, 198, 200, 209, 214, 231, 258, 261, 272, 287, 288, 290, 295, 296
 etopósido, 221
 evento vascular cerebral, 89
 eventración, 235
 exantema, 82
 exoftalmos, 171

F

falla
 cardíaca, 28, 34, 223, 224

congestiva, 35, 224
 derecha, 186
 hepática, 61, 201
 aguda, 194, 195
 miocárdica progresiva, 261
 multiorgánica, 116, 193
 renal, 186, 201, 224
 aguda, 195, 224, 226
 respiratoria, 223, 226, 259
 fallo renal, 246
 agudo, 246
 fenciclidina, 287
 fenilefrina, 25, 189
 fenitoína, 213
 fenobarbital, 208, 213
 fenoxibenzamina, 214
 fentanilo, 5, 9, 11, 21, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 53, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 71, 84, 93, 109, 110, 111, 117, 119, 131, 133, 135, 159, 162, 163, 164, 190, 201, 202, 203, 208, 210, 211, 213, 214, 216, 228, 229, 230, 231, 237, 250, 258, 262, 263, 264, 265, 267, 281, 287, 288, 295, 300, 306, 307
 fentolamina, 214
 feocromocitoma, 249
 fibrilación
 auricular, 30, 32, 186
 posoperatoria, 214
 ventricular, 214
 fibrosis pulmonar, 221, 223, 224
 fisostigmina, 288
 fístula
 anal, 267
 anorrectal, 267
 flumazenil, 95, 196, 288, 292
 flunitrazepam, 94
 fluorouracilo, 221
 flurazepam, 94
 flutamida, 221
 formalina, 80, 299
 fospropofol, 288, 293, 294
 fractura, 267
 de cuello, 175
 de trocánter, 175
 fumarato, 289

G

gabapentina, 77, 78, 79, 80, 82

- gantacurio, 289
gastritis, 222
gemcitabina, 221
ginecomastia, 194
glaucoma, 246
glibenclamida, 214
glicopirrolato, 32
glucosuria, 173
- ## H
- hachís, 297
halazepam, 94
haloperidol, 288
halotano, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 37, 93, 164, 166, 198, 208, 228, 272, 288, 302
helio, 244
hemorragia, 6, 30, 303
heparina, 211
hepatitis, 198
 alcohólica aguda, 195
 viral aguda, 194
hepatoesplenomegalia, 194
hepatopatía, 194
hernia, 235
 del hiato, 174, 251
heroína, 56
hidralazina, 214
hidrato de cloral, 287
hidrocortisona, 20, 261
hidromorfona, 56, 201, 202, 203
hidroxidiona, 287
hidroxifentanilo, 57
hiperalgesia, 78, 80, 81, 190
 mecánica, 80
 posoperatoria, 189
hipercalcemia, 214, 225
hipercalemia, 214, 224, 226
hipercapnia, 35, 68, 186, 242, 244, 245, 251
hiperemia, 17
hiperfosfatemia, 224, 226
hiperglucemia, 186, 197, 225, 270
hipertensión, 18, 28, 70, 77, 108, 115, 186, 214, 224
 arterial, 17, 97, 106, 108, 176, 185, 209, 210, 270
 sistémica, 29, 30, 35, 89
 portal, 194, 196
 pulmonar, 31, 121, 163, 185, 186, 190, 207, 209
hipertermia, 178
 maligna, 11, 150, 166, 270
hipertiroidismo, 30
hipertrigliceridemia, 186
hipertrofia
 del ventrículo derecho, 31
 hepatocelular, 153
 miocárdica, 172
 prostática, 177
 ventricular, 163
hiperuricemia, 221, 224, 226
hipnosis, 1, 28
hipocalcemia, 294
hipoglucemia, 20, 196, 197, 198, 222, 225, 270
hiponatremia, 196, 197, 225
 por malignidad, 226
hipoparatiroidismo, 222
hipoperfusión tisular, 257
hipopituitarismo, 225
hipoproteinemia, 100
hipotensión, 19, 20, 21, 24, 26, 27, 28, 30, 33, 35, 36, 58, 63, 75, 97, 111, 127, 157, 189, 214, 222, 251, 260, 263, 266
 arterial, 2, 20, 33, 34, 61, 209, 210, 215, 257
 sistémica, 29
 con bradicardia, 27
 intraoperatoria, 190
 persistente, 259
hipotermia, 26, 31, 58, 163, 164, 178, 197, 208, 209, 210, 211, 220, 222, 227, 247
hipotiroidismo, 30, 222
hipovolemia, 28, 29, 197, 214, 246
hipoxemia, 33, 248, 251, 279, 280
 crónica, 186
hipoxia, 2, 17, 35, 38, 76, 116, 180, 194, 222, 227, 279
 cerebral, 208
 crónica, 197
histéresis, 5, 10, 48, 133, 157
- ## I
- ictericia, 116, 194
 obstructiva, 194
idarrubicina, 221, 223
íleo posoperatorio, 89, 90, 106
imidazol, 287
inconsciencia, 97
incontinencia
 fecal, 174, 177
 urinaria, 82
inestabilidad hemodinámica, 21, 26, 27, 179, 251
infarto, 22, 214
 agudo del miocardio, 89
 del miocardio, 28
 agudo, 19
 perioperatorio, 27
 miocárdico, 295
 perioperatorio, 21
 posoperatorio, 37
infección
 bacteriana, 172
 hospitalaria, 271
 nosocomial, 258, 270
insuficiencia
 aórtica, 28, 210
 cardíaca, 108, 223, 243
 crónica, 213
 cardiocirculatoria, 27
 cardiovascular, 259
 renal, 207
 aguda, 303
 prerenal, 259
 respiratoria, 251, 283
 suprarrenal, 260, 261
 tricuspídea, 210
 vascular, 267
insulina, 20
interferón- α , 221
intoxicación opiode, 307
isoflurano, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 32, 34, 37, 38, 156, 164, 166, 198, 199, 200, 228
isofosfamida, 221
isoproterenol, 37
isorane, 198, 288
isosorbide, 15, 18, 214
isquemia, 15, 20, 22, 24, 28, 35, 37, 58, 76, 165
 cardíaca, 20
 cerebral, 76
 transitoria, 69
 coronaria, 18, 37
 del miocardio, 18, 37, 209

focal, 165
 intestinal, 246
 intraoperatoria, 37
 miocárdica, 20, 21, 25, 26, 33,
 34, 35, 223
 perioperatoria, 21
 por reperfusión, 38
 por reperfusión, 26
 subendocárdica, 17

K

ketamina, 5, 15, 20, 28, 37, 38,
 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74,
 75, 77, 88, 95, 110, 122, 165,
 190, 198, 200, 209, 214, 228,
 229, 231, 250, 260, 261, 262,
 273, 287, 288, 295
 ketanserina, 287
 ketazolam, 94

L

labetalol, 214
 lactitol, 196
 laringoespasmio, 95
 láudano, 53
 laudanosina, 202, 203
 lesión
 arteriosclerótica, 18
 de médula espinal, 283
 gastrointestinal, 252
 mitral, 28
 por radiación, 226
 vascular, 252
 venosa, 287
 letrozol, 221
 leucemia, 220, 221
 linfoide, 224, 226
 mieloide, 224, 226
 leucocitosis, 257
 leucopenia, 221, 225
 levobupivacaína, 110
 lidocaína, 35, 87, 88, 89, 90, 110,
 111, 228, 265, 279, 281
 linfoma, 226
 no Hodgkin, 220
 lisinopril, 214
 lofentanilo, 53, 306
 loperazolam, 94
 lorazepam, 94

lormetazepam, 94
 losartán, 214

M

macroglosia, 223
 malabsorción intestinal, 225
 malformación arteriovenosa cere-
 bral, 150
 malnutrición, 196
 manitol, 10
 marihuana, 297, 299, 300
 melanoma, 228
 melfalán, 221, 224
 meperidina, 36, 56, 62, 109, 287,
 288, 307
 mercaptopurina, 221
 metadona, 56, 291
 metaplasia intestinal, 177
 metástasis, 227
 cerebral, 226
 hepática, 228
 leptomeníngea, 226
 pulmonar, 228
 tumoral, 227
 metilnaltrexona, 291
 metilprednisolona, 20
 metoclopramida, 190
 metohexital, 198
 metoprolol, 214
 metotrexato, 221, 224, 225
 metoxiflurano, 166, 288, 302
 metronidazol, 196
 miastenia *gravis*, 226
 microatelectasia, 190
 microembolia, 130
 microémbolo, 163
 micrometástasis, 219
 midazolam, 5, 9, 20, 30, 31, 32,
 36, 37, 38, 73, 74, 88, 94, 95,
 97, 98, 100, 101, 117, 131,
 160, 161, 164, 180, 198, 200,
 203, 209, 229, 230, 236, 237,
 250, 258, 272, 273, 281, 288,
 292, 293, 294
 midriasis, 68, 71
 miocardio
 aturdido, 93
 isquémico, 18
 mioclonía, 287, 295, 297
 miopatía, 150, 166

miopía, 171
 miosis, 307
 mirfentanilo, 54
 mitoxantrona, 221, 223
 mivacurio, 213
 morfina, 5, 11, 20, 35, 36, 53, 54,
 56, 58, 62, 80, 84, 93, 109,
 111, 159, 160, 178, 181, 201,
 203, 208, 210, 214, 216, 217,
 220, 228, 229, 239, 259, 262,
 264, 265, 267, 281, 288, 291,
 294, 306, 307
 mucositis, 222
 muscimol, 272

N

nalbufina, 56
 nalorfina, 53, 56
 naloxona, 56, 78, 80, 288, 291,
 307
 naltrexona, 56
 narceína, 56
 narcotina, 53
 necrobiosis diabética, 267
 nefropatía, 224
 por ácido úrico, 221
 por radiación, 224
 por radioterapia, 224
 nefrotoxicidad, 108, 221
 neomicina, 196
 neoplasia, 267
 neostigmina, 84, 288
 neumomediastino, 251, 252
 neumonía, 183, 223, 224
 neumonitis, 221, 223
 intersticial, 223
 neumopericardio, 251, 252
 neumoperitoneo, 242, 243, 244,
 245, 246
 neumotórax, 248, 249, 251
 a tensión, 251
 neuralgia posherpética, 77, 83
 neuropatía
 diabética, 77, 83
 periférica, 221
 inducida por radiación, 226
 neurotoxicidad, 109, 221
 neutropenia, 225
 nicardipina, 19, 214
 nifedipino, 19, 214
 nistagmo, 67, 82

nitrazepam, 94
 nitroglicerina, 15, 18, 214
 noladina, 297
 noradrenalina, 84, 110, 134, 243
 noralfentanilo, 61
 norepinefrina, 17, 209
 norfentanilo, 57, 263
 norketamina, 68, 70, 72, 261
 normeperidina, 109
 noscapina, 56

O

obesidad, 89, 106, 158, 176, 185,
 186, 188, 223, 248, 250
 mórbida, 235, 270
 obstrucción coronaria, 15
 ofentanilo, 306
 oclusión tubárica, 252
 odontofobia, 279
 oleamida, 299, 300
 oliguria, 246
 omeprazol, 186
 ondansetrón, 190
 opio, 53, 55, 286, 287
 osteoporosis, 170, 173, 175
 osteosarcoma pulmonar, 229
 oxazepam, 94
 oxiconona, 56
 óxido
 nítrico, 17, 19, 20, 24, 28, 33,
 34, 71, 76, 80, 106, 109,
 110, 209, 258
 nitroso, 23, 25, 33, 34, 36, 37,
 62, 121, 127, 208, 228, 244,
 251, 286, 287, 288, 302,
 305
 oximorfona, 56

P

paciente
 alcohólico, 270
 anciano, 11, 31, 45, 49, 63, 83,
 101, 169, 176, 179, 180,
 182, 237, 260, 273
 anestesiado, 242
 asmático, 270
 cardíaco, 264

cardiópata, 26, 27, 163, 209,
 213
 isquémico, 28, 38
 cirrótico, 193, 200, 201, 202,
 203
 comatoso, 195
 con acidosis, 259
 con afección renal, 63
 con angina inestable, 38
 con apnea del sueño, 187
 con cáncer, 220, 222, 223,
 224, 225, 226
 de mama, 230
 de páncreas, 226
 pulmonar de células peque-
 ñas, 226
 con cardiopatía, 31, 32, 162
 congénita, 37, 162
 isquémica, 20, 27, 28, 32,
 209
 con cirrosis, 197, 199, 201,
 202
 hepática, 202
 con coronariopatía, 26
 con daño renal, 265
 con déficit nutricional, 226
 con *delirium tremens*, 295
 con demencia, 182
 con disfunción
 endotelial
 por aterosclerosis, 209
 por hipertensión arterial,
 209
 hepática, 193, 196, 197,
 198, 200, 202, 203, 264
 miocárdica
 por infarto del miocar-
 dio, 207
 por isquemia, 207
 con distrofia muscular, 166
 con dolor, 87
 crónico, 80
 por cáncer terminal, 74
 con encefalopatía, 197
 con enfermedad
 arterial coronaria, 245
 cardíaca, 290
 coronaria, 25, 33
 de las arterias coronarias,
 31, 33
 hepática, 63, 195, 198
 isquémica, 35
 pulmonar, 290
 valvular, 30
 con escoliosis idiopática, 166
 con estenosis
 aórtica, 28
 mitral, 28
 con evento vascular cerebral,
 257
 con falla
 cardíaca, 30
 congestiva, 90
 hepática, 63, 90, 199
 renal, 61, 63, 79, 90, 237,
 259, 290
 con hemorragia, 28
 con hepatitis crónica, 194
 con hepatopatía, 202
 con hipertensión
 arterial, 15
 pulmonar, 31
 sistémica, 31
 pulmonar, 31, 197
 con hipovolemia, 25
 con inestabilidad cardiovascu-
 lar, 214
 con infarto agudo del miocar-
 dio, 257
 con infección del tracto respi-
 ratorio, 270
 con insuficiencia
 adrenal, 295
 aórtica, 28
 cardíaca, 33
 crónica, 209
 trasplantado, 37
 coronaria, 31, 33
 hepática, 273
 renal, 264, 273
 con isquemia, 19, 214
 cardíaca, 20
 miocárdica, 15, 34, 35
 con litiasis, 281
 con obesidad mórbida, 75, 146
 con patología
 cardiovascular, 108
 pulmonar, 244
 con seno enfermo, 36
 con sepsis, 236, 258, 259, 260,
 261, 262, 265, 266
 con síndrome metabólico, 194
 con trastorno renal, 296
 con trauma, 257

- cefálico, 76
- con tumor
- adrenal, 225
 - hepatocelular, 225
 - mesotelial, 225
 - pancreático, 225
 - sólido, 219, 227
- coronario, 33
- isquémico, 210
- crítico, 230, 257, 261, 262, 263, 264, 295
- de alto riesgo, 241
- deshidratado, 28
- diabético, 58, 225, 247, 270
- drogadicto, 270
- embarazada, 58
- en choque, 134
- en estado
- crítico, 209, 248
 - vegetativo, 123
- geriátrico, 29, 32, 58, 60, 222, 247
- hepático, 202
- hipertenso, 247
- hipoproteínico, 6, 237
- hipovolémico, 28, 30, 34, 35
- infectado, 257, 259, 260, 267
- isquémico, 19, 20, 26, 33
- minusválido mental, 270
- neonato, 157
- nerológico, 165
- neuroquirúrgico, 150
- obeso, 44, 45, 60, 63, 146, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 223, 238, 244, 273, 295
- mórbido, 145, 238
- obstétrica, 63, 77
- oncológico, 150, 220, 222, 223, 226, 230, 231
- paralizado, 239
- pediátrico, 33, 60, 82, 145, 146, 149, 150, 151, 152, 153, 157, 159, 163, 164, 165, 260, 271, 274, 275, 277, 279
- cardiópata, 163
 - prematuro, 152
- politraumatizado, 261
- quemado, 262
- quirúrgico, 285
- renal, 237
- senil, 60, 169, 171, 176, 180, 181, 182, 183, 260
 - séptico, 237, 249, 259, 260
 - superobeso, 188
 - terminal, 291
- paclitaxel, 221, 223
- pancuronio, 36, 69, 202
- panhipopituitarismo, 222
- papaverina, 56
- paracetamol, 109
- paraldehído, 287
- parálisis, 121
- cerebral, 166
 - intestinal, 89
 - residual, 181, 182
 - posoperatoria, 170, 179
- paresia diafragmática, 252
- parestesia, 294
- paro cardíaco, 27, 110, 189
- patología coronaria, 243
- pentazocina, 56
- perforación
- de bazo, 252
 - de hígado, 252
 - de mesenterio, 252
 - gástrica, 252
 - intestinal, 252
 - vesical, 252
- pericarditis, 223
- constrictiva, 210
- peroxidación lipídica, 27
- pirosis, 174
- plicamicina, 225
- pólipo anal, 267
- poliposis gástrica, 177
- porfiria, 11
- prazosina, 214
- preeclampsia, 29
- prilocaína, 213
- procaína, 287
- procainamida, 5
- propanidida, 287
- propofol, 5, 9, 12, 20, 21, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 50, 69, 73, 74, 76, 77, 88, 117, 118, 119, 123, 131, 132, 133, 135, 136, 138, 145, 147, 150, 154, 158, 161, 163, 164, 165, 167, 180, 183, 188, 189, 190, 198, 200, 203, 209, 210, 212, 213, 214, 216, 217, 227, 228, 230, 231, 237, 238, 250, 252, 258, 260, 267, 272, 273, 274, 278, 279, 280, 282, 287, 288, 290, 293, 294, 296, 300, 301, 304
- propoxifeno, 56
- propranolol, 19, 214
- prostaciclina, 17
- proteinuria, 224
- prurito, 61, 108, 109, 194
- Pseudomonas aeruginosa*, 265
- Q**
- quazepam, 94
- quiste
- mandibular, 279
 - pilonidal, 267
- R**
- rabdomiólisis, 166
- radiación ultravioleta, 303
- rapifentanilo, 54
- rayos ultravioleta, 303
- recurrencia tumoral, 232
- reflujo
- esofágico, 177
 - gastroesofágico, 185, 189
- relajación muscular, 1, 28
- remifentanilo, 5, 9, 11, 27, 32, 33, 36, 38, 43, 44, 54, 56, 58, 59, 62, 95, 96, 97, 98, 117, 120, 131, 135, 136, 143, 145, 159, 162, 181, 187, 188, 190, 198, 201, 203, 204, 210, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 228, 230, 231, 237, 239, 250, 258, 263, 264, 265, 267, 272, 273, 274, 277, 279, 281, 288, 296, 300, 301, 307
- renina, 243
- resistencia vascular coronaria, 15, 18, 31
- respuesta inflamatoria sistémica, 21
- retención
- hídrica, 108
 - urinaria, 84, 108
- riesgo
- anestésico, 185
 - de broncoaspiración, 177

de colapso vascular, 34
 de contaminación bacteriana, 293
 de depresión ventilatoria por propofol, 162
 de dolor, 134
 de embolismo, 186
 de enfermedad cardiovascular, 186
 de falla
 cardíaca, 186
 respiratoria, 225
 de hipertermia maligna, 150
 de hipoxemia, 183
 de infarto del miocardio perioratorio, 26
 de infección, 177, 261
 de muerte súbita, 186
 de neumonía, 225
 posoperatoria, 225
 de parálisis residual, 215
 posoperatoria, 177
 de sangrado, 108
 de síndrome de QT prolongado, 163
 de toxicidad espinal, 74
 rifaximina, 196
 rocuronio, 8, 75, 181, 189, 190, 202, 203, 289, 290
 ropivacaína, 26, 110, 228

S

sarín, 307
 sativex, 299
 sedación, 108
 sepsis, 224, 257, 259, 260, 262, 267
 abdominal, 267
 serotonina, 19, 179
 pseudoartrosis, 267
 sevoflurano, 21, 26, 37, 38, 88, 120, 122, 154, 164, 166, 214, 228, 302
 sevoflurano, 282, 288
 síndrome
 compartimental, 267
 de apnea obstructiva del sueño, 224
 de Cushing, 226

de dificultad respiratoria
 aguda, 249
 de dolor regional complejo, 77
 de Down, 283
 de Eaton–Lambert, 226
 de estrés postraumático, 127
 de infusión, 293
 de King–Denborough, 166
 de lisis tumoral, 224, 226
 de respuesta inflamatoria sistémica, 22, 257, 259
 de robo coronario, 26
 de secreción inapropiada de hormona antidiurética, 226
 de Stevens–Johnson, 82
 de Wolff–Parkinson–White, 164
 doloroso, 67
 regional complejo, 76
 hepatopulmonar, 197
 hepatorenal, 197
 metabólico, 186
 somnolencia, 61
Staphylococcus aureus, 265
Streptococcus pneumoniae, 265
 subluxación atlantooccipital, 283
 succinilcolina, 32, 36, 69, 166, 181, 189, 202, 203, 208, 289, 290, 304
 sufentanilo, 5, 9, 27, 32, 36, 43, 53, 56, 58, 59, 60, 62, 110, 111, 130, 131, 136, 143, 159, 160, 162, 163, 181, 183, 201, 202, 210, 211, 213, 214, 216, 230, 231, 237, 238, 250, 258, 264, 265, 267, 290, 306, 307
 sugammadex, 181, 189, 289, 290
 sulfato de magnesio, 88, 287

T

tabaquismo, 173, 223, 224
 tamoxifeno, 221
tamponade cardíaco, 30
 taponamiento cardíaco, 252
 taquiarritmia, 30
 taquicardia, 21, 26, 28, 30, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 70, 97, 115, 210, 251, 260
 atrioventricular, 164
 compensadora, 30
 refleja, 19, 21, 34, 35, 37, 214
 sinusal, 28
 supraventricular, 36, 164
 taquifilaxia, 111
 tebaína, 56
 telangiectasia en araña, 194
 timoma, 226
 tiopental, 5, 9, 28, 30, 32, 34, 35, 36, 38, 68, 69, 123, 131, 165, 180, 198, 200, 203, 208, 228, 229, 231, 258, 287, 288
 tiotepa, 221
 tirosina, 179
 tolerancia a la morfina, 80
torsades des pointes, 163
 toxicidad
 cardíaca, 221
 cardiopulmonar, 222
 del sistema nervioso central, 221
 hepática, 221
 orgánica, 293
 pulmonar, 221, 223
 renal, 221
 respiratoria, 302
 tramadol, 56, 77, 109, 228, 304
 translocación bacteriana, 116, 263
 traqueobronquitis ulcerativa, 303
 trasplante, 193, 194
 cardíaco, 208
 de órgano, 83
 hepático, 195, 197, 198, 200, 201
 ortotópico de hígado, 199, 201
 trastorno
 cardiovascular, 108
 de la personalidad, 69
 de pánico, 84
 gástrico, 108
 psiquiátrico, 75
 renal, 75, 79, 108
 trauma, 278
 periférico, 71
 quirúrgico, 75, 106, 134, 231, 262
 traumatismo, 69
 trefentanilo, 54
 triazolam, 94
 tribromoetanol, 287
 trombo, 18
 trombocitopenia, 196, 221, 225

tromboembolia pulmonar, 209
tromboembolismo, 186
 pulmonar, 188
tromboflebitis, 68, 93
trombosis, 224
 de la arteria mesentérica superior, 246
 de la vena mesentérica inferior, 246
 venosa, 94
 profunda, 188, 248
tumor
 de timo, 226
 maligno, 220
 pulmonar, 226
 de células pequeñas, 226
 sólido, 165

U

úlceras, 187
ulceración gastrointestinal, 221
uremia, 222

V

valrubicina, 223
valsartán, 214
valvulopatía, 35
vancomicina, 196
varices esofágicas, 196, 197
vasoespasma, 18

vasopresina, 243
vecuronio, 21, 32, 36, 69, 181, 189, 202, 203
verapamilo, 19, 214
VIH, 291
vinblastina, 221
vincristina, 221
virus de la inmunodeficiencia humana, 262, 267

X

xenón, 305
xerostomía, 222
xifoescoliosis, 167

CLÍNICAS MEXICANAS DE ANESTESIOLOGÍA

Editor: Raúl Carrillo Esper

1. Anestesiología en ginecología y obstetricia
2. Anestesiología en cirugía ambulatoria
3. Neuroanestesiología
4. Anestesia pediátrica
5. Anestesia en cirugía plástica y reconstructiva
6. Anestesia en el paciente oncológico
7. Clínica de anestesia cardiovascular
8. Eventos adversos de la anestesia neuroaxial
9. Líquidos y electrolitos
10. Anestesia para trasplante de órganos
11. Clínica de relajantes musculares
12. Anestesia para procedimientos fuera del quirófano
13. Dolor agudo posoperatorio
14. Actualidades en dolor
15. Tópicos selectos de medicina interna para el anestesiólogo
16. Bloqueadores neuromusculares
17. Calidad, seguridad y ética en la práctica de la anestesiología
18. Clínica de alteraciones congénitas en el paciente pediátrico
19. Actualidades anestésicas en ginecología y obstetricia

OTROS TÍTULOS SOBRE DOLOR Y ANESTESIOLOGÍA

Aldrete, J. Cefalea, migraña y algias cefalocervicales

Aldrete, J. Clínica del dolor en el consultorio

Aldrete, J. El factor humano y la atención al paciente durante la anestesia

Ayala Sandoval, S. Fundamentos éticos y médico-legales en el ejercicio de la anestesiología

Carrillo Esper, R. Anestesia en trauma

Carrillo Esper, R. Enfermedades infecciosas en la unidad de terapia intensiva

Carrillo Esper, R. Evaluación y manejo perioperatorio

Carrillo Esper, R. Manejo anestésico del paciente obeso

Carrillo Esper, R. Neuroanestesiología y cuidados intensivos neurológicos

Carrillo Esper, R. Neuromonitoreo en medicina intensiva y anestesiología

Carrillo Esper, R. Tópicos selectos en anestesiología

Genis Rondero, M. Manejo del dolor por el médico de primer contacto

Luna Ortiz, P. Anestesia en el cardiópata

Luna Ortiz, P. El ABC de la anestesia

Muñoz Cuevas, J. H. Farmacología aplicada en anestesiología. Escenarios clínicos

Rivera Flores, J. Manejo perioperatorio del paciente consumidor de drogas

Vélez Jiménez, K. Cefaleas

