BUAP

Facultad de Medicina
Hospital Universitario de Puebla

Nombre de la Tesis:

REMIFENTANILO VERSUS FENTANILO: EVALUACIÒN DE ESTABILIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA LAPAROSCOPICA

Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en:
Anestesiología

Presenta:
Dr. David Ricardo Gonzalez Perilla

Director/a:
Dr. Fabian Fragoso Avilés

Asesor/a:
Dr. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez

Fecha:
Puebla, Pue. Enero de 2022

FACULTAD DE MEDICINA

REMIFENTANILO VERSUS FENTANILO: EVALUACIÒN DE ESTABILIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA LAPAROSCOPICA

PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DAVID RICARDO GONZALEZ PERILLA M.D.

ASESOR EXPERTO

DR. FABIÁN FRAGOSO AVILÉS.

ASESOR METODOLOGICO

DR. ALONSO ANTONIO COLLANTES GUTIÉRREZ

PUEBLA, PUEBLA.

2022

BUAP

BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis del alumno ***David Ricardo González Perilla*** *, manifiesta que después de haber revisado su tesis:* ***"Remifentanilo versus fentanilo: evaluación de estabilidad cardiovascular en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscopica"*** *desarrollada bajo la dirección del* ***Dr. Fabián Fragoso Avilés*** *y asesoramiento metodológico* ***Dr. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez,*** *el trabajo se* ***ACEPTA*** *para proceder a su impresión.*

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: ***Anestesiología.***

Emite su voto aprobatorio:

Atentamente
"Pensar bien, para vivir mejor"
H. Puebla de Z., a 24 de enero 2022

M.C. Margarita Serrano Mendoza
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla

Hospital Universitario de Puebla
25 Poniente 1301, Col. Volcanes
Puebla, Pue. C.P. 72410
(222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS:

Para Andrea, por su amor a toda prueba, su paciencia, perseverancia y comprensión.

Para Martin y Sofia, por su amor incondicional, su ternura y su fortaleza.

Para Luzmila, por su gran amor, su dedicación y tenacidad en la adversidad.

Para mis pacientes, por ser fuente de conocimiento, esperanza y alegría.

Para Silvia Zepeda Olivera, mi eterno agradecimiento, respeto y consideración.

Para Jorge, Mariana y Sheila, por su amistad sincera, solidaridad y apoyo.

¡Para México, por dármelo todo para lograr mi sueño!

CONTENIDO

1. RESUMEN 8
2. ANTECEDENTES 10
   a) ANTECEDENTES GENERALES 10
      Consideraciones generales 10
      Respuesta al estrés quirúrgico y de cirugía laparoscópica 11
      Respuestas fisiológicas al estrés quirúrgico 12
   Tipo de cirugía y estrés quirúrgico 17
      Cirugía laparoscópica 17
      Cambios fisiológicos durante la anestesia 18
      Fisiopatología de complicaciones cardiovasculares perioperatorias 22
      Evaluación del riesgo cardiovascular perioperatorio y complicaciones cardiovasculares 23
   Uso de opioides en cirugía 25
      Propiedades farmacológicas de agonistas opioides empleados en anestesia 30
   b) ANTECEDENTES ESPECIFICOS 32
      Remifentanilo y fentanilo en cirugía mayor 32
      Remifentanilo y fentanilo en cirugía laparoscópica 33
3. JUSTIFICACIÓN 36
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 37
   PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN 37
   Hipótesis alterna 38
6. OBJETIVOS 39
   6.1 Objetivo general 39
   6.2 Objetivos específicos 39
7. MATERIAL Y METODOS 40
   7.1 Diseño del estudio 40
   7.2 Ubicación espacio-temporal 40
   7.3 Estrategia de trabajo 40
   7.4 Muestreo 40
   7.4.2 Selección de la muestra 41
   7.4.3 Criterios de selección de las unidades de muestreo 41

7.4.4. Diseño y tipo de muestreo 41
7.4.5. Tamaño de la muestra 41
7.5 Definición de las variables y escalas de medición. 42
7.6 Toma y recolección de datos 42
7.7. Técnicas y procedimientos 42
7.8. Análisis de datos. 43
7.9. Diseño estadístico. 43
7.9.1. Hipótesis estadística. 43
7.9.2. Prueba estadística. 43
8. LOGÍSTICA 44
8.1 Recursos humanos 44
8.2 Recursos materiales 44
8.3 Recursos Financieros 44
9. RESULTADOS 45
10. DISCUSIÓN 63
11. CONCLUSIONES 67
12. CONFLICTO DE INTERESES 68
13. BIBLIOGRAFIA 69
14. ANEXOS 73
14.1 Cronograma de Actividades 73
14.2 Manual de variables: 74

1. RESUMEN

REMIFENTANILO VERSUS FENTANILO: EVALUACIÒN DE ESTABILIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA LAPAROSCOPICA

Introducción: La cirugía laparoscópica ofrece numerosas ventajas. Sin embargo, se acompaña de variados cambios fisiopatológicos en el período transoperatorio, los cuales requieren una monitorización adecuada y un tratamiento anestésico con características especiales.

Objetivo: Evaluar la estabilidad cardiovascular perioperatoria en pacientes con manejo anestésico con fentanilo vs remifentanilo, en colecistectomía laparoscópica.

Material y métodos: Se realizó un estudio comparativo, prospectivo y homodémico en el Hospital Universitario de Puebla, durante diciembre de 2020 a diciembre 2021. Se incluyeron pacientes de 18 a 75 años, que presenten ASA I o II, programados para cirugía electiva de colecistectomía laparoscópica, y que acepten participar en el estudio. Se excluyeron pacientes que requieran cirugía de urgencia, pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio menor a 6 meses, accidente cerebrovascular menor a 1 año, hipertensión arterial no controlada, enfermedad arterial periférica y enfermedad renal aguda y crónica independiente de su estadio, embarazo y lactancia. Se eliminaron pacientes que presenten complicaciones intraoperatorias, efectos adversos, reacciones anafilácticas a medicamentos usados durante el procedimiento. Por medio de un muestreo no probabilístico, y por medio de una fórmula de diferencias de medias se obtuvo un tamaño muestral de 20 pacientes por grupo. A los pacientes seleccionados se les realizaron los procedimientos inducción anestésica bajo la técnica de anestesia general balanceada, teniendo como base opioide el fentanilo y el remifentanilo en cada grupo respectivamente, se obtuvieron las lecturas de tensión arterial y frecuencia cardiaca durante la laringoscopia, intubación, mantenimiento y extubación. Se compararon los grupos por medio de la prueba T de Student y chi

cuadrado para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente, para los cálculos estadísticos se consideró como significativo un valor p menor de 0.05.

Resultados: El comportamiento de los parámetros cardiovasculares mostró valores significativamente disminuidos ($p<0.05$) en el grupo de remifentanilo en la frecuencia cardiaca (57.85±6.18 vs 67.10±11.20, $p=0.003$), presión arterial sistólica (92.85±5.64 vs 104.25±13.91, $p=0.002$) y la presión arterial media (65.72±5.52 vs 72.35±8.63, $p=0.006$) durante el mantenimiento; mientras que el resto de mediciones no mostró significancia estadística ($p>0.05$).

Conclusiones: El remifentanilo brinda una mayor estabilidad cardiovascular perioperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica comparado con el fentanilo.

2. ANTECEDENTES

a) ANTECEDENTES GENERALES

Consideraciones generales

Desde el siglo XXI, la cirugía ha tenido grandes transformaciones en México y el mundo, que han dependido de las transiciones demográficas, epidemiológicas, de riesgos y tecnológicas, lo cual representa un aumento en el número de intervenciones quirúrgicas realizadas cada año. Por ejemplo, en 1930 se registraron 43.240 intervenciones de cirugía mayor, en 1950 se realizaron 89.847 y para 1960 se alcanzó la cifra de 166.709. En la actualidad, se posee escasa información sobre la estadística quirúrgica en nuestro país y se limita al número total, sin disgregar otras variables o utilizar índices. (1)

Sin embargo, si revisamos la cantidad de cirugías realizadas en los hospitales públicos del país, solo en el año 2000, podemos encontrar, la cifra de 3.388.370 procedimientos quirúrgicos realizados para una población aproximada de 98.785.275 de habitantes en la República Mexicana. Para el año 2015 encontramos que, para una población aproximada de 121.347.800 habitantes, encontramos 4.549.104 como número total de procedimientos quirúrgicos realizados. Esto implica una tasa de crecimiento del 9% de intervenciones quirúrgicas realizadas en los tres lustros representados. (1)

Aunque no hay datos disponibles entre las diversas técnicas quirúrgicas utilizadas en el país, el auge de la cirugía laparoscópica ha venido en aumento en las últimas 2 décadas a nivel mundial y también en el país, dando origen a una menor estancia hospitalaria, optimización de los recursos financieros en salud y el perfeccionamiento de técnicas quirúrgico-anestésicas que permitan su uso de manera segura para el paciente, generando menores riesgos intraoperatorios, adecuada recuperación postquirúrgica y mayor satisfacción de los pacientes.

La colecistectomía laparoscópica se considera el manejo de elección para el tratamiento de la colelitiasis y colecistitis, ya que disminuye el dolor postoperatorio, facilita la movilización temprana y reduce el tiempo de hospitalización. Siendo la anestesia general,

la técnica más comúnmente usada, esta se apoya en los opioides para disminuir la respuesta al estrés quirúrgico producido por el aumento de presión intra abdominal y limitar la percepción dolorosa; sin embargo, estos pueden causar hipotensión, bradicardia y riesgo de depresión respiratoria, así como náusea y vómito en el postoperatorio inmediato. (2)

Respuesta al estrés quirúrgico y de cirugía laparoscópica

El estrés quirúrgico es una respuesta autónoma al daño tisular que se manifiesta por cambios autonómicos, metabólicos y hormonales, que siguen al trauma, esto produce una cascada de estímulos que buscan restaurar la homeostasis y/o contrarrestar la amenaza y que se traducen en una serie de cambios de conducta y cambios fisiológicos, que son específicos de acuerdo al tipo de intervención.

En las últimas décadas, se ha estudiado el efecto de las diferentes técnicas anestésicas y de medicamentos anestésicos sobre el estrés quirúrgico y se ha concluido que estos modifican la función inmunitaria al reducir la respuesta de estrés y ejercer un efecto directo sobre las células inmunológicas, que pueden disminuir los efectos deletéreos, que, de no regularse, pueden perpetuarse de días a semanas. (3)

La respuesta al estrés, consta de dos amplias categorías:

1. Respuesta neuroendocrino- metabólica

2. Respuesta inflamatorio- inmune

La magnitud, la invasividad y la duración de la cirugía son fundamentales para determinar el grado de respuesta del cuerpo integrada al estrés. Por ejemplo, la cirugía mayor abierta vascular y abdominal, el reemplazo articular y la cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar (CPB) provocan la mayor respuesta de estrés. (4)

El intento del cuerpo por mantener la homeostasis fisiológica perioperatoriamente induce una respuesta de adaptación no específica que puede ser perjudicial y conducir al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), hipermetabolismo e

hipercatabolismo. Una lesión adicional puede causar la pérdida de los sistemas de retroalimentación negativa que funcionan normalmente, lo que conduce a la atrofia muscular, el deterioro en la función inmunológica, la cicatrización de heridas aminorada y la posibilidad de insuficiencia orgánica y muerte.

Respuestas fisiológicas al estrés quirúrgico

Respuesta neuroendocrino metabólica

Respuesta del sistema nervioso simpático

El núcleo paraventricular (PVN) es un grupo de neuronas en el hipotálamo que juega un papel central durante el estrés. El PVN puede detectar cambios fisiológicos, como hipotensión e inflamación. Actúa para transmitir impulsos aferentes que se originan en el sitio del daño tisular quirúrgico a través del sistema límbico, particularmente la amígdala y los núcleos del tronco encefálico. (4)

Las fibras del núcleo paraventricular se proyectan directamente a la pituitaria posterior y también controlan varias funciones de la pituitaria anterior. La adrenalina (epinefrina) se secreta directamente desde la médula suprarrenal en respuesta a la activación hipotalámica por parte del sistema nervioso simpático (SNS). La adrenalina circulante fortalece la respuesta simpática y moviliza las reservas de carbohidratos y grasas. Las respuestas simpáticas rápidas están mediadas neuralmente. Sin embargo, también se observan respuestas simpáticas sostenidas más lentas, y éstas son el resultado de respuestas hormonales (es decir, adrenalina y noradrenalina circulantes).

La frecuencia cardíaca y el tono del músculo liso vascular están controlados por el SNS. La activación del sistema nervioso simpático aumenta las señales eferentes al músculo liso vascular, lo que aumenta la resistencia vascular sistémica y la presión arterial. El flujo sanguíneo a los músculos activos aumenta junto con una reducción simultánea del flujo sanguíneo a los órganos que no son prioritarios para la actividad motora rápida, como los riñones y el tracto gastrointestinal. La lipólisis hepática y muscular y la glucogenólisis

aumentan, lo que lleva a una hiperglucemia. Además, aumenta la actividad metabólica celular y la coagulabilidad de la sangre.

Respuesta del sistema endocrino

El hipotálamo coordina tanto directa como indirectamente la compleja respuesta hormonal al estrés. La hormona liberadora de corticotrofina (CRH), secretada en respuesta al estrés quirúrgico, activa el eje hipotálamo-hipófisis- adrenal (HHA) y sus consecuencias metabólicas. La hormona liberadora de corticotropina estimula la glándula pituitaria anterior para que secrete hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Dicha hormona actúa sobre las células de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal para promover la secreción de glucocorticoides (cortisol).

Inmediatamente después de la cirugía, aumentan los pulsos ultradianos de ACTH y cortisol. Las concentraciones de hormona adrenocorticotrópica regresan a la línea base dentro de las 24 h, pero las concentraciones plasmáticas de cortisol permanecen elevadas durante al menos 7 días después de una cirugía mayor.

La disfunción del eje hipotalámico-hipófisis- adrenal también ocurre en una variedad de condiciones médicas no cardíacas, incluida la depresión clínica; la ansiedad y la depresión se asocian con peores resultados perioperatorios. La hipersecreción central de CRH y, en consecuencia, el aumento de la producción de glucocorticoides, pueden contribuir a la desregulación del eje HHA que ocurre en el 80% de los pacientes con depresión. Esto puede explicar en parte la mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior, la interrupción de la cicatrización de heridas y el estrés psicosocial cuando estos pacientes se someten a cirugía.

La secreción de la hormona del crecimiento (GH) por la glándula pituitaria anterior aumenta en respuesta a la magnitud de la cirugía respuesta al estrés. La hormona del crecimiento aumenta la glucogenólisis hepática que conduce a la hiperglucemia. La hormona del crecimiento también causa resistencia a la insulina, aunque el mecanismo molecular es incierto.

La hormona antidiurética (ADH) es una hormona peptídica que se sintetiza en el hipotálamo antes de ser transportada a través de los axones a la glándula pituitaria

posterior y liberada a la circulación. Este proceso se produce en respuesta a hipovolemia, hipotensión, hiperosmolaridad y aumento de las concentraciones de angiotensina II. La función principal de la ADH, también denominada vasopresina o arginina vasopresina, es regular el volumen de líquido extracelular. La liberación de hormona antidiurética conduce a una reducción del aclaramiento renal de agua libre por una acción sobre los conductos colectores renales. La hormona antidiurética estimula la inserción de acuaporinas en las paredes del sistema colector renal. Esto favorece la reabsorción de agua libre por su gradiente de concentración de regreso a la médula renal y provoca una reducción en el volumen de orina con un aumento en la concentración de orina.

Otros cambios hormonales asociados con la respuesta al estrés incluyen el aumento de las concentraciones de prolactina y la reducción de las concentraciones de testosterona, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). Estos se normalizan a la línea de base preoperatoria en unos pocos días y no se cree que ejerzan un efecto significativo en los resultados funcionales centrados en el paciente.

Respuesta metabólica

Se produce un estado de hipermetabolismo e hipercatabolismo con la movilización de fuentes de energía fácilmente utilizables. Las reservas de glucógeno hepático se convierten en glucosa, el músculo esquelético se somete a proteólisis y las reservas de grasa se someten a lipólisis. El cuerpo utiliza estos sustratos en la reparación de tejidos y como fuente de energía.

La liberación de adrenalina que se observa junto con la activación del SNS da como resultado la estimulación del glucagón y la inhibición de la liberación de insulina. La secreción de la hormona anabólica clave, la insulina, se reduce por el efecto del SNS en receptores alfa 2-adrenérgicos en el páncreas y más tarde se produce una disminución de la sensibilidad a la insulina en las células periféricas. Estos cambios hormonales conducen a la hiperglucemia y la liberación de ácidos grasos con un catabolismo del tejido muscular relativamente sin oposición.

El aumento de la actividad simpática de los riñones activa el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). La vasoconstricción inducida por adrenalina de las arteriolas aferentes renales provoca una reducción del flujo sanguíneo renal, promoviendo la secreción de renina. La renina inicia la conversión de angiotensina I en angiotensina II por el angiotensinógeno, que a su vez estimula la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal. Además, la glándula pituitaria posterior secreta ADH en respuesta tanto al aumento de la actividad simpática como a la angiotensina II. Ambas, las hormonas aldosterona y ADH, promueven la retención de sal y agua.

Estos cambios juegan un papel en el mantenimiento sostenido del volumen sanguíneo y el aumento del tono vascular. La retención de líquidos, la oliguria y la acumulación de líquido extracelular son comunes en el período postoperatorio agudo. Esto puede actuar como una característica protectora para ayudar a mantener la presión sanguínea arterial en el contexto de una pérdida aguda de volumen plasmático a través, por ejemplo, de una hemorragia. Además, la ADH y la angiotensina tiene un efecto vasopresor directo.

Respuesta Inflamatoria Inmune

La respuesta al estrés de la cirugía involucra tanto al sistema inmunitario adaptativo (adquirido) innato como al mediado por células. Además de la magnitud del trauma quirúrgico, factores como la desnutrición, la infección y el cáncer contribuyen al impacto de la cirugía en el estado del sistema inflamatorio- inmune. La respuesta inmunitaria innata no es específica y la activación se produce de forma temprana en la respuesta al estrés quirúrgico. Los monocitos migran a sitios de daño tisular donde se diferencian en macrófagos. Las células inmunitarias innatas con propiedades fagocíticas capaces de presentar antígenos, como los macrófagos, los neutrófilos y las células asesinas naturales (NK), se mueven hacia la herida y producen mediadores proinflamatorios llamados citoquinas.

Si hay una producción excesiva de mediadores inflamatorios, puede ocurrir una respuesta SIRS caracterizada por una respuesta inespecífica de todo el cuerpo. Las células asesinas naturales son un tipo de linfocito citotóxico no caracterizado y un componente importante del sistema inmunitario innato. Las células asesinas naturales se

activan en respuesta a las citocinas e inducen la apoptosis en células dañadas, neoplásicas e infectadas por virus. Más tarde después de la operación, las células inmunitarias pueden tener una citotoxicidad reducida.

Las citoquinas son una amplia familia de pequeñas proteínas con actividad biológica diversa que incluyen interleucinas (IL), interferones, quimiocinas y factores de necrosis tumoral (TNF). Las citoquinas son responsables de mediar y mantener la respuesta inflamatoria local al daño tisular. Al principio de la cascada inflamatoria, las citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-1B, TNFa, e IL-8 se producen. Las concentraciones de citoquinas son más altas en el primer día postoperatorio. También se producen citoquinas antiinflamatorias IL-4, IL-10, factor de transformación-B, antagonistas del receptor de IL-1 y receptores de TNF solubles (sTNFR1 y sTNFR2). Estas ayudan a reducir la magnitud y la duración de la respuesta SIRS.

Si el equilibrio general entre las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias no está regulado, la inmunodeficiencia y la sepsis son más probables. La respuesta de fase aguda es un aumento en la concentración de proteínas séricas (proteínas de fase aguda [APP]) en respuesta a la lesión e inflamación del tejido, y es un componente de la inmunidad innata temprana. Las proteínas de fase aguda son un gran grupo de proteínas producidas por los hepatocitos en respuesta a la estimulación por citoquinas, especialmente IL-6. La respuesta de fase aguda se caracteriza por la producción de APP en el hígado, como proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, dímero D y alfa 2-macroglobulina, y así también fiebre, granulocitosis y disminución de las proteínas de transporte, como la albúmina y la transferrina.

El inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa mediada por células requiere la interacción entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos. Las células presentadoras de antígenos, como los macrófagos, captan antígenos, como las células del tejido dañado en la herida quirúrgica o las células tumorales. La respuesta al estrés quirúrgico promueve un aumento relativo de linfocitos T-helper 2 (Th2) en comparación con los linfocitos T-helper 1 (Th1). El cambio en el equilibrio Th1:Th2 provoca un deterioro de la inmunidad mediada por células, y esto se asocia con malos resultados, como deterioro

de la cicatrización de heridas, una mayor incidencia de sepsis y recurrencia del cáncer; también puede contribuir al desarrollo de falla multiorgánica postoperatoria.

La supresión de la respuesta Th1 y el aumento de la respuesta Th2 que conducen a un deterioro de la inmunidad mediada por células pueden ser perjudiciales después de toda cirugía mayor. Además, en la cirugía del cáncer, este cambio puede dar lugar a una función deficiente de las células NK y, por lo tanto, a un mayor riesgo de evasión inmunitaria perioperatoria de las células tumorales y, posiblemente, al aumento de la probabilidad de recurrencia o metástasis del cáncer.

La recuperación después de la cirugía se ha rastreado mediante la medición en serie de una serie de marcadores sanguíneos, como cortisol, IL-6, recuento de glóbulos blancos (WCC) y PCR. Las concentraciones postoperatorias de estos picos en diferentes momentos: cortisol (0-4 h), IL-6 (12-24 h), CMI (24-48 h), y PCR (24-72 horas). Solo las concentraciones de IL-6 y PCR se asocian consistentemente con la magnitud del estrés quirúrgico. No se considera que las concentraciones máximas de cortisol y WCC reflejen la magnitud de la respuesta inflamatoria sistémica en la cirugía electiva. La proteína C reactiva se puede monitorear después de una cirugía mayor como un posible indicador temprano de infección o inflamación excesiva.

Tipo de cirugía y estrés quirúrgico

Cirugía laparoscópica

En la cirugía laparoscópica, el daño tisular es menor que en la cirugía convencional, ya que los niveles postoperatorios de proteína C reactiva (proteína de fase aguda), leucocitos e interleucina-6 son menores que en la cirugía abdominal abierta. Esto se debe al papel que juegan los macrófagos del peritoneo, en los cuales se produce una disminución de la fagocitosis y un aumento en la producción de citoquinas, lo que va seguido de una inmunosupresión a nivel local. Además, está claramente demostrado que la exposición de los macrófagos al aire ambiente, como ocurre en la cirugía abdominal

abierta, causa una respuesta neuroendocrina al estrés mucho mayor y más perjudicial que la que se produce durante la cirugía laparoscópica. (4)

Cambios fisiológicos durante la anestesia

La cirugía laparoscópica tiene como objetivo minimizar el trauma causado por la intervención, pero aun así lograr un resultado terapéutico satisfactorio. Se realiza comúnmente debido a varias ventajas, como la reducción del dolor posoperatorio, una recuperación más rápida y un retorno más rápido a las actividades normales, una estancia hospitalaria más breve y una reducción de las complicaciones pulmonares posoperatorias. La técnica quirúrgica requiere inflar gas en la cavidad abdominal para proporcionar un procedimiento quirúrgico. Se utiliza una presión intraabdominal (PIA) de 10-15 mmHg con dióxido de carbono (CO_2) y este se usa comúnmente porque no es combustible, se elimina más rápidamente que otros gases y es altamente soluble en la sangre. Sin embargo, la desventaja del CO_2 es que la absorción de CO_2 puede causar hipercapnia y acidosis respiratoria. (5)

El procedimiento de cirugía laparoscópica ofrece varias ventajas, como una reducción en la respuesta al estrés, el dolor posoperatorio, la tasa de infección de la herida posoperatoria, el sangrado intraoperatorio, deterioro de la función respiratoria y complicaciones pulmonares, corta recuperación y apariencia estética.

La cirugía laparoscópica reduce la estancia hospitalaria pero no tiene un efecto general sobre la mortalidad postoperatoria. Los factores de riesgo para complicaciones perioperatorias en pacientes sometidos a este tipo de cirugía se pueden estimar en función de las características del paciente, los hallazgos clínicos y la experiencia del cirujano. Las ventajas deben sopesarse con los posibles efectos adversos causados por el CO_2 del neumoperitoneo.

Los efectos fisiológicos de la insuflación intraabdominal de CO_2 combinada con las variaciones en la posición del paciente puede tener un gran impacto en la función

cardiorrespiratoria. Además, los efectos secuenciales de la anestesia se combinan para producir una respuesta hemodinámica característica.

Efectos fisiológicos del neumoperitoneo

Se demostró que el dióxido de carbono se ve afectado al elevar la presión intraabdominal (PIA) por encima de la presión venosa, lo que evita la reabsorción de CO2, lo que conduce a la hipercapnia. La hipercapnia activa el sistema nervioso simpático que conduce a un aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las arritmias y la contractilidad miocárdica y también sensibiliza el miocardio a las catecolaminas. El aumento de la PIA puede comprimir los vasos venosos provocando un aumento inicial de la precarga, seguido de una disminución sostenida de la precarga.

Efectos respiratorios

Los cambios en la función pulmonar durante la laparoscopia incluyen la reducción de los volúmenes pulmonares, la disminución de la distensibilidad pulmonar y el aumento de la presión máxima en las vías respiratorias. El aumento de la PIA desplaza el diafragma en dirección cefálica y reduce la excursión diafragmática, lo que da como resultado el cierre temprano de las vías respiratorias más pequeñas que conducen a atelectasias intraoperatorias con una disminución de la capacidad residual funcional. Además, el desplazamiento hacia arriba del diafragma conduce a la ventilación preferencial de las partes no dependientes del pulmón, lo que da como resultado un desajuste entre la ventilación y la perfusión (V/Q) con un mayor grado de derivación intrapulmonar. La oxigenación se ve mínimamente afectada sin cambios significativos en el gradiente de oxígeno arterial alveolar. Una PIA más alta reduce la distensibilidad torácica y puede causar neumotórax y neumomediastino debido al aumento de las presiones alveolares.

Efectos cardiovasculares

Los cambios dinámicos del hemoperitoneo incluyen las alteraciones en la presión arterial, las arritmias y el paro cardíaco. Estos cambios cardiovasculares dependen de la interacción de varios factores, incluido el posicionamiento del paciente, la respuesta neurohumoral y los factores del paciente, como el estado cardiorrespiratorio y el volumen intravascular. Las principales respuestas son un aumento de la resistencia vascular sistémica, la presión arterial media y las presiones de llenado del miocardio, con pocos cambios en la frecuencia cardíaca. El neumoperitoneo se asocia con un aumento de la precarga y poscarga en pacientes sometidos a laparoscopia. También disminuyó el rendimiento cardíaco
(acortamiento fraccional), pero no afecta el gasto cardíaco. Los pacientes con función cardiovascular normal pueden tolerar bien estos cambios hemodinámicos. A niveles de PIA superiores a 15 mmHg, el retorno venoso disminuye, lo que conduce a una disminución del gasto cardíaco e hipotensión. Sin embargo, estos cambios son de corta duración y no tienen significación estadística a los 10 minutos desde el momento en que el paciente se somete al neumoperitoneo.

Las bradiarritmias se atribuyen a la estimulación vagal causada por la inserción de la aguja o el trocar, el estiramiento peritoneal, la estimulación de la trompa de Falopio durante la electrocauterización bipolar o la embolización con dióxido de carbono. Estos pueden inducir colapso cardiovascular durante la laparoscopia incluso en pacientes sanos. Aumento de las concentraciones de CO2 y las catecolaminas pueden crear taquiarritmias. Se han informado taquicardia paroxística e hipertensión, seguidas de fibrilación ventricular.

Efectos de otros sistemas

La presión intracraneal (PIC) y la perfusión cerebral se pueden alterar debido a incrementos de la PIA, por respuestas cardiovasculares a insuflaciones peritoneales bruscas, cambios de posición del paciente y alteraciones de la concentración de CO2. La

PIC muestra un aumento adicional significativo. Se ha demostrado que el flujo sanguíneo cerebral aumenta significativamente durante CO2 insuflación.

El neumoperitoneo reduce el flujo sanguíneo medular y cortical renal con una reducción asociada de la tasa de filtración glomerular (TFG), la diuresis y el aclaramiento de creatinina. La reducción del flujo sanguíneo renal puede deberse a un efecto directo de la presión sobre el flujo sanguíneo cortical renal y la compresión vascular renal, así como a un aumento de la hormona antidiurética (ADH), la aldosterona y la renina. El pretratamiento con un antagonista de la ADH mejora la diuresis y la excreción de urea a pesar de una TFG inalterada.

El aumento de la PIA reduce el flujo sanguíneo venoso femoral. Esto se debe al aumento de la presión sobre la vena cava inferior y las venas ilíacas, lo que reduce el flujo sanguíneo venoso en las extremidades inferiores. También se ha demostrado que reduce el flujo sanguíneo portal, lo que puede conducir a una elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Los niveles de proteína C reactiva e interleucina-6 están menos elevados después de la laparoscopia en comparación con la cirugía abierta, lo que sugiere una atenuación de la respuesta inflamatoria quirúrgica.

Las posiciones de los pacientes pueden comprometer aún más las funciones cardíacas y respiratorias, pueden aumentar el riesgo de regurgitación y pueden provocar lesiones en los nervios periféricos. La posición con la cabeza erguida reduce el retorno venoso, el gasto cardíaco, el índice cardíaco y la presión arterial media, así como un aumento de la resistencia vascular periférica y pulmonar.

La posición con la cabeza hacia abajo aumenta el volumen y el gasto cardíaco vuelve a la normalidad. La función respiratoria se ve afectada debido a que el desplazamiento cefálico del diafragma es exagerado. La presión intracraneal está aumentada.

Fisiopatología de complicaciones cardiovasculares perioperatorias

Las complicaciones cardiacas constituyen la mayor causa perioperatoria de morbilidad y mortalidad, y tienen un impacto significativo en el tiempo y el costo de las hospitalizaciones. El reconocimiento de un evento cardiovascular adverso en la fase perioperatoria es difícil; los síntomas típicos de la angina son a menudo enmascarados por analgésicos potentes y los cambios electrocardiográficos son sutiles o transitorios y su diagnóstico se establece con biomarcadores como la troponina (cTn). (5)

Pandey y cols., muestra que la incidencia de infarto de miocardio perioperatorio (IMP) fue mayor en pacientes que tenían síntomas anginosos antes de cirugía (8,5% vs 5%, p=0,035); al igual que las tasas de re-intervenciones y estadías hospitalarias prolongadas. La angina preoperatoria tiene un predictor de IMP un OR 2,49 (IC95%: 1,2; 5,81) y para re-intervención un OR 2,4 (IC95%: 1,44; 3,82). (5)

La cirugía y la anestesia están asociadas con activación del sistema nervioso simpático, inflamación, hipercoagulabilidad, compromiso hemodinámico, sangrado e hipotermia, y todos ellos pueden desencadenar complicaciones cardíacas. Varias patologías crónicas (por ejemplo, insuficiencia renal) también están fuertemente asociadas con complicaciones cardíacas perioperatorias. Esta relación puede indicar que estas afecciones son una manifestación de una patología cardíaca desconocida, o las patologías relacionadas pueden exacerbar el riesgo a través de otros mecanismos, como el sangrado. (6)

Históricamente se han descrito 2 mecanismos principales, que en proporciones iguales pueden desencadenar complicaciones cardiovasculares perioperatorias; la ruptura de una placa frágil e inestable con la consecuente trombosis coronaria y el desbalance del aporte/demanda de oxígeno, sin embargo, estudios recientes han demostrado que en el periodo postoperatorio temprano este último mecanismo mencionado. (7)

La estasis sanguínea y la formación de trombos son vías patológicas importantes para el desarrollo de infartos, y se ha encontrado como factor relacionado con la taquicardia perioperatoria; en cambio, la ruptura de una placa aparece como un factor que produce poca proporción de eventos en el perioperatorio.

Es por estos mecanismos, que se pueden desencadenar serias complicaciones intraoperatorias como son el infarto agudo de miocardio (IAM), la falla cardiaca y el paro cardiaco. El IAM no fatal ocurrió en el perioperatorio de 80.076 cirugías (757 eventos por 100.000 [0,76%]); se produjeron accidentes cerebrovasculares no mortales en 57.350 (542 eventos por 100.000 [0,54%]), tanto el IAM mortal como no mortal y el accidente cerebrovascular ocurrieron en 3.094 (29 eventos por 100.000 [0.03%]), y la muerte ocurrió en 176.959 (1.672 eventos por 100 000 [1,67%]) pacientes. (8)

Entre todos los pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, se identificó bloqueo aurículo-ventricular completo en 8.264 casos (78 eventos por 100.000 cirugías [0,08%]), shock cardiogénico en 10.789 casos (102 eventos por 100.000 cirugías [0,10%]) y paro cardíaco se produjo en 34.345 casos (325 eventos por 100.000 cirugías [0,32%]). (8)

Evaluación del riesgo cardiovascular perioperatorio y complicaciones cardiovasculares

La evaluación de cada paciente debe ser individualizada y orientada a la búsqueda de enfermedades activas con impacto cardiovascular, así como antecedentes patológicos relevantes que puedan interferir negativamente con el manejo anestésico para la cirugía a realizar. (9)

Esta evaluación debe incluir escalas de estratificación de riesgo como la de Goldman (1976), Detsky (1986), Lee (1999), y Gupta (2011); ya que todas estas escalas aportan información significativa para la toma de decisiones en el tiempo perioperatorio, así como la sobrevida de cada paciente a 30 días.

Historia clínica

Se debe evaluar el estado de salud general de cada paciente. La anamnesis y la exploración física suelen ser técnicas suficientes. Los pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias requieren investigación adicional. Para ayudar en la evaluación del riesgo, la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos (ASA) ha desarrollado un sistema de clasificación para pacientes, que categoriza es individuos sobre una base de salud

general. En esta valoración preoperatoria, no existen diferencias en la práctica habitual entre la laparoscopia y la cirugía abierta.

Valoración funcional

La valoración funcional deteriorada se ha asociado con alta mortalidad perioperatoria. Se puede usar la estimación de los MET (Metabolic Equivalent of Task o equivalente metabólico de actividad), estos se calculan a través de una prueba de esfuerzo en banda, pero para efectos prácticos, se determinan con la siguiente pregunta: ¿puede el paciente subir un piso de escaleras o caminar dos cuadras sin fatigarse? Si la respuesta es afirmativa, tiene más de 4 MET y si es negativa, tiene un puntaje menor a este, lo que indica deterioro en su capacidad funcional, lo cual determina la necesidad de estudios cardiovasculares complementarios.

El estado clínico del paciente es también relevante para determinar una adecuada función cardiovascular, entre los que se incluyen la aparición de angina de pecho, tolerancia al ejercicio y pruebas complementarias como el electrocardiograma y ecocardiograma aportan información importante en la valoración funcional.

Pruebas de alta complejidad, deben realizarse en pacientes con enfermedades cardiovasculares graves para determinar la viabilidad del procedimiento quirúrgico propuesto (10)

Consumo de alcohol y ayuno

Un resultado ≥ 9 en la escala de tamizaje de consumo de alcohol de AUDIT-c durante el último año, se vincula con aumento en la estancia hospitalaria, mayor tasa de infecciones y mayor estancia en cuidados intensivos. También pueden presentar síndrome de abstinencia durante la cirugía, que puede ser monitorizado con el cuestionario de CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale for Alcohol, revised) y dar manejo según los resultados obtenidos. (10)

Valoración pulmonar y tabaquismo

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se asocia íntimamente con mayor riesgo trombótico, disminución en la cicatrización y riesgo de infección del sitio quirúrgico. Suspender el consumo de tabaco mínimo cuatro semanas antes de la cirugía, disminuye complicaciones respiratorias, infecciosas y de la cicatrización.

La Escala de ARISCAT y las escalas de tamizaje para SAHOS (Síndrome de apnea-hipopnea del sueño) STOP BANG, predicen complicaciones posquirúrgicas pulmonares: atelectasias, broncoespasmo, derrame pleural, infecciones con necesidad de uso de antibiótico, insuficiencia respiratoria, neumotórax, o pneumonitis por aspiración), así como también la necesidad de terapia respiratoria pre y postoperatoria, optimización de la EPOC y el asma, así como la necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos.

El SAHOS se asocia con insuficiencia respiratoria y mortalidad cardiovascular perioperatoria, por lo que requiere estudios de polisomnografía, espirometría y otros complementarios, que ayuden a identificar pacientes con potenciales riesgos respiratorios y cardiovasculares. (11)

Uso de opioides en cirugía

El opio se obtiene de la adormidera Papaver somniferum y el procesamiento de este, da lugar a los analgésicos opioides que pueden ser clasificados en tres grupos, según el origen químico de cada agente: Alcaloides Naturales del Opio, Derivados Semisintéticos de los Alcaloides del Opio y Opioides Sintéticos (Tabla 1).

También se clasifican según su acción y efectos sobre el tipo de receptor con el que interactúan, en fármacos agonistas (morfina, y algunos fármacos semisintéticos y sintéticos); agonistas parciales (buprenorfina); agonistas-antagonistas (butorfanol, nalbufina, pentazocina y dezocina); y antagonistas (naloxona y naltrexona). (12)

La tabla 1 muestra la clasificación de los analgésicos opioides, según el origen químico de cada agente.

Clasificación de los analgésicos opioides

Alcaloides naturales del opio

Derivados del fenantreno:
Morfina
Codeína

Derivados de la benzilisoquinolina:
Papaverina
Tebaína

Derivados semisintéticos de los alcaloides del opio

Derivados de la morfina:
Oximorfona
Hidromorfona
Heroína (diacetilmorfina)

Derivados de la tebaína:
Buprenorfina
Oxicodona

Derivados de la codeína:
Tramadol

Opioides sintéticos

Morfinanos:
Levorfanol
Nalbufina
Naloxona
Naltrexona

Fenilheptilaminas:
Metadona
Propoxifeno

Fenilpiperidinas:
Meperidina
Fentanilo
Sufentanilo
Alfentanilo
Remifentanilo

TABLA 1. Clasificación de los analgésicos opioides. Tomado de Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides, 2000 (12)

Mecanismo de acción

La unión de un agonista opioide a un receptor opioide acoplado a proteína G en la porción transmembrana del receptor hace que la subunidad α de la proteína G intercambie su molécula de guanosina difosfato (GDP) unida con guanosina trifosfato intracelular (GTP). Esto permite que el complejo α-GTP se disocie del complejo βγ. Ambos complejos (αGTP y βγ) quedan libres para interactuar con las proteínas diana.

En el caso de que un agonista opioide clásico se una a su receptor de proteína G, esto da como resultado la inhibición de la adenilciclasa. Esto, a su vez, provoca una reducción de los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Además, estos complejos interactúan con una serie de canales iónicos, produciendo una activación de la conductancia del potasio y una inhibición de la conductancia del calcio. El efecto de estos cambios es una reducción del cAMP intracelular, una hiperpolarización de la célula en cuestión y, para las células neuronales, una reducción de la liberación de neurotransmisores. En algunos tipos de células, la activación de los receptores opioides también puede, paradójicamente, conducir a un aumento en la concentración de calcio intracelular.

Propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas de los analgésicos opioides

Los opioides tienen adecuada absorción a través del tracto gastrointestinal cuando son administrados por vía oral. El metabolismo de primer paso a nivel hepático, reduce su biodisponibilidad, para posteriormente ser inactivados mediante conjugación con el ácido glucurónico generando metabolitos activos e inactivos. El 90% del fármaco se elimina por vía urinaria, sin metabolizarse. Una vez en el plasma, esta fracción libre sufre una distribución tricompartimental, siendo los tejidos altamente perfundidos (cerebro, hígado, riñones, corazón y pulmón) los primeros en llenarse y sucesivamente el compartimento muscular y luego el tejido graso. (12)

El pH, el pKa y la liposolubilidad influyen en el acceso a los receptores, a excepción de la morfina que es hidrofílico, los demás analgésicos opioides son altamente lipofílicos, por lo que la alcalosis aumenta la unión a proteínas plasmáticas, aumentado su biodisponibilidad. (12)

El fentanilo, meperidina e hidromorfona, son agentes lipofílicos por lo que la absorción es más rápida por los tejidos neurales, esto hace que sus efectos se instauren en corto tiempo y persistan aproximadamente 4 a 6 horas, con un nivel de analgesia muy localizado y segmentario. La disponibilidad del opioide depende de la fijación proteica del mismo, que es directamente proporcional a la concentración de albúmina; así también el aumento de temperatura, aumenta el pKa y por tanto la disponibilidad. El metabolismo

de la morfina es a través de la conjugación con el ácido glucurónico generando morfina-6-glucurónido, que es el metabolito activo más importante y tiene acciones muy similares a esta. (12)

El cuadro 1 muestra las principales propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas de los analgésicos opioides más importantes empleados en anestesia.

DATOS FISICO-QUIMICOS Y FARMACOCINETICOS DE LOS AGONISTAS OPIOIDES QUE SE EMPLEAN HABITUALMENTE					
	Morfina	Fentanilo	Sufentanilo	Alfentanilo	Remifentanilo
pKa	8	8,4	8	6,5	7,1
%ionizado a pH de 7,4	23	<10	20	90	¿67?
Coeficiente de partición octanol-H2O	1,4	813	1.778	145	17,9
% unido a proteínas plasmáticas	20-40	84	93	92	¿80?
Fracción que difunde (%)	16,8	1,5	1,6	8	¿13,3?
t1/2ª (min)	1-2,5	1-2	1-2	1-3	0,5-1,5
t1/2b (min)	10-20	10-30	15-20	4-17	5-8
t1/2y (min)	2-4	2-4	2-3	1-2	0,7-1,2
Vdc(l/kg)	0,1-0,4	0,4-1	0,2	0,1-0,3	0,06-0,08
Vdee(l/kg)	3-5	3-5	2,5-3	0,4-1	0,2-0,3
Aclaramiento (ml/min/kg)	15-30	10-20	10-15	4-9	30-40
Razón de extracción hepática	0,6-0,8	0,8-1	0,7-0,9	0,3-0,5	NA

Cuadro 1. Datos físico-químicos y farmacocinéticos de los agonistas opioides que se emplean habitualmente. Tomado de Ronald D. Miller. Anestesia. 8ª Edición, capitulo 31, páginas 864-914.e12, Elsevier 2015 (13)

El remifentanilo es metabolizado por esterasas plasmáticas y tisulares, ya que presenta un enlace éster, lo que explica su vida media de eliminación ultracorta (10 minutos). El aclaramiento del remifentanilo es tres o cuatro veces mayor que el flujo sanguíneo hepático y es constante e independiente de la dosis o el peso. Su volumen de distribución es muy reducido y dependiente de la dosis administrada, con una distribución extravascular amplia. (12)

Acciones farmacológicas generales de los analgésicos opioides

Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares usualmente se manifiestan por bradicardia sinusal, secundario a la estimulación parasimpática central, por lo que puede ser reversible con atropina. La estabilidad hemodinámica es una de las características más resaltables de

los opioides, pero cuando se usan concomitantemente con otros depresores cardiovasculares pueden agudizar la bradicardia, así como presentar hipotensión (12)

Sin embargo, se ha visto que la bradicardia está más relacionada con la velocidad de administración que con la dosis, y no siempre responde a los antimuscarínicos. La hipotensión relacionada con los opioides es explicada por la liberación de histamina, que puede contrarrestarse al disminuir la velocidad de infusión, usar posición de Trendelenburg y un adecuado uso de líquidos endovenosos. (12)

Acciones sobre la ventilación

La depresión respiratoria es uno de los efetos secundarios más comunes ligados al uso de opioides, por acción directa en los centros respiratorios del tallo encefálico, que inhibe la respuesta a las concentraciones sanguíneas de CO2, es dependiente de la dosis y se relaciona íntimamente con la velocidad de administración. No alteran la vasoconstricción pulmonar hipóxica, pero si aumentan el volumen corriente de manera compensatoria y aumentan la resistencia de la vía aérea. (12)

Otros efectos relacionados con el uso de opioides son disminución de la frecuencia respiratoria, reducen el estímulo hipóxico sobre la respiración, suelen abolir los quimiorreceptores carotideos y disminuyen el movimiento broncociliar.

Sistema nervioso central

Sus principales efectos sobre el cerebro son analgesia, somnolencia, cambios del estado de ánimo con aparición de ondas delta en el electroencefalograma, también disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. (12)

Analgesia producida por opioides tipo morfina

El dolor nociceptivo responde adecuadamente al uso de opiodes sin interferir con el tacto o la temperatura, pero en el dolor neuropático no tienen una adecuada respuesta y usualmente requiere dosis mayores para tener efecto terapéutico (12)

Sistema endocrino

Los analgésicos opioides disminuyen la respuesta metabólica al estrés, al inhibir la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), ACTH y Beta-endorfina, con lo que se bloquean vías importantes a nivel hipotalámico que desencadenan la cascada de respuesta al trauma. (12)

Propiedades farmacológicas de agonistas opioides empleados en anestesia

Fentanilo

El fentanilo es un derivado sintético de las fenilpiperidinas, con una potencia analgésica entre 25 y 75 veces más que la morfina y la duración de su efecto es aproximadamente de 25 a 30 minutos. Atraviesa la barrera hematoencefálica dada su alta liposolubilidad y se distribuye hacia músculo y tejido pulmonar donde se inactiva el 75%. Cuando se administra en dosis altas o en infusiones prolongadas la disminución de la concentración plasmática es lenta por lo que puede persistir la analgesia y la depresión respiratoria en el periodo postoperatorio. Se metaboliza por hidroxilación e hidrólisis aromática. (12)

Proporciona condiciones hemodinámicas estables dependiente de las dosis empleadas, ya que no libera histamina y no deprime el miocardio, generando protección frente al estrés. Tampoco mitiga las respuestas adrenérgicas al dolor ni la depresión respiratoria residual.

El fentanilo tiene dos picos plasmáticos después de su uso, el primero ocurre a nivel gástrico donde sufre secuestro en los fluidos ácidos que luego se absorben en el intestino delgado (ciclos de excreción-absorción) pasando a la circulación mayor y aumentando su concentración plasmática. El segundo pico plasmático del fentanilo puede ser debido al lavado pulmonar. (12)

Remifentanilo

El remifentanilo es un derivado fenilpiperidínico, tiene un enlace éster que permite ser metabolizado por las esterasas plasmáticas y tisulares, lo que le confiere una vida media

de eliminación ultracorta de sólo 10 minutos. El aclaramiento del remifentanilo es constante e independiente de la dosis o del peso y es tres o cuatro veces mayor que el flujo sanguíneo hepático. Su volumen de distribución es pequeño y dosis-dependiente, lo que es compatible con una amplia distribución extravascular. El tiempo necesario para alcanzar la concentración efectiva al 50% del remifentanilo es de 3.65 min. (13)

La depresión cardiovascular (hipotensión y bradicardia) y la liberación de histamina son mínimas. Sin embargo, persisten los efectos secundarios comunes a los demás opioides, como son la náusea, el vómito, la rigidez torácica y la depresión respiratoria.

En técnicas de anestesia ambulatoria, es ampliamente usado por su rápido inicio de acción y terminación, que es independiente de la dosis y duración de la administración, así como su sinergia con otros medicamentos como el propofol y el sevofluorano, que permite alcanzar similares efectos individuales, pero con menores dosis, lo que disminuye los costos del procedimiento anestésico. (14)

También permite un ajuste rápido de la dosis ante el estímulo quirúrgico, lo que ayuda a alcanzar la profundidad anestésica necesaria y después de infusiones prolongadas, no sufre acumulación y su eliminación es rápida lo que permite tiempos de emersión y recuperación más cortos.

b) ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Remifentanilo y fentanilo en cirugía mayor

El fentanilo en anestesia general, tiene amplios estudios que demuestran su eficacia analgésica en bolos, pero son escasos aquellos estudios que usan este fármaco en perfusión continua endovenosa, debido a que tiene una semivida prolongada y su acumulación en tejidos ricos en grasa; además, tiene un volumen de distribución amplio y una vida media sensible al contexto prolongada, por ejemplo en una perfusión de 2 horas de fentanilo, se requerirán otras 2 horas para disminuir su concentración plasmática a cero, lo que resulta en un efecto residual duradero.

El remifentanilo tiene una rápida eliminación de la biofase (cerebro), con una vida media sensible al contexto nula, lo cual ofrece una rápida titulación de su concentración plasmática para lograr una mayor estabilidad cardiovascular rápidamente y la recuperación anestésica requiere tiempos menores, pero su principal desventaja es que no ofrece analgesia postoperatoria, por lo cual se requiere un manejo analgésico mínimo 30 minutos antes de suspender la infusión de dicho medicamento.

Estudios realizados por Pérez y cols. concluyen que no hay un beneficio superior a nivel cardiovascular en cirugía torácica al usar remifentanilo o fentanilo, pero sí se observa este beneficio en cirugía cardiaca y neurocirugía con remifentanilo dado ya que se alcanza un nivel analgésico intraoperatorio optimo, pero no hay diferencias significativas en cuanto a estabilidad hemodinámica.

Sin embargo, Rodríguez y cols, han demostrado que los picos de tensión arterial elevados coinciden con los estímulos nociceptivos generados durante la laparoscopia. Uno de estos estímulos es generado durante la insuflación del neumoperitoneo, que se acentúa aún más, cuando esta se realiza rápidamente. Esta hipertensión es transitoria de predominio diastólico y sin cambios en la frecuencia cardiaca y es independiente de la profundidad del plano anestésico en el que se encuentre el paciente. Estos cambios están asociados a elevaciones de la resistencia vascular sistémica; como mecanismo compensatorio al neumoperitoneo. (15)

Carcausto CH y cols, usaron remifentanilo y fentanilo en formas diferentes de infusión endovenosa y posteriormente compararon los efectos hemodinámicos encontrando una disminución similar de la presión arterial media a los cinco minutos después de la inducción, pero sin repercusión clínica para los pacientes. También encontraron un menor tiempo de recuperación en el grupo de remifentanilo comparativamente con los del fentanilo, sin llegar a establecer diferencias respecto a estabilidad hemodinámica. (16)

De Cosmo G y cols, demostraron no haber diferencia alguna respecto a cambios hemodinámicos en pacientes llevados a cirugía abdominal abierta, en los que usaron remifentanilo y fentanilo; pero si en cuanto a analgesia postoperatoria, siendo el fentanilo, el que mostraba menores valores en la escala análoga del dolor, esto podría ser resultado de su perfil farmacocinético. Tampoco hubo diferencia relevante en la incidencia de náuseas y vomito postoperatorios, siendo estos efectos secundarios comunes para ambos opioides, independiente de los factores de riesgo para cada paciente. (17)

Remifentanilo y fentanilo en cirugía laparoscópica

Ramírez- Guerrero y cols en 2011, realizaron un estudio descriptivo donde utilizaron remifentanilo a diferentes dosis para los diferentes tiempos de la anestesia general para cirugía laparoscópica, observando que este medicamento permite bloquear la respuesta simpática a la intubación, durante el periodo transoperatorio mantiene estabilidad hemodinámica, y permite una emersión anestésica rápida.

También describieron que si bien las dosis de remifentanilo fueron calculadas individualmente para cada paciente acorde al tiempo anestésico y quirúrgico (intubación, incisión, insuflación del neumoperitoneo, manipulación y cierre), las dosis superiores a 0.05 mcg/kg/min generaron hipotensión en 4 casos que requirieron uso de efedrina para corregir la tensión arterial, aunque no hubo cambios significativos en la frecuencia cardiaca.

Manyam observó que con una infusión de remifentanilo de 0.05 mcg/kg/min se logran concentraciones de 1.25 ng/mL, y que al cuadruplicar la velocidad de infusión también lo hace la concentración plasmática similarmente, lo que permite inferir que su relación es

directamente proporcional, al igual que la disminución de dicha velocidad de infusión. Esto es importante ya que, la titulación de las concentraciones plasmáticas del remifentanilo puede ajustarse de manera rápida y precisa acorde a las necesidades del paciente y que, por su cinética linear, al no acumularse, predice un despertar mucho más pronto comparativamente con el fentanilo.

También se ha combinado el uso de remifentanilo con agentes halogenados como el sevofluorano, que permiten un rápido despertar dada su eliminación pulmonar constante y una terminación de efecto aproximadamente a los 7 minutos para la infusión endovenosa de remifentanilo, teniendo en cuenta que el 72% de los pacientes pudieron obtener una emersión completa y sin complicaciones al llegar a la sala de recuperación.

En el caso del fentanilo, el uso concomitante de halogenados reduce significativamente el CAM de estos, lo que permite alcanzar un plano anestésico profundo rápidamente, abolir las respuestas simpáticas a la intubación y la injuria quirúrgica. También ocurre algo similar con el remifentanilo, al reducir en casi un 50% el CAM-BAR del sevofluorano, que contrario al usarse solo el halogenado, se requeriría el doble para poder contrarrestar estas respuestas.

Katoh, demostró esto también con el fentanilo, aunque para lograr la misma concentración plasmática se necesitan dosis diferentes, y esto permite inferir que la relación de potencia entre el fentanilo y el remifentanilo es 1:1.2 aproximadamente.

En el estudio de Feria-Segura se puede apreciar esto, ya que para obtener una concentración plasmática de 4.5 ng/mL, se requirieron 545 mg de fentanilo y 1,540 mg de remifentanilo. Sin embargo, a pesar de que hubo un adecuado control de las respuestas simpáticas generadas por el neumoperitoneo con ambos opioides, no se encontró una diferencia clínicamente relevante respecto a los parámetros hemodinámicos observados durante el periodo transoperatorio.

La liberación de norepinefrina, renina y vasopresina posterior a la absorción de CO2 en el peritoneo, genera una hipertensión transitoria que no solo es ocasionada por el estímulo nociceptivo durante la cirugía laparoscópica, razón por la cual se explica el origen multifactorial de dicha respuesta.

Van Delden también realizo un estudio de 3 grupos de pacientes llevados a colecistectomía laparoscópica con diferentes dosis de remifentanilo y sevofluorano en la cual se concluyó que hubo una disminución sustancial del dolor y se potencio la acción sedativa de los halogenados dada la sinergia entre los fármacos empleados. (18)

Teniendo en cuenta que, si bien tanto remifentanilo como fentanilo comparten propiedades farmacocinéticas similares, tienen sinergismo con otros medicamentos como los agentes halogenados, sus características intrínsecas hace que difieran discretamente en el comportamiento hemodinámico durante la cirugía laparoscópica, por lo que se requiere una titulación precisa y ajustada a la condición clínica de cada paciente.

3. JUSTIFICACIÓN

La respuesta al estrés quirúrgico y los cambios inducidos por el neumoperitoneo pueden aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.

El uso de opioides y otros fármacos generan una disminución de la respuesta al estrés de forma importante, lo que disminuye el riesgo de complicaciones perioperatorias.

El uso de fentanilo y remifentanilo, en cirugía abierta y laparoscópica, ha demostrado ser una herramienta útil, segura y eficaz, para disminuir la respuesta al estrés quirúrgico perioperatorio.

Actualmente, no existe un consenso o un protocolo en nuestra institución acerca del uso de opioides, como el remifentanilo en cirugía abdominal y específicamente en colecistectomía laparoscópica, lo cual constituye una oportunidad para realizar estudios que aporten datos y contribuyan a establecer lineamientos para el uso óptimo de opioides en el perioperatorio de este tipo de cirugías.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La respuesta al estrés perioperatorio es inherente o propia del acto quirúrgico-anestésico, y puede tener magnitudes variables, y en algún momento aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares en el transoperatorio.

El uso de opioides se establece como la piedra angular para mitigar estos cambios, dadas sus conocidas propiedades analgésicas y moduladoras de la respuesta adrenérgica frente a la agresión quirúrgica.

Las características farmacocinéticas particulares del remifentanilo y el fentanilo, hacen que la estabilidad de la concentración plasmática difiera de forma significativa, lo que puede repercutir en el grado de respuesta simpática en los diferentes momentos del acto anestésico (en especial en la intubación y extubación) y de esta forma aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, se debe evaluar si el empleo de remifentanilo o fentanilo, puede implicar cambios significativos de la respuesta cardiovascular dependiente de la dosis en bolo y en infusión continua durante los distintos tiempos quirúrgicos.

PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Cuál opioide, remifentanilo o fentanilo, ofrece mayor estabilidad cardiovascular perioperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica?

5. HIPÓTESIS CIENTIFICA

El remifentanilo brindará una mayor estabilidad cardiovascular perioperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica comparado con el fentanilo.

Hipótesis alterna: No existirá mayor estabilidad cardiovascular con remifentanilo en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica comparado con el fentanilo.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general:

Evaluar la estabilidad cardiovascular perioperatoria en pacientes con manejo anestésico con fentanilo vs remifentanilo, en colecistectomía laparoscópica.

6.2 Objetivos específicos:

1. Describir las variables somáticas de la población.
2. Medir la estabilidad cardiovascular transoperatoria a través de la frecuencia cardiaca y la tensión arterial media, con el uso de fentanilo y remifentanilo.
3. Comparar las cifras de TAM, y FC en el tiempo perioperatorio, con el uso de remifentanilo y fentanilo.

7. MATERIAL Y METODOS

7.1 Diseño del estudio:

Se trata de un estudio de maniobra, comparativo, prospectivo y homodémico.

7.2 Ubicación espacio-temporal:

Hospital Universitario de Puebla, Avenida 27 Poniente, Colonia Los Volcanes, código postal 72410 Puebla, Puebla, durante diciembre de 2020 a diciembre 2021.

7.3 Estrategia de trabajo:

Se eligieron pacientes programados para cirugía electiva de colecistectomía laparoscópica del HUP, que cumplan los criterios de selección. Se les explicó a los pacientes el objetivo del protocolo de investigación y previa firma del consentimiento informado, aceptaron ingresar al estudio.

Se dividieron los pacientes en 2 grupos de 20 personas al azar, mediante la apertura de un sobre sellado, rotulado en su interior con remifentanilo o con fentanilo.

Posteriormente, se realizaron los procedimientos inducción anestésica bajo la técnica de anestesia general balanceada, teniendo como base opioide el fentanilo y el remifentanilo en cada grupo respectivamente, durante la laringoscopia, intubación, mantenimiento y extubación.

Se obtuvieron las lecturas de tensión arterial media y frecuencia cardiaca, y se obtuvieron del registro de anestesia de cada paciente. Posteriormente, se analizaron acorde a las pruebas estadísticas elegidas para tal fin.

7.4 Muestreo:

7.4.1 Definición de la unidad poblacional:

Pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva del Hospital universitario de Puebla.

7.4.2 Selección de la muestra:

Se seleccionaron los pacientes de manera consecutiva y no probabilística.

7.4.3 Criterios de selección de las unidades de muestreo:

7.4.3.1 Criterios de inclusión: pacientes de 18 a 75 años, que presenten ASA I o II, programados para cirugía electiva de colecistectomía laparoscópica en el Hospital Universitario de Puebla, y que acepten participar en el estudio.

7.4.3.2 Criterios de exclusión: paciente que requieran cirugía de urgencia, pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio menor a 6 meses, accidente cerebrovascular menor a 1 año, hipertensión arterial no controlada, enfermedad arterial periférica y enfermedad renal aguda y crónica independiente de su estadio, embarazo y lactancia.

7.4.3.3 Criterios de Eliminación: pacientes que presenten complicaciones intraoperatorias, efectos adversos, reacciones anafilácticas a medicamentos usados durante el procedimiento.

7.4.4. Diseño y tipo de muestreo:

Ensayo clínico controlado, con muestreo consecutivo no probabilístico.

7.4.5. Tamaño de la muestra:

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra, mediante la fórmula de diferencias de medias con un nivel de confianza del 95%, una potencia estadística del 90%, en búsqueda de una diferencia mínima en la frecuencia cardiaca de 10 lpm, con una varianza de 76.21 y esperando una pérdida de pacientes del 15%. Se obtiene un cálculo de tamaño de muestra de 20 pacientes por grupo.

En base a los estudios expuestos por Falcon y cols, entre enero 2013 a diciembre 2015 en 40 pacientes ASA II o III que requirieron procedimientos intratorácicos. Estos se dividieron en dos grupos. A (remifentanilo-propofol) y B (fentanilo-propofol). Se estudiaron variables hemodinámicas, de oxigenación durante la ventilación unipulmonar, el tiempo de recuperación anestésica (ventilación espontánea, apertura ocular, extubación) y la

analgesia posoperatoria, teniendo como resultados, la no variación significativa en la hemodinamia, ni en la oxigenación de los pacientes con el empleo de ambas técnicas anestésicas; sin embargo, el despertar y recuperación posoperatoria a corto plazo fue mejor en el grupo A, concluyendo que ambas técnicas son efectivas para procedimientos quirúrgicos torácicos, con mínima interferencia en la hemodinamia y parámetros de oxigenación.

7.5 Definición de las variables y escalas de medición.

Se dividen en 3 grupos: variables independientes, variables dependientes y variables demográficas.

a) Variables independientes:
    - Farmacológicas: opioides a usar en el estudio.
b) Variables dependientes: Tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica tensión arterial media y frecuencia cardiaca.
c) Demográficas: Edad, sexo, peso real, peso magro, talla e índice de masa corporal.

7.6 Toma y recolección de datos:

Instrumento de recolección: registro anestésico de cada paciente sometido a colecistectomía laparoscópica.

7.7. Técnicas y procedimientos:

Se realizó inducción de anestesia general balanceada para colecistectomía laparoscópica, con 2 opioides intravenosos distintos, fentanilo y remifentanilo, calculadas con dosis equipotentes y basadas en concentraciones plasmáticas terapéuticas, individualizadas para cada paciente, acorde a peso y edad. En ambos grupos, se utilizó para la inducción el hipnótico (Propofol a 1.5mg/kg) y el relajante muscular (Rocuronio a 1mg/kg) y como mantenimiento se usó Sevofluorano a 2.5 Vol% para obtener CAM de 1. Se evaluó la respuesta cardiovascular y hemodinámica, a través de la tensión arterial sistólica, diastólica y media, así como la frecuencia cardiaca, durante los distintos tiempos perioperatorios, como son: laringoscopia, intubación, mantenimiento (cada 10 minutos) y extubación.

Se obtuvieron las lecturas de tensión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardiaca mediante monitoreo de PANI y EKG, conforme se realizan los tiempos de inducción, mantenimiento y extubación, durante toda la cirugía y se registraran en el registro de anestesia de cada paciente.

Posteriormente se tabularon los datos obtenidos del registro de anestesia, y luego se sometieron a análisis estadístico.

7.8. Análisis de datos.

Los datos recolectados del registro anestésico de cada paciente se vaciaron en una tabla de Microsoft Excel y se procesara en SPSS.

7.9. Diseño estadístico.

7.9.1. Hipótesis estadística.

No existe diferencia estadística entre las variables evaluadas.

7.9.2. Prueba estadística.

Para las variables cuantitativas, se presentó con medidas de tendencia central, media y derivación estándar y se evaluaran las diferencias entre los grupos con t de Student.

Para las variables cualitativas, se presentó con medidas de frecuencia y porcentajes, y se evaluaran las diferencias de proporciones con Chi cuadrado.

8. LOGÍSTICA

8.1 Recursos humanos

Tutor experto: Análisis estadístico del estudio en proceso de realización.

Tutor metodológico: Redacción y diseño de protocolo, así como la redacción de la tesis final.

Investigador principal: recolección de información, redacción de protocolo, toma de mediciones, análisis estadístico y redacción de tesis.

8.2 Recursos materiales

a. Máquina de anestesia.
b. Monitor de signos vitales.
c. Bombas de perfusión endovenosa de medicamentos.
d. Jeringas de 50 ml y líneas perfusoras.
e. Medicamentos anestésicos: Remifentanilo, fentanilo, propofol, rocuronio, sevofluorano, ketamina.
f. Medicamentos adyuvantes:
   Analgésicos: Ketorolaco, Dexketoprofeno, Paracetamol, Tramadol, Buprenorfina, Metamizol.
   Esteroides: Dexametasona, Hidrocortisona.
   Antieméticos: Ondansetrón, Metoclopramida.
g. Instalaciones de salas de cirugía del Hospital Universitario de Puebla.

8.3 Recursos Financieros

Todos los recursos financieros provienen exclusivamente del Hospital Universitario de Puebla.

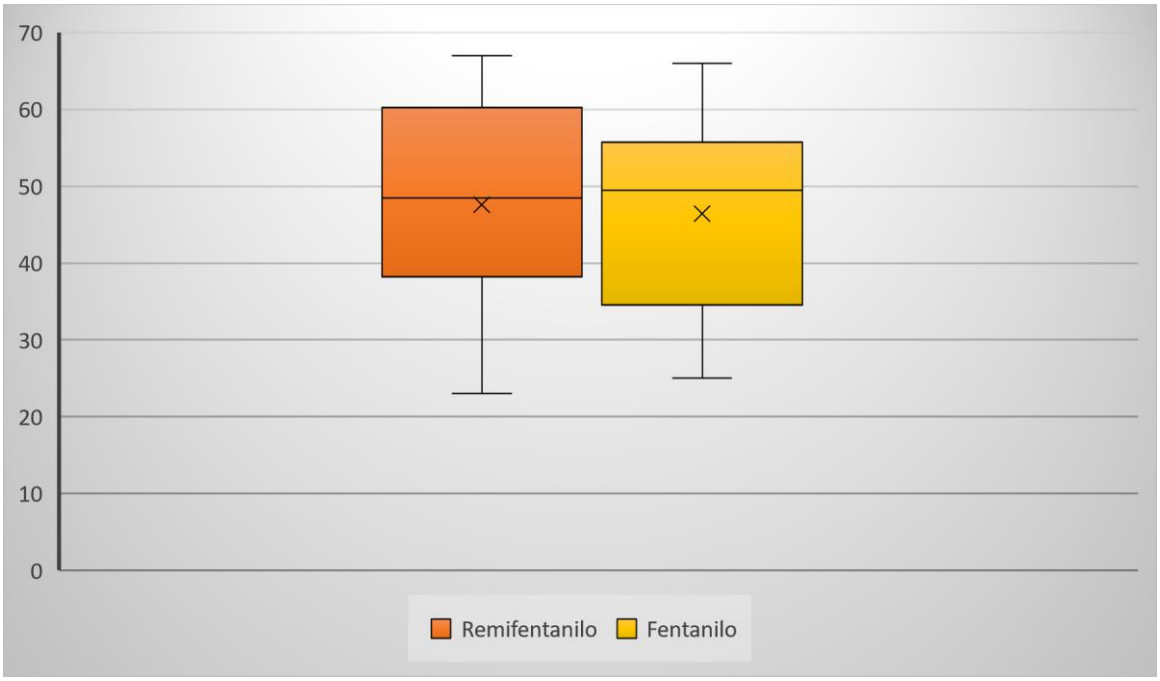
9. RESULTADOS

Durante la realización de este estudio, no se presentaron complicaciones o reacciones adversas en ningún procedimiento.

Cuadro 1: Comparativo de la edad entre grupos de opioide utilizado.

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		Fentanilo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Edad	47.60	13.03	46.40	12.64	0.769

Gráfica 1: Comparativo de la edad entre grupos de opioide utilizado.

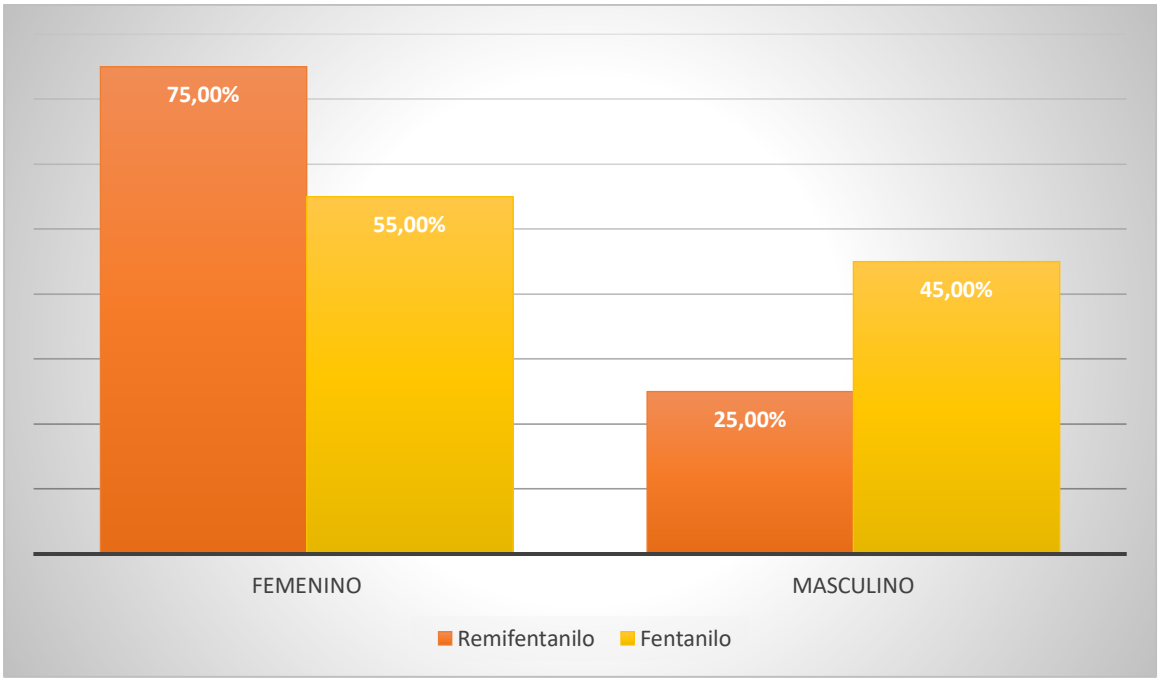


La edad tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró remifentanilo (47.60±13.03 años), en comparación con los pacientes a quienes se administró fentanilo (46.40±12.64 años), sin embargo, la diferencia no se mostró significativa (p=0.769), por lo que se asume que la edad se comporta igual.

Cuadro 2: Comparativo del sexo entre grupos de opioide utilizado.

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		Fentanilo		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Valor p
Femenino	15	75.0%	11	55.0%	0.320
Masculino	5	25.0%	9	45.0%	
Total	20	100.0%	20	100.0%	

Gráfica 2: Comparativo del sexo entre grupos de opioide utilizado.

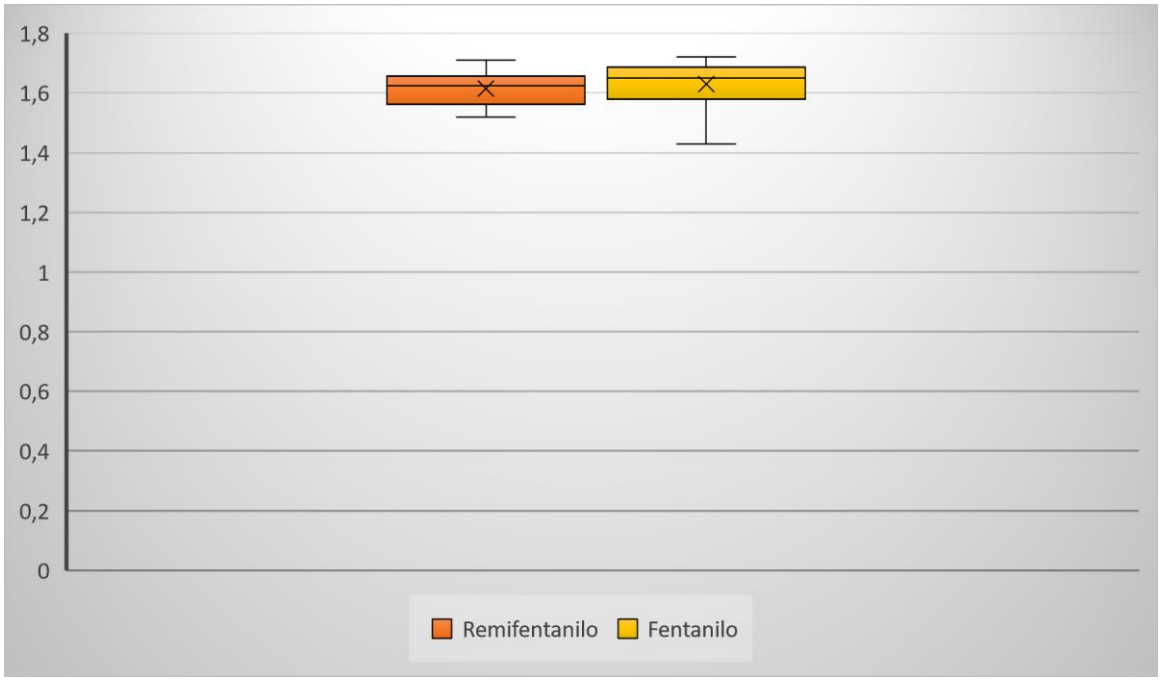


El sexo femenino predominó en los dos grupos de opioide utilizado, representando el 75% de los pacientes a quienes se administró remifentanilo y el 55.0% de los pacientes a quienes se administró fentanilo, sin embargo, la diferencia no se mostró significativa (p=0.320) por lo que se asume que el sexo se comporta igual.

Cuadro 3: Comparativo de la talla entre grupos de opioide utilizado.

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		Fentanilo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Talla	1.61	0.06	1.63	0.08	0.453

Gráfica 3: Comparativo de la talla entre grupos de opioide utilizado.

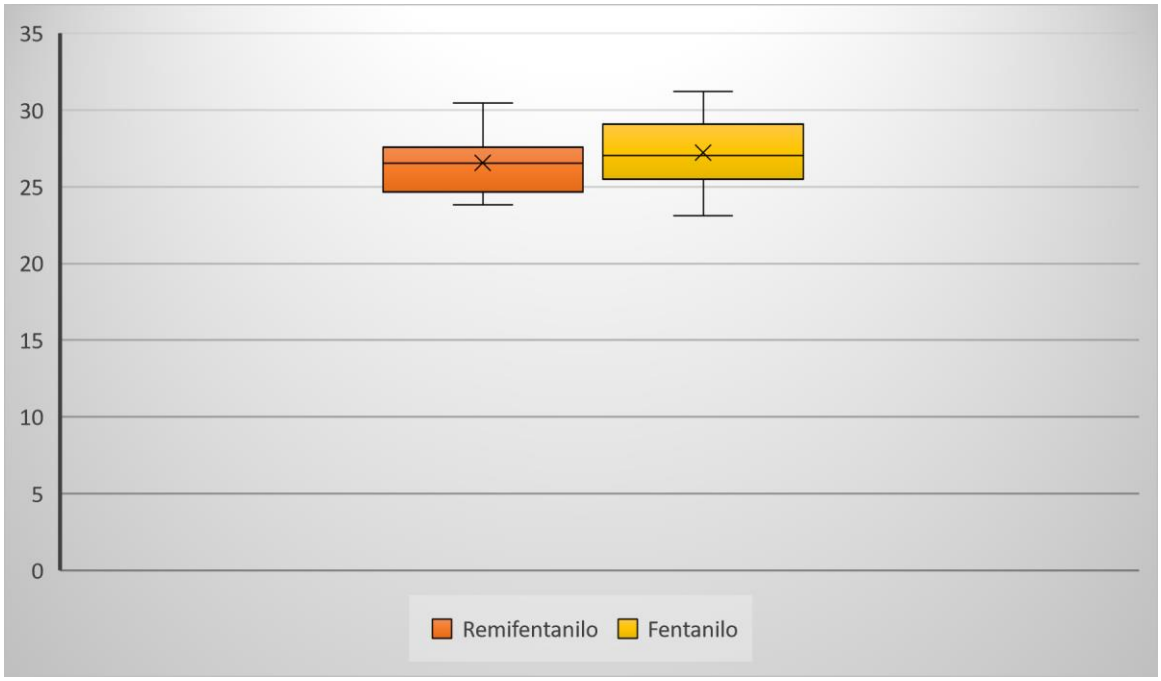


La talla tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (1.63±0.08 metros), en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (1.61±0.06 metros), sin embargo, la diferencia no se mostró significativa (p=0.453), por lo que se asume que la talla se comporta igual.

Cuadro 4: Comparativo del IMC entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		Fentanilo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
IMC	26.56	1.89	27.22	2.42	0.346

Gráfica 4: Comparativo del IMC entre grupos de opioide utilizado.

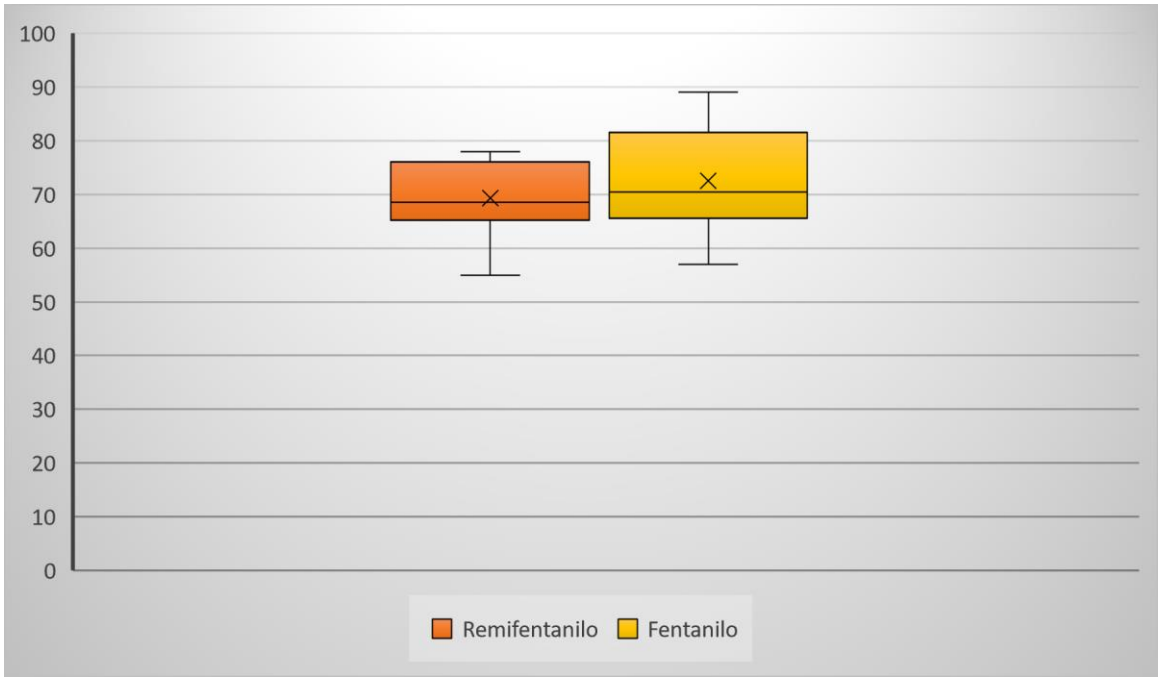


El IMC tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (27.22±2.42 kg/m^2) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (26.56±1.89 m/kg^2), sin embargo, la diferencia no se mostró significativa (p=0.346) por lo que se asume que el IMC se comporta igual.

Cuadro 5: Comparativo del peso real entre grupos de opioide utilizado.

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		Fentanilo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Peso real	69.30	6.71	72.55	9.81	0.229

Gráfica 5: Comparativo del peso real entre grupos de opioide utilizado.

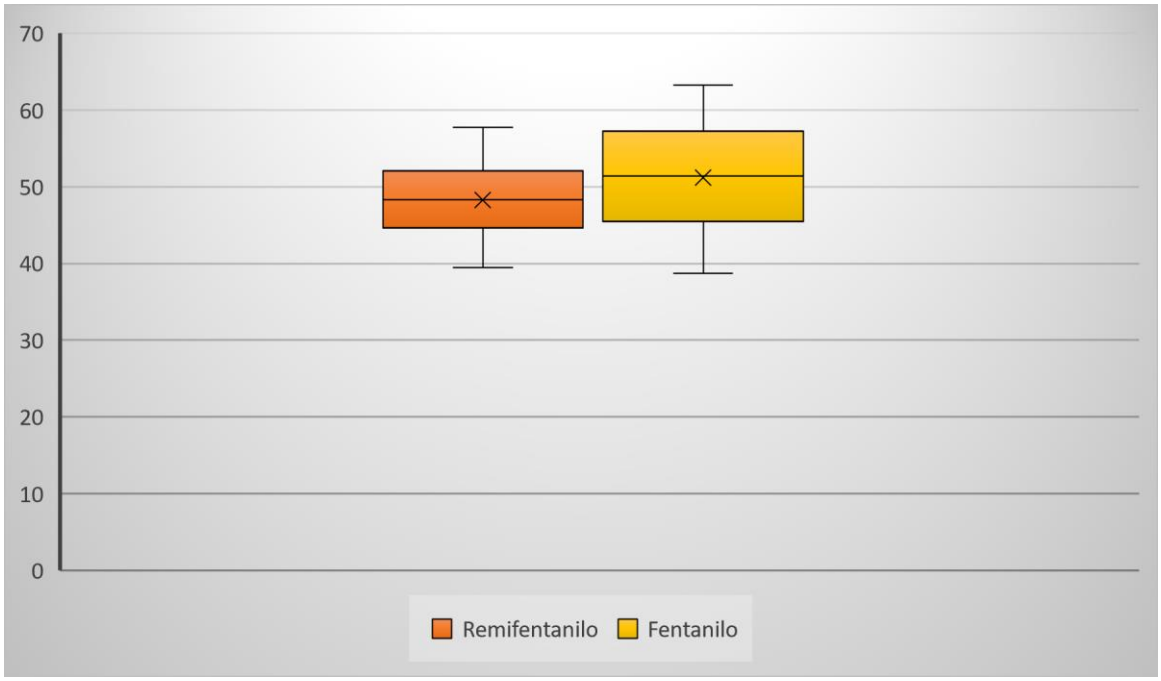


El peso real tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (72.55±9.81 kilogramos) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (69.30±6.71 kilogramos), sin embargo, la diferencia no se mostró significativa (p=0.229) por lo que se asume que el peso real se comporta igual.

Cuadro 6: Comparativo del peso magro entre grupos de opioide utilizado.

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		Fentanilo		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Peso magro	48.25	4.91	51.20	7.54	0.151

Gráfica 6: Comparativo del peso magro entre grupos de opioide utilizado

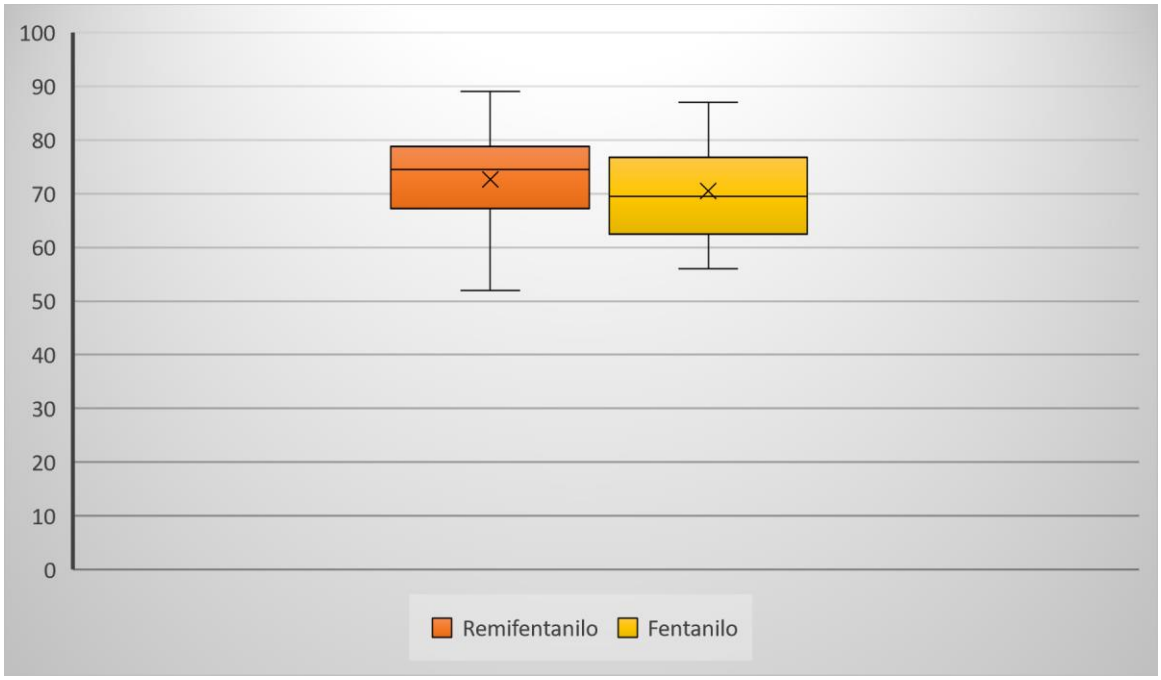


El peso magro tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (51.20±7.54 kilogramos) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (48.25±4.91 kilogramos), sin embargo, la diferencia no se mostró significativa (p=0.151) por lo que se asume que el peso magro se comporta igual.

Cuadro 7: Comparativo de la frecuencia cardiaca al inicio de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Frecuencia cardiaca al inicio de la anestesia	72.70	9.38	70.45	9.41	0.453

Gráfica 7: Comparativo de la frecuencia cardiaca al inicio de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

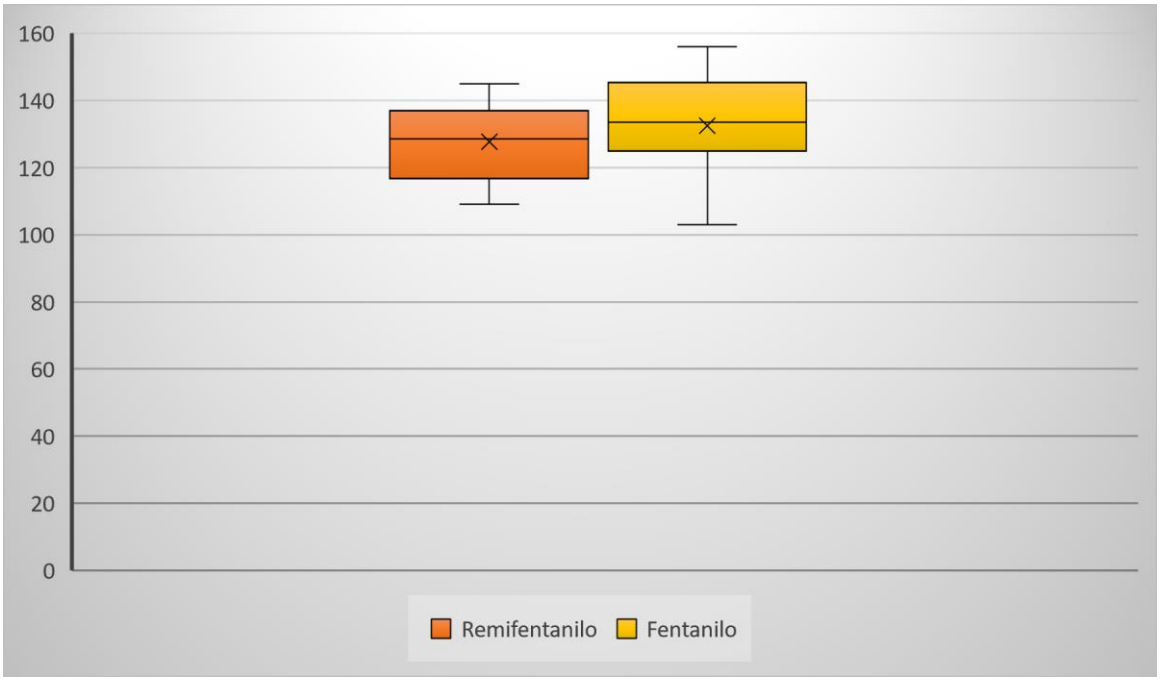


La frecuencia cardiaca al inicio de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró remifentanilo (72.70±9.38 lpm) en comparación con los pacientes a quienes se administró fentanilo (70.45±9.41 lpm), sin embargo, la diferencia no se mostró significativa (p=0.453), por lo que se asume que la frecuencia cardiaca al inicio de la anestesia se comporta igual.

Cuadro 8: Comparativo de la presión arterial sistólica al inicio de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Presión arterial sistólica al inicio de la anestesia	127.60	10.64	132.45	15.17	0.249

Gráfica 8: Comparativo de la presión arterial sistólica al inicio de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

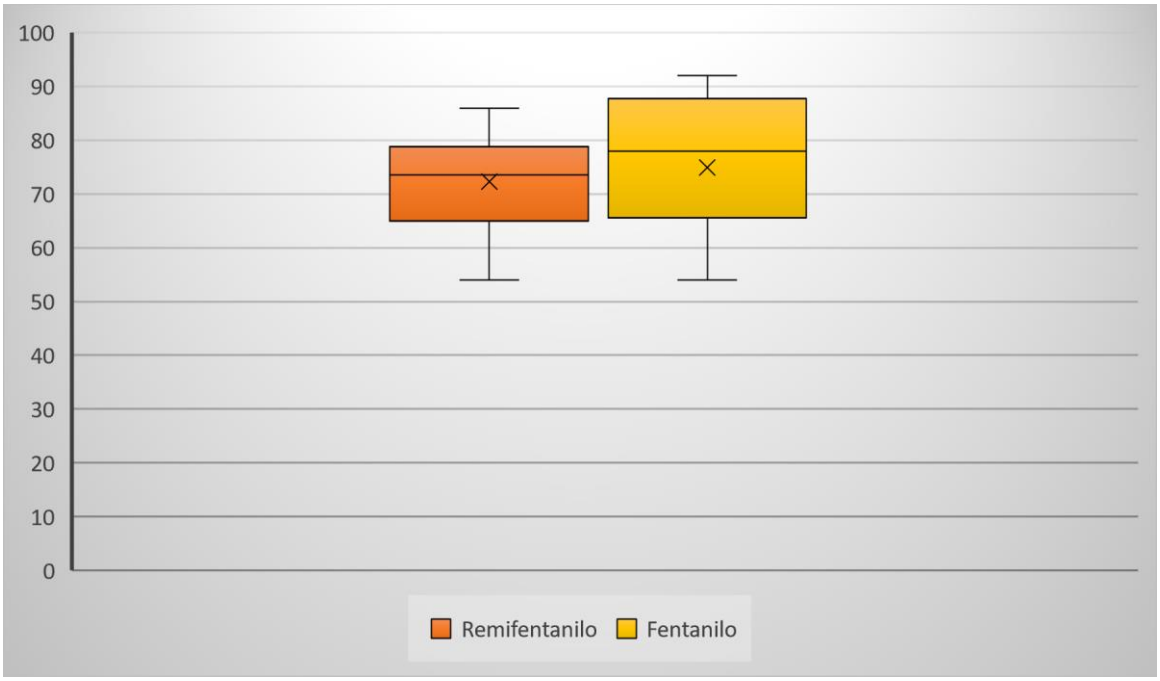


La presión arterial sistólica al inicio de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (132.45±15.17 mm Hg) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (127.60±10.64 mm Hg) sin embargo la diferencia no se mostró significativa (p=0.249) por lo que se asume que la presión arterial sistólica al inicio de la anestesia se comporta igual.

Cuadro 9: Comparativo de la presión arterial diastólica al inicio de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Presión arterial diastólica al inicio de la anestesia	72.35	8.58	74.90	13.17	0.472

Gráfica 9: Comparativo de la presión arterial diastólica al inicio de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

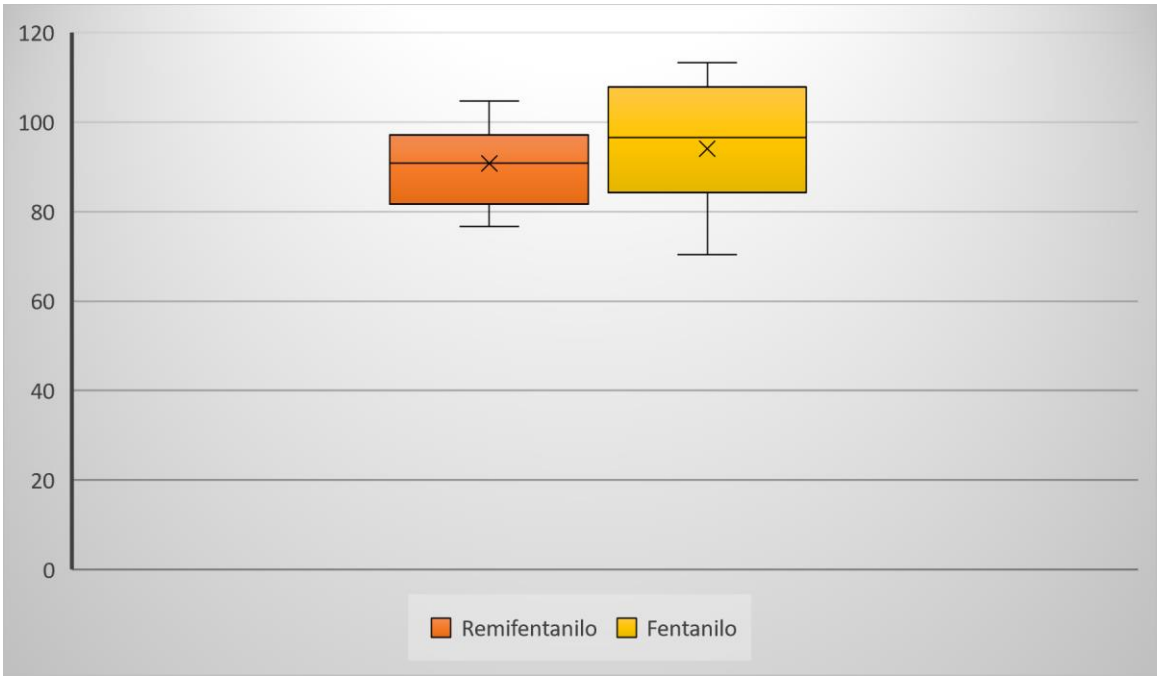


La presión arterial diastólica al inicio de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (74.90±13.17 mm Hg) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (72.35±8.58 mm Hg) sin embargo la diferencia no se mostró significativa (p=0.472) por lo que se asume que la presión arterial diastólica al inicio de la anestesia se comporta igual.

Cuadro 10: Comparativo de la presión arterial media al inicio de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Presión arterial media al inicio de la anestesia	90.77	8.73	94.08	13.54	0.363

Gráfica 10: Comparativo de la presión arterial media al inicio de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

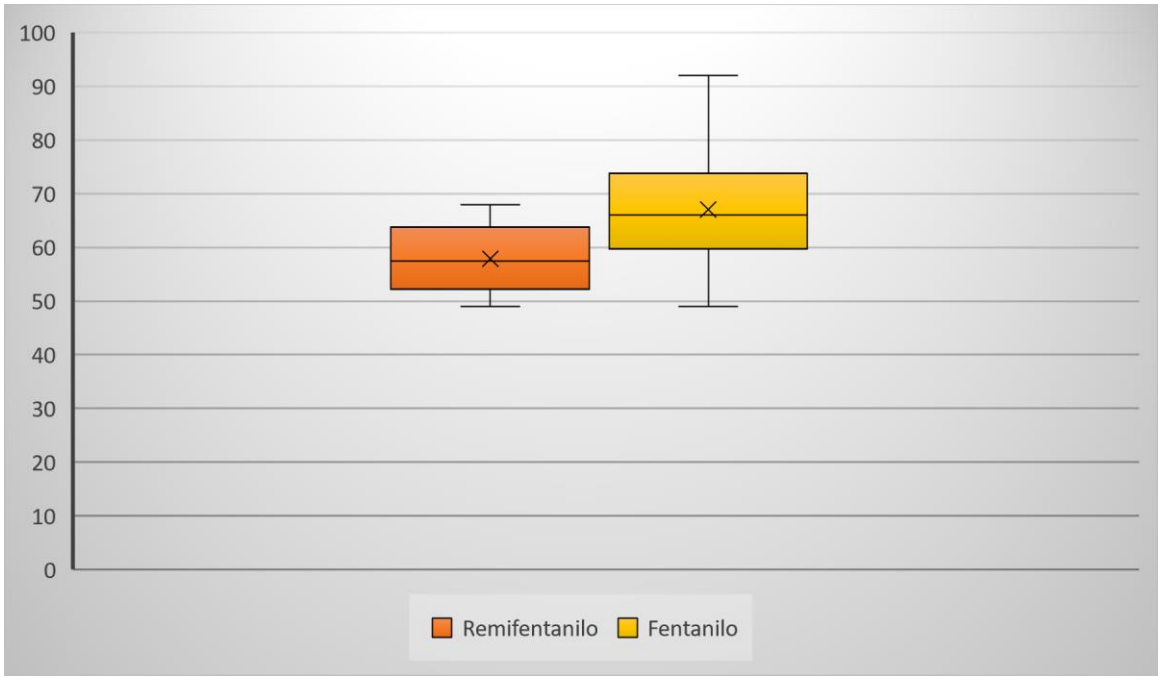


La presión arterial media al inicio de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (94.08±13.54 mm Hg) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (90.77±8.73 mm Hg) sin embargo la diferencia no se mostró significativa (p=0.363) por lo que se asume que la presión arterial media al inicio de la anestesia se comporta igual.

Cuadro 11: Comparativo de la frecuencia cardiaca al mantenimiento de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Frecuencia cardiaca al mantenimiento de la anestesia	57.85	6.18	67.10	11.20	0.003

Gráfica 11: Comparativo de la frecuencia cardiaca al mantenimiento de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

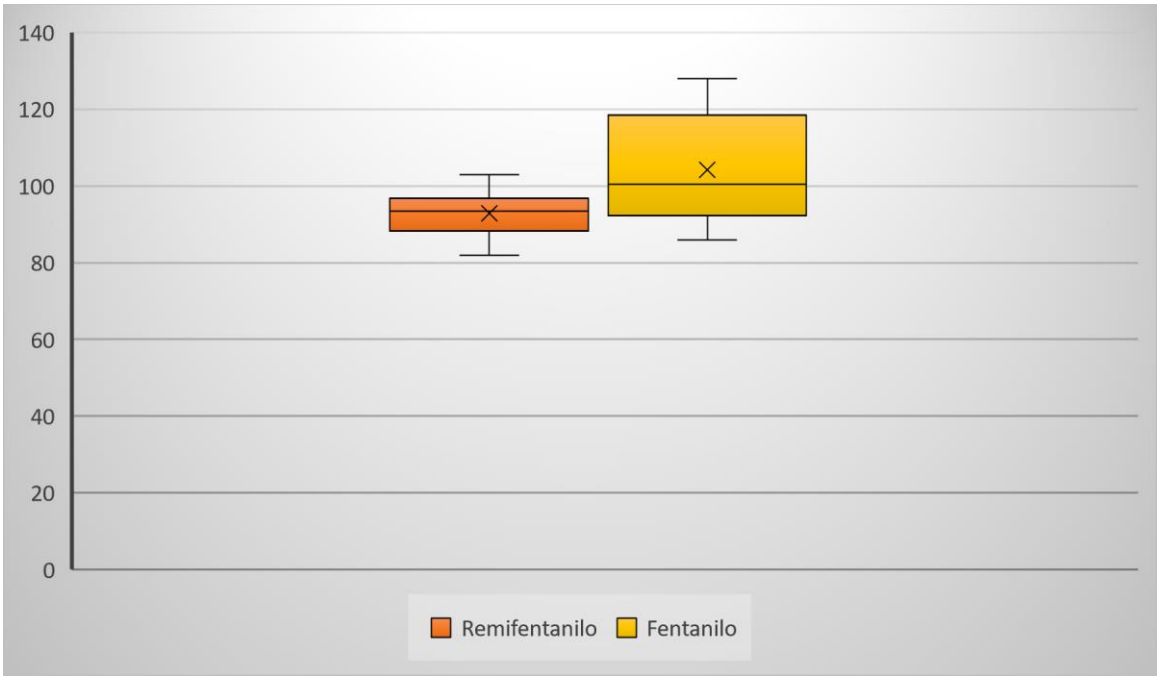


La frecuencia cardiaca al mantenimiento de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (67.10±11.20 lpm) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (57.85±6.18 lpm) hallándose que la diferencia mostró significancia estadística (p=0.003) por lo que se asume que la frecuencia cardiaca al mantenimiento de la anestesia fue mayor con el uso de fentanilo.

Cuadro 12: Comparativo de la presión arterial sistólica al mantenimiento de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Presión arterial sistólica al mantenimiento de la anestesia	92.85	5.64	104.25	13.91	0.002

Gráfica 12: Comparativo de la presión arterial sistólica al mantenimiento de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

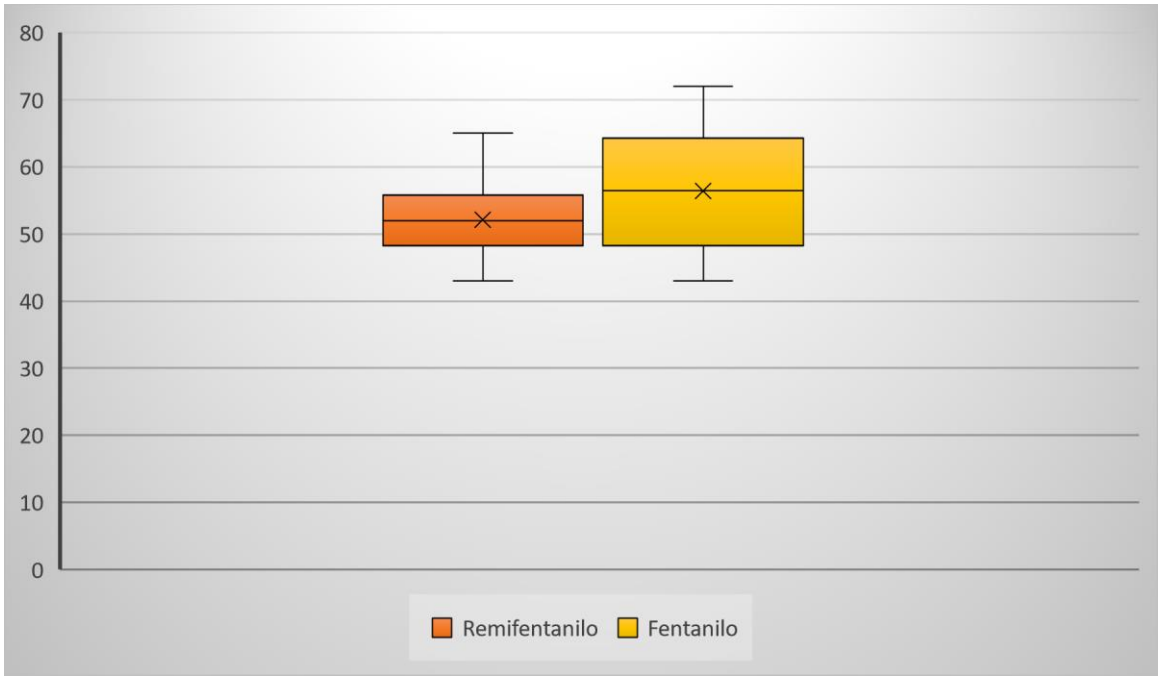


La presión arterial sistólica al mantenimiento de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (104.25±13.91 mm Hg) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (92.85±5.64 mm Hg) hallándose que la diferencia mostró significancia estadística (p=0.002) por lo que se asume que la presión arterial sistólica al mantenimiento de la anestesia fue mayor con el uso de fentanilo.

Cuadro 13: Comparativo de la presión arterial diastólica al mantenimiento de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Presión arterial diastólica al mantenimiento de la anestesia	52.15	5.96	56.40	8.28	0.070

Gráfica 13: Comparativo de la presión arterial diastólica al mantenimiento de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

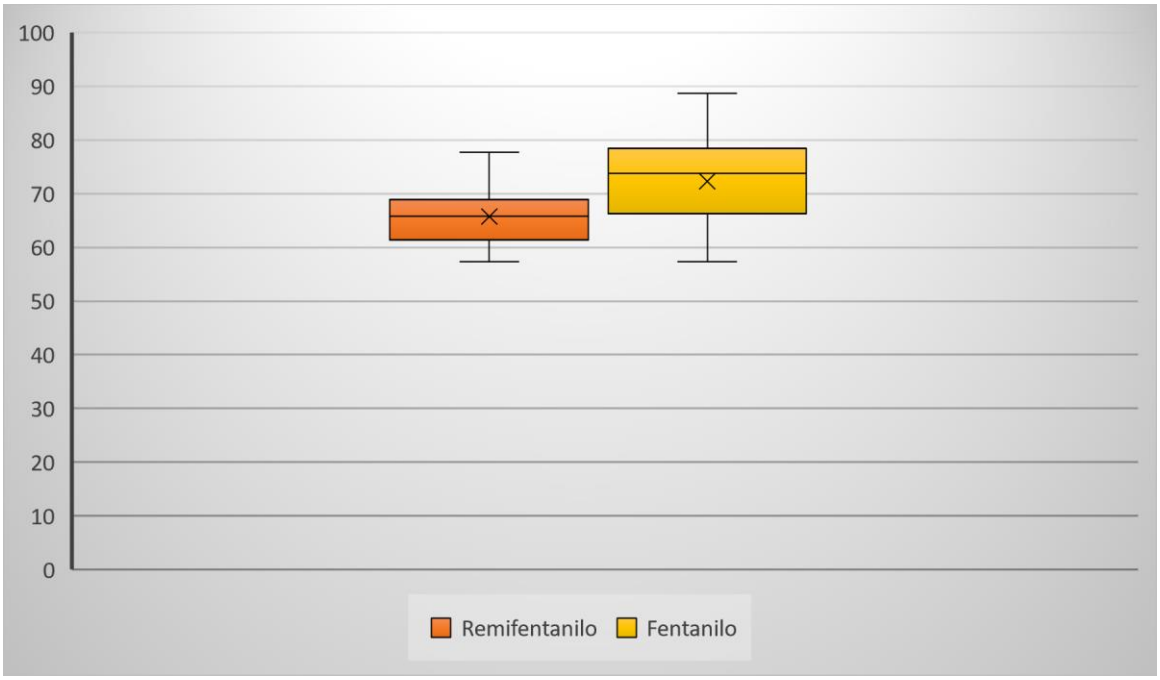


La presión arterial diastólica al mantenimiento de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (56.40±8.28 mm Hg) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (52.15±5.96 mm Hg) hallándose que la diferencia mostró significancia estadística (p=0.002) sin embargo la diferencia no se mostró significativa (p=0.070) por lo que se asume que la presión arterial diastólica al mantenimiento de la anestesia se comporta igual.

Cuadro 14: Comparativo de la presión arterial media al mantenimiento de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Presión arterial media al mantenimiento de la anestesia	65.72	5.52	72.35	8.63	0.006

Gráfica 14: Comparativo de la presión arterial media al mantenimiento de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

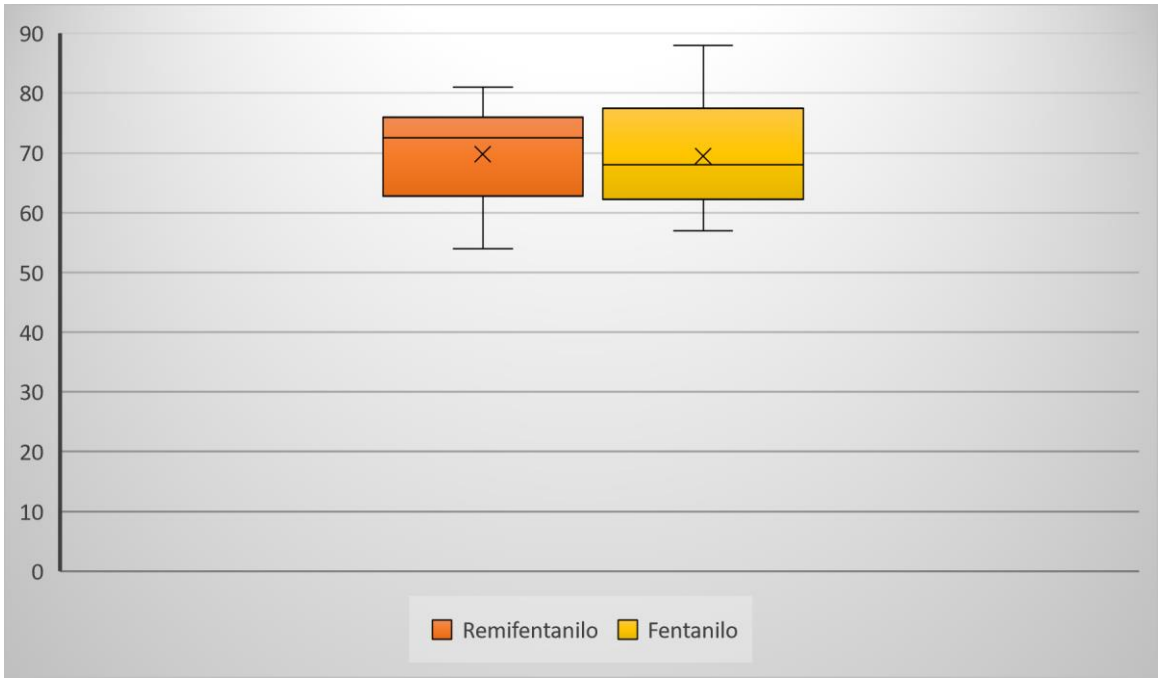


La presión arterial media al mantenimiento de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (72.35±8.63 mm Hg) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (65.72±5.52 mm Hg) hallándose que la diferencia mostró significancia estadística (p=0.006) por lo que se asume que la presión arterial media al mantenimiento de la anestesia fue mayor con el uso de fentanilo.

Cuadro 15: Comparativo de la frecuencia cardiaca al final de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Frecuencia cardiaca al final de la anestesia	69.75	7.76	69.50	8.56	0.923

Gráfica 15: Comparativo de la frecuencia cardiaca al final de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

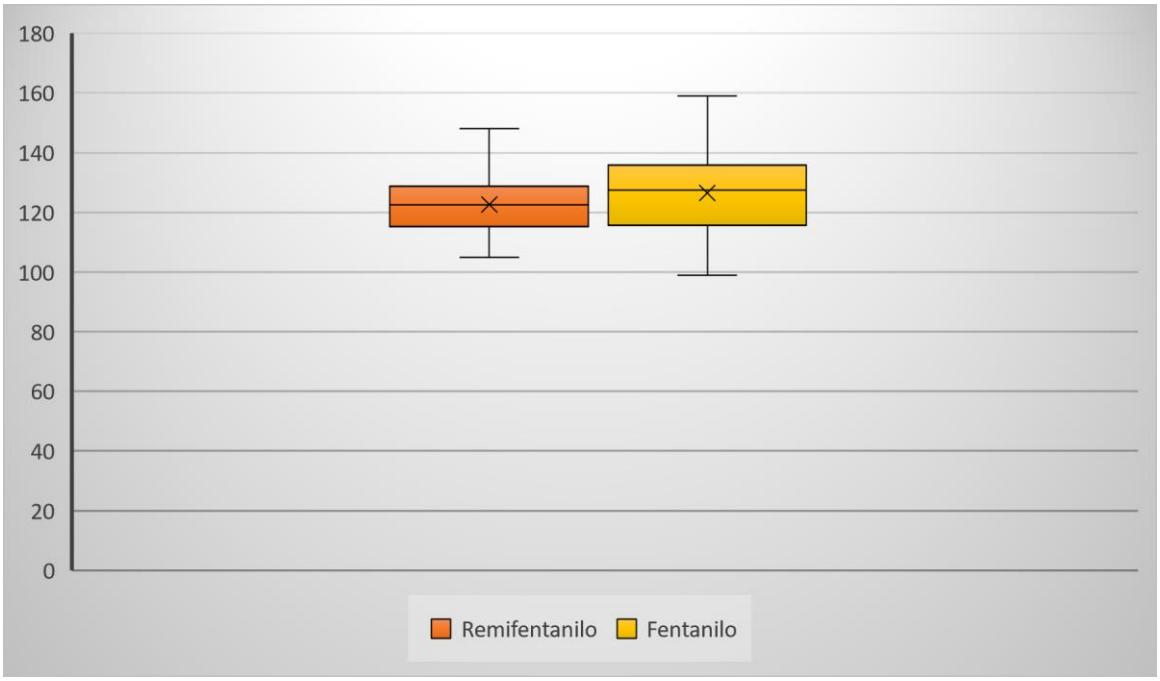


La frecuencia cardiaca al final de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró remifentanilo (69.75±7.76 lpm) en comparación con los pacientes a quienes se administró fentanilo (69.50±8.56 lpm) sin embargo la diferencia no se mostró significativa (p=0.923) por lo que se asume que la frecuencia cardiaca al final de la anestesia se comporta igual.

Cuadro 16: Comparativo de la presión arterial sistólica al final de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Presión arterial sistólica al final de la anestesia	122.65	10.55	126.40	13.91	0.343

Gráfica 16: Comparativo de la presión arterial sistólica al final de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

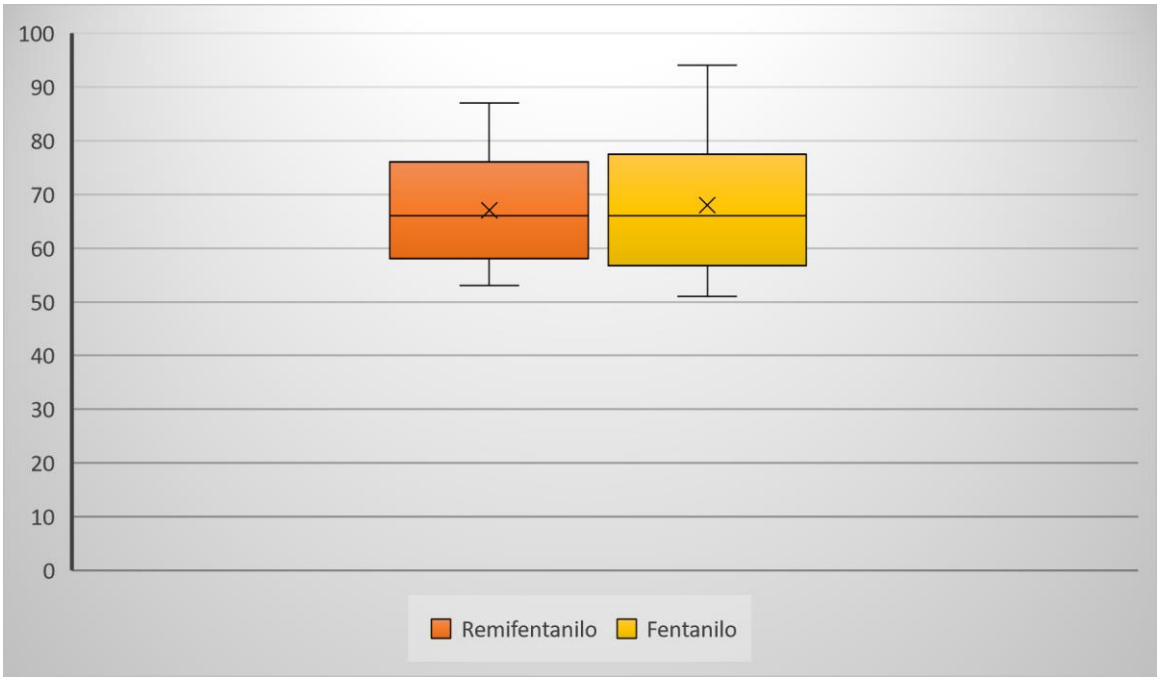


La presión arterial sistólica al final de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (126.40±13.91 mm Hg) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (122.65±10.55 mm Hg) sin embargo la diferencia no se mostró significativa (p=0.343) por lo que se asume que la presión arterial sistólica al final de la anestesia se comporta igual.

Cuadro 17: Comparativo de la presión arterial diastólica al final de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Presión arterial diastólica al final de la anestesia	67.05	9.93	68.00	12.33	0.790

Gráfica 17: Comparativo de la presión arterial diastólica al final de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

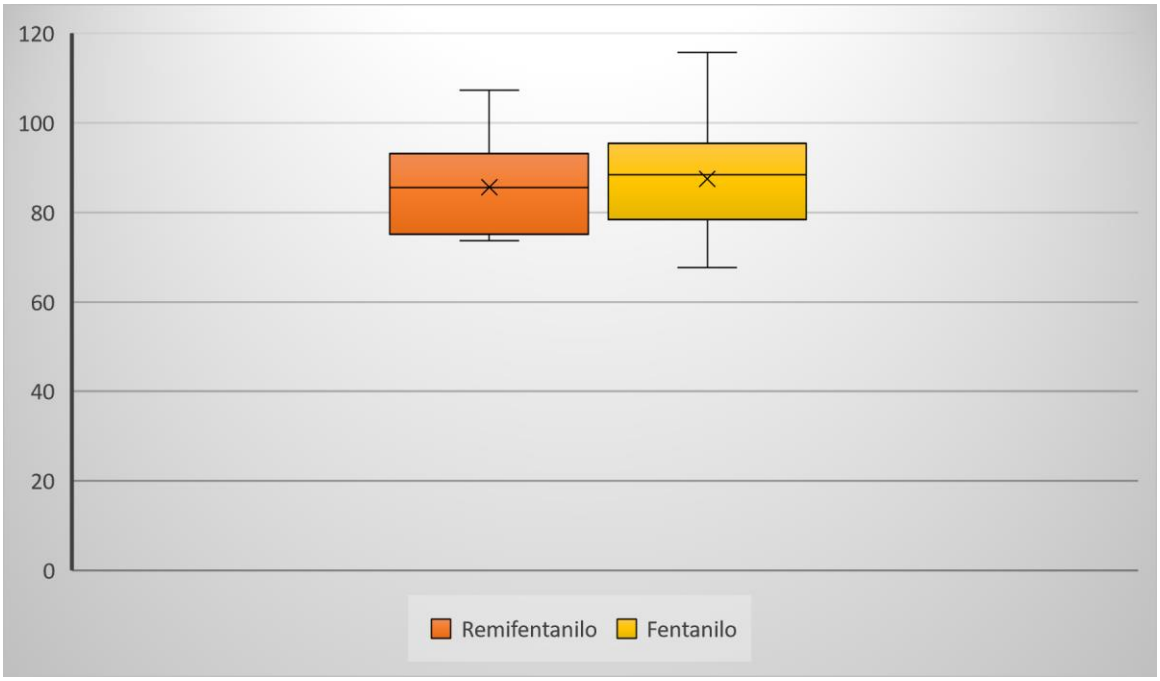


La presión arterial diastólica al final de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (68.00±12.33 mm Hg) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (67.05±9.93 mm Hg) sin embargo la diferencia no se mostró significativa (p=0.790) por lo que se asume que la presión arterial diastólica al final de la anestesia se comporta igual.

Cuadro 18: Comparativo de la presión arterial media al final de la anestesia entre grupos de opioide utilizado

	Opioide utilizado				
	Remifentanilo		**Fentanilo**		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Valor p
Presión arterial media al final de la anestesia	85.58	9.91	87.47	12.36	0.598

Gráfica 18: Comparativo de la presión arterial media al final de la anestesia entre grupos de opioide utilizado



La presión arterial media al final de la anestesia tuvo una media mayor para los pacientes a quienes se administró fentanilo (87.47±12.36 mm Hg) en comparación con los pacientes a quienes se administró remifentanilo (85.58±9.91 mm Hg) sin embargo la diferencia no se mostró significativa (p=0.598) por lo que se asume que la presión arterial media al final de la anestesia se comporta igual.

10. DISCUSIÓN

Después de una revisión sistemática de la literatura disponible y teniendo en cuenta el planteamiento del problema y la pregunta de investigación, se encontraron varios estudios que compararon esquemas de manejo opioide intraoperatorio con remifentanilo y fentanilo en colecistectomía laparoscópica, los cuales arrojaron conclusiones poco claras e incluso eran confusas. Un ejemplo de esto, es el artículo de Lopez y cols, en el que mencionan que el remifentanilo se ha asociado a una mayor incidencia de hipotensión y bradicardia intraoperatoria. (19)

También, en un estudio hecho por Hall y cols, estudiaron un grupo de pacientes durante la inducción anestésica con remifentanilo, pretratados y no tratados con glicopirrolato, utilizando remifentanilo a 0.5 mcg/kg, donde observaron disminución de 10% en la FC y de 31% en la PAM en los pacientes que no recibieron glicopirrolato, lo cual relaciona estos efectos dependiendo de la dosis empleada.

En contraste, Warner et al. encontró relación entre los efectos depresores hemodinámicos del remifentanilo, y las dosis que se han utilizado durante la inducción anestésica (0.5–30.0 µg/kg); sin embargo, estos resultados no pudieron ser reproducidos por Sebel y su grupo, quienes también encontraron disminución en la FC y en la presión arterial, pero no dependiente de la dosis, fenómeno conocido como “efecto tope” *(ceiling effect)*, lo cual llama la atención, al momento de definir si los efectos cardiovasculares son dependientes de la dosis o no. (20)

Al realizar este estudio, también se tuvo en cuenta la discrepancia en la potencia analgésica entre los 2 fármacos empleados, teniendo en cuenta que sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos son distintos, a pesar de pertenecer a la misma familia de opioides sintéticos. Sin embargo, esto no fue una exclusión para compararlos, puesto que sus mecanismos de acción y sus efectos clínicos son similares durante la cirugía laparoscópica, buscando que, para el momento de usarlos, fueran calculados a dosis equipotentes, en base a las características individuales de cada paciente.

También se consideró, que el modelo de infusión de fentanilo no es recomendado realizarlo, puesto que este fármaco tiene gran volumen de distribución y deposito en tejidos ricos en grasa, lo que hace que su vida media sensible al contexto sea prolongada y esto se traduce en un mayor tiempo de despertar cuando se usa en anestesia general pero ofrece analgesia postoperatoria, contrario al remifentanilo que, por sus características especiales, permite una emersión rápida, dado que no se acumula en tejidos grasos, su vida media sensible al contexto es corta, aunque su desventaja principal, es que no da analgesia postoperatoria y requiere un manejo analgésico multimodal previo a la extubación, que mitigue el dolor y no genere hiperalgesia inducida por éste. (21)

Teniendo en cuenta estas consideraciones, estamos frente a un escenario donde evaluamos prácticas comúnmente aceptadas en anestesia, frente a nuevas tendencias de manejo en el nuevo siglo, que permitan evaluar una mejor relación costo-beneficio para el paciente y las instituciones de salud, que se ven representadas en menores tiempos de hospitalización, menores complicaciones para el paciente y optimización adecuada de los recursos. (22)

Este estudio está orientado en comparar 2 opioides distintos en un mismo evento quirúrgico, en tiempos anestésicos diferentes, que permita evaluar la estabilidad cardiovascular del paciente, teniendo en cuenta parámetros hemodinámicos como la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, en una población hospitalaria de pacientes con características demográficas similares.

El comportamiento de los parámetros cardiovasculares mostró valores significativamente disminuidos ($p<0.05$) en el grupo de remifentanilo en la frecuencia cardiaca (57.85±6.18 vs 67.10±11.20, $p=0.003$), presión arterial sistólica (92.85±5.64 vs 104.25±13.91, $p=0.002$) y la presión arterial media (65.72±5.52 vs 72.35±8.63, $p=0.006$) durante el mantenimiento.

Resultado que es plenamente concordante con un estudio realizado por Doğan et al. en el año 2020 quien refiere que, durante la intubación, en el período perioperatorio, antes y después de la extubación, la presión arterial sistólica fue significativamente menor en el grupo de remifentanilo ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.01$). Además, la presión arterial diastólica media fue significativamente menor en el grupo de remifentanilo en el curso de la intubación, durante el período intraoperatorio, antes de la extubación, a los 30 minutos y 60 minutos después de la operación ($p<0.05$, $p <0.001$, $p <0.01$). La presión arterial media fue significativamente menor en el grupo de remifentanilo durante la intubación, intraoperatoriamente, después de la extubación y posoperatorio a los 60 minutos. ($p<0.05$, $p<0.001$ y $p<0.01$), y que la frecuencia cardíaca fue significativamente menor en el grupo de remifentanilo durante la intubación y los períodos intraoperatorios ($p <0.05$, $p <0.001$, $p <0.01$). (23)

Este efecto hemodinámico similar durante casi todos los periodos evaluados en el presente estudio se debe a que la mayoría de los opioides actúan como agonistas del receptor mu acoplados a proteína G y muestran una disminución dependiente de la dosis en la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y el volumen corriente. Entre ellos, el remifentanilo tiene la semivida más corta, que se asocia con la recuperación más rápida, independientemente del período de infusión. (24)

Sin embargo, se ha descrito que la administración de remifentanilo se asocia con una disminución dosis-dependiente de la presión arterial media y de la frecuencia cardiaca. (25)

El remifentanilo es un agonista selectivo del receptor de opioides μ de acción ultracorta con una potencia analgésica similar a la del fentanilo y un tiempo de equilibrio hematoencefálico similar al del alfentanilo. El remifentanilo es único entre los opioides, ya que se metaboliza a través de esterasas plasmáticas y tisulares inespecíficas a metabolitos inactivos. (26)

El remifentanilo alcanza el efecto más alto en 1.5 min con una sola dosis y muestra un rápido inicio de acción. También tiene un alto rendimiento debido a su capacidad para formar una barrera hematoencefálica equilibrada en poco tiempo. Debido a su rápida tasa de aclaramiento, es un agonista de los receptores opioides que no provoca ningún retraso en la recuperación, incluso cuando se aplica a altas dosis de infusión intraoperatoria. (27)

Además de las ventajas hemodinámicas ya referidas, el remifentanilo tiene propiedades farmacocinéticas favorables, mínimamente alteradas por extremos de edad o disfunción renal o hepática, permiten una fácil titulación y una rápida disipación del efecto clínico de este agente. (28)

Una limitación del estudio fue que no fueron estudiados los efectos secundarios del remifentanilo vs fentanilo para determinar cual tiene el perfil de efectos secundarios más beneficioso para el paciente; por lo que esta cuestión puede ser abordada por futuros estudios llevados a cabo en nuestro hospital con poblaciones más grandes.

A pesar de tal limitación, se muestra claramente que remifentanilo proporciona un mejor perfil hemodinámico al mostrar valores inferiores de frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y media durante el mantenimiento anestésico y valores similares a los de fentanilo durante los demás periodos evaluados.

11. CONCLUSIONES

El comportamiento de los parámetros cardiovasculares se mostró similar entre el uso de remifentanilo y de fentanilo; a excepción de valores significativamente disminuidos en la frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y la presión arterial media durante el mantenimiento con el uso de remifentanilo.

Por lo tanto, se puede concluir que el remifentanilo brinda una mayor estabilidad cardiovascular perioperatoria en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica comparado con el fentanilo.

12. CONFLICTO DE INTERESES

No se presentó ningún conflicto de intereses en el investigador ni en los asesores del presente estudio.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Reads, C. (2019). Panorama estadístico de las intervenciones quirúrgicas en México de 2000 a 2015. October. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35200.79361
2. Gutiérrez, A., Álvarez, I., Martínez, E., Alonso, A., García, T., Espíritu, S., & Olivares, H. (2006). Cambios hemodinámicos de remifentanil versus fentanil durante colecistectomía laparoscópica. Anesthesia & Analgesia, 51.
3. Correa Padilla, J. M. (2013). Estrés quirúrgico y anestesia. Surgical stress and anesthesia. InvestMedicoquir, 5(1), 142–158.
4. Enciso Nano, J. (2013). Anestesia en la cirugía laparoscópica abdominal. Anales de La Facultad de Medicina, 74(1), 63. https://doi.org/10.15381/anales.v74i1.2054
5. Navarro-Vargas, J. R., & Borrero, L. M. G. (2018). Ischemia and perioperative infarction. Colombian Journal of Anesthesiology, 46(120), 39–45. https://doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000044
6. Devereaux, P. J., & Sessler, D. I. (2015). Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. New England Journal of Medicine, 373(23), 2258–2269. https://doi.org/10.1056/nejmra1502824
7. Cordero, M., Fuentes, S., Leyva, A., Rodríguez, G., Rosas, C., Martínez, J., & de la Cruz, D. (2013). Complicaciones postoperatorias en cirugía no cardíaca. C, 01–136. www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.htm
8. Smilowitz, N. R., Gupta, N., Ramakrishna, H., Guo, Y., Berger, J. S., & Bangalore, S. (2017). Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. JAMA Cardiology, 2(2), 181–187. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4792

9. Moreno-Del Castillo, M. C., Valladares-García, J., Hernández-Buen Abad, J. J., & Halabe-Cherem, J. (2019). Valoración preoperatoria en cirugía no cardiaca: Un abordaje por pasos. Gaceta Medica de Mexico, 155(3), 298–306. https://doi.org/10.24875/GMM.18004492
10. Fernández Ramos, H., Pozo Romero, J. A., & Correa Borrell, M. (2012). Prevención de complicaciones perioperatorias en pacientes con enfermedades cardiovasculares TT - Preventing perioperative complications in patients with cardiovascular diseases. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación, 11(3), 211–219.
11. Juan K. Urrea, Iván E. Yela Munoz y Carlos Cifuentes, Valoración perioperatoria del paciente para cirugía no cardiaca. Revista Colombiana de Cardiologia, 2014.
12. Villarejo-Díaz, M. (2000). Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. Educación e Investigación Clínica, Facultad de Medicina UNAM, 1(2), 106–137.
13. Ronald D. Miller. Anestesia. 8ª Edición, capitulo 31 pagina 864-914.e12, Elsevier 2015
14. Casserly, A. E., & Alexander, J. C. (2020). Usos perioperatorios de opioides intravenosos en adultos. 1–40. Adulto, C. D. E. L. (2015). Cardiología. 22(5).
15. Tamara, D., Bonet, R., Ana, I. D., & Echevarría, T. (2015). Complicaciones cardiovasculares perioperatorias asociadas al síndrome metabólico durante la colecistectomía laparoscópica. Perioperative cardiovascular complications associated to the metabolic syndrome during the laparoscopic colecistectomy. 14(2), 81–91.

16. Falcón Guerra, M., Orizondo Pajón, S., Alonso Valdés, J., González Cabrera, J., & Martínez Adán, A. (2020). Anestesia total intravenosa con remifentanilo vs fentanilo como base analgésica en cirugía torácica electiva. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación, 19(2), 1–18.
17. De Cosmo, G., Sessa, F., Fiorini, F., & Congedo, E. (2016). Effect of remifentanil and fentanyl on postoperative cognitive function and cytokines level in elderly patients undergoing major abdominal surgery. Journal of Clinical Anesthesia, 35, 40–46. https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.07.016
18. Ramírez-guerrero, J. A., Bueno-albores, S., & Dávila-quesada, D. A. (2011). Infusión continúa de remifentanyl para cirugía laparoscópica. 34(1), 9–14.
19. López, D. C. P., Sánchez, G. R., Cuevas, J. R. T., & Saavedra, A. V. (2013). Comparison of emergence and discharge times between two total intravenous anesthesia techniques: Remifentanil and fentanyl. Revista Colombiana de Anestesiologia, 41(4), 250–256. https://doi.org/10.1016/j.rca.2013.06.002
20. Rodríguez Reyes, J., Revilla Peñaloza, F., Sánchez Rodríguez, J. P., Díaz Aguilar, M. A., Boone Echazarreta, A. C., Zamora Lozano, J., & Gallardo Alonso, L. (2007). Prevención de hipotensión y bradicardia durante la inducción anestésica con remifentanil y propofol. Anales Médicos (México, D.F.), 52(3), 118–123.
21. Atterton, B., Lobaz S., Konstantatos, A. (2016). Uso de Remifentanil en anestesia y cuidados críticos. Anaesthesia tutorial of the week. 1–10.
22. Chávez, J. G., Javier, F., & Amezcua, R. (2012). Colecistectomía de urgencia laparoscópica versus abierta. Cirujano General, 34(3), 174–178.
23. Doğan M, Güngördü E. Comparison of The Effects of Remifentanil and Fentanyl Combined with Desflurane on Intraoperative Hemodynamic Parameters and

Postoperative Recovery Period in Anesthesia for Day Case Surgery. Middle Black Sea Journal of Health Science 2020; 6(1):115-122

24. Kim YS, Chang HW, Kim H, et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine and remifentanil on perioperative hemodynamics and recovery profile of patients undergoing laryngeal microsurgery A prospective randomized double-blinded study. Medicine 2021; 100(34):e27045
25. Cantarella G, Camera G, Di Marco p, et al. Controlled hypotension during middle ear surgery: hemodynamic effects of remifentanil vs nitroglycerin. Ann Ital Chir 2018; 89(3):283-286
26. Choi JW, Joo JD, Kim DW, et al. Comparison of an Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine, Fentanyl, and Remifentanil on Perioperative Hemodynamics, Sedation Quality, and Postoperative Pain Control. J Korean Med Sci 2016; 31:1485-1490
27. Kaşıkara H, Demircioğlu Rİ, Gözdemir M, et al. Evaluation of the effects of esmolol and remifentanil for controlled hypotension application on hemodynamics and oxidative stress parameters. Anaesth pain & intensiv care 2019; 23(2):20-27
28. Narejo AS, Khan MM, Alwhabi A, et al. Impact of Intraoperative Dexmedetomidine versus Remifentanil on Recovery Characteristics following Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. J Coll Physicians Surg Pak 2021; 31(02):210-214

14. ANEXOS

14.1 Cronograma de Actividades

14.1.1. Grafica de Grant

Actividades						
	Marzo-agosto 2019	Septiembre 2019 a febrero 2020	Marzo a agosto de 2020	Septiembre 2020 a enero 2021	Febrero a agosto de 2021	Septiembre 2021 a febrero 2022
Recolección de información						
Redacción del protocolo						
Toma de mediciones						
Análisis estadístico						
Redacción de tesis						

Actividades por realizar	Actividades realizadas

14.2 Manual de variables:

Nombre	Descripción	Tipo de variable	Escala de medición	Codificación
Edad	**Número de años cumplidos por el voluntario**	**cuantitativa**	**Discreta**	**años**
Sexo	**Genero del voluntario**	**cualitativa**	**nominal**	**Hombre= 1 Mujer= 2**
Talla	**Altura del voluntario**	**cuantitativa**	**razón**	**centímetros**
IMC	**Relación resultante entre dividir los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros (IMC = peso [kg]/ estatura [m2])**	**cuantitativa**	**razón**	**Kg/m2**
Peso real	**Peso total del voluntario**	**cuantitativa**	**razón**	**kilogramos**
Peso magro	**Peso estimado del compartimento muscular**	**cuantitativa**	**razón**	**kilogramos**
Opioide usado	**Tipo de fármaco opioide utilizado en el procedimiento quirúrgico, en bolos o perfusión**	**cualitativa**	**nominal**	**Fentanilo= 1 Remifentanilo= 2**
Frecuencia cardiaca	**Numero de latidos del corazón por minuto**	**cuantitativa**	**Discreta**	**Latidos/ minuto (LPM)**
Tensión arterial sistólica	**Presión máxima sobre los vasos sanguíneos durante la sístole**	**cuantitativa**	**Discreta**	**Milímetros de mercurio (mmHg).**
Tensión arterial diastólica	**Presión máxima sobre los vasos sanguíneos durante la diástole**	**cuantitativa**	**Discreta**	**Milímetros de mercurio (mmHg).**
Tensión arterial media	**Presión sobre los vasos sanguíneos al sumar la tercer parte de la diferencia entre diastólica y sistólica, a la diastólica.**	**cuantitativa**	**Discreta**	**Milímetros de mercurio (mmHg).**