



Departamento de cirugía
Facultad de Medicina

Efecto del remifentanilo en perfusión continua comparado con dosis discontinuas de fentanilo en cirugía torácica con resección pulmonar

Tesis presentada por Esther Vilà Barriuso

Dirigida por los dres:

Roser Garcia Guasch

Joan Lluís Minguella Martí

Barcelona, mayo de 2009

ROSER GARCIA GUASCH, Profesora Asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona, responsable de la asignatura de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor y Jefe Clínico del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona* y JOAN LLUÍS MINGUELLA MARTÍ, Profesor Titular de Cirugía General del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Sección de Cirugía Torácica de *l'Institut Municipal d'Assistència Sanitària (I.M.A.S.), Hospital del Mar i de l'Esperança*.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral que lleva por título “Efecto del remifentanilo en perfusión continua comparado con dosis discontinuas de fentanilo en cirugía torácica con resección pulmonar”, que presenta Esther Vilà Barriuso para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona, ha sido realizada bajo nuestra dirección y cumple todos los requisitos necesarios para proceder a su defensa.

Y para que así conste a los efectos oportunos, se extiende el presente certificado en Barcelona, mayo de 2009.

Roser Garcia Guasch

Joan Lluís Minguella Martí

Para Lara...

y para ti papá, por tu espíritu de lucha y sacrificio y por el entusiasmo que mostrabas por las pequeñas cosas... te quedó pendiente conocer a tu pequeña nieta.....

Agradecimientos

A Roser Garcia Guasch, mi directora de tesis, compañera de trabajo y amiga, ejemplo de empeño, estímulo y motivación. Ella creyó en este proyecto, me animó a realizarlo y lo dirigió con entusiasmo. Sin su ayuda, seguro que las cosas hubieran ido de otra manera.

A los Dres. J. Astudillo, P. López de Castro, J. Pérez y E. Fernández, el equipo de cirujanos que todo anestesiólogo desearía tener.

A todo el equipo de enfermería de cirugía torácica, no sólo por su colaboración imprescindible, también por su apoyo y alegría. Echo de menos entre otras muchas cosas el no oír cada mañana: "¿y hoy qué toca, remi o fenta?".

Igualmente agradecida estoy a las enfermeras de la sala de recuperación y reaminación, a las que mareaba cada día con los EVA, las gasometrías, etc.

A todos mis compañeros del Hospital de Can Ruti con quienes pasé muy buenos momentos y a mis nuevos compañeros del Mar, por su cordial acogida.

A las Dras R. Villalonga, MJ. Jiménez, G. Fita, MJ. Llobet, M.Lucas, S. García, F. Parramon, MC.Unzueta. Todas ellas participaron en la elaboración del ensayo clínico e hicieron posible la realización del estudio multicéntrico.

Contribuyeron activamente en el reclutamiento de pacientes desde sus centros hospitalarios y lamentablemente por distintos motivos, el *Hospital de Terrassa*, la *Mútua de Terrassa* y el *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* a pesar de que estuvieron en los inicios del trabajo, no pudieron aportar casos y por ello no aparecen en el desarrollo de la tesis doctoral. A todas ellas, mil gracias.

A Susana Muñoz, "la eterna becaria", por su colaboración en el tratamiento de los datos y la estadística

Al director médico de GlaxoSmithKline quien nos facilitó el inicio del estudio.

Al Comité ético del *Hospital Germans Trias i Pujol* y especialmente al Dr. Joan Costa por sus consejos y propuestas en la elaboración del ensayo clínico.

A los pacientes, por su paciencia y su ayuda desinteresada y por agradecernos cada día el haber hecho por ellos lo máximo que podemos.

A la *Fundació IMIM* por la ayuda aportada para los gastos de reprografía y encuadernación de la tesis.

A mi santa madre, a quien se lo debo todo y a Toni. Gracias por estar siempre ahí, por apoyarme, por estar juntos. Sois mi pequeña gran familia de la que estoy tan y tan orgullosa. Y a mis tíos, siempre incondicionales.

A Benjamín, a mi compañero incansable de viaje, a ese par de oídos que escucha estoicamente mis ideas “locas”. Gracias por darme el empujón, la fuerza, la ilusión y una dosis de risas cuando el ánimo flaquea y sobretodo por compartir tu felicidad conmigo y con Lara.

Este trabajo no hubiera sido posible sin todos ellos.

Gracias a todos.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 1.1 Remifentanilo y fentanilo..... | 11 |
| 1.1.1 Farmacología de remifentanilo y fentanilo | 11 |
| 1.1.2 Estudios comparativos de remifentanilo y fentanilo | 27 |
| 1.2 Anestesia total endovenosa en cirugía torácica | 30 |
| 1.2.1 Farmacología del propofol..... | 33 |
| 1.3 Importancia de la analgesia en cirugía torácica..... | 40 |
| 2 HIPÓTESIS DE LA TESIS DOCTORAL | 45 |
| 3 OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL | 51 |
| 3.1 Objetivos principales..... | 51 |
| 3.2 Objetivos secundarios..... | 51 |
| 4 PACIENTES Y MÉTODOS..... | 53 |
| 4.1 Información general | 55 |
| 4.1.1 Tipo de ensayo clínico | 55 |
| 4.1.2 Centros en los que se ha realizado el ensayo clínico | 55 |
| 4.1.3 Duración del ensayo clínico | 55 |
| 4.1.4 Consideraciones generales..... | 56 |
| 4.2 Selección de la muestra o población del estudio..... | 55 |
| 4.2.1 Población a estudio..... | 55 |
| 4.2.2 Criterios de inclusión y exclusión | 57 |
| 4.2.3 Número de sujetos previstos por centro y justificación del mismo | 58 |
| 4.2.4 Proceso de aleatorización..... | 59 |

| | |
|--|-----------|
| 4.3 Desarrollo del ensayo clínico | 59 |
| 4.3.1 Preoperatorio. | 59 |
| 4.3.2 Intraoperatorio..... | 60 |
| 4.3.3 Postoperatorio..... | 65 |
| 4.4 Medición de las variables objeto de estudio | 66 |
| 4.4.1 Variables principales de evaluación y tiempos de medición | 66 |
| 4.4.2 Variables secundarias de evaluación y tiempos de medición .. | 67 |
| 4.5 Análisis estadístico | 69 |
| 4.5.1 Análisis descriptivo..... | 69 |
| 4.5.2 Análisis comparativo | 69 |
| 5 RESULTADOS..... | 71 |
| 5.1 Preoperatorio | 74 |
| 5.1.1 Descripción de la población estudiada..... | 74 |
| 5.2 Intraoperatorio..... | 76 |
| 5.2.1 Consumo de fármacos intraoperatorio | 76 |
| 5.2.2 Hemodinámica | 76 |
| 5.2.3 Tiempos de despertar y pruebas de orientación temporoespacial | 84 |
| 5.2.4 Nivel de satisfacción del anestesiólogo con el procedimiento . | 87 |
| 5.3 Postoperatorio..... | 88 |
| 5.3.1 Valoración de la intensidad de dolor (EVA)..... | 88 |
| 5.3.2 Incidencia de efectos adversos en el postoperatorio | 90 |
| 5.3.2.1 Otros efectos adversos..... | 92 |
| 5.3.3 Otros datos clínicos postoperatorios..... | 93 |

| | |
|--|------------|
| 6 DISCUSIÓN | 95 |
| 7 CONCLUSIONES..... | 111 |
| 8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 115 |
| 9 ANEXOS DEL ENSAYO CLÍNICO..... | 133 |
| 9.1 Anexo I. Descripción ficha técnica remifentanilo y fentanilo | 135 |
| 9.2 Anexo II. Consentimiento informado..... | 136 |
| 9.3 Anexo III. Cuaderno de recogida de datos | 143 |
| 9.4 Anexo IV. Formulario de efectos adversos graves | 149 |

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

Listado por orden alfabético:

| | |
|--------------------------------|---|
| AET | Anestesia epidural torácica |
| ASA | <i>American Society of Anesthesiologists</i> |
| BIS | Índice Biespectral |
| CAM | Concentración alveolar mínima |
| CE | Concentración plasmática efectiva |
| CEIC | Comité ético de investigación clínica |
| CVF | Capacidad vital forzada |
| DS | Desviación estándar |
| ECG | Electrocardiograma |
| EtCO ₂ | Dióxido de carbono medido al final de la espiración |
| EVA | Escala visual analógica |
| FC | Frecuencia cardíaca |
| FEV ₁ | Vol. máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada |
| GA | Gasometría arterial |
| HTA | Hipertensión arterial |
| IMC | Índice de masa corporal |
| IT | Índice de Tiffenau |
| PACU | Unidad de recuperación postanestésica (URPA) |
| P _a O ₂ | Presión parcial de oxígeno en sangre arterial |
| P _a CO ₂ | Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial |
| PCA | Analgesia controlada por el paciente |
| PFR | Pruebas funcionales respiratorias |
| PVC | Presión venosa central |

| | |
|-------------------------------|---|
| TA | Tensión arterial |
| TAD | Tensión arterial diastólica |
| TAM | Tensión arterial media |
| TAS | Tensión arterial sistólica |
| TIVA | Anestesia total endovenosa |
| SNC | Sistema nervioso central |
| S _p O ₂ | Saturación arterial de oxihemoglobina medida con pulsioximetría |
| VPH | Vasoconstricción pulmonar hipóxica |

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes intervenidos de cirugía torácica presentan un riesgo elevado de complicaciones pulmonares postoperatorias. La presencia del hábito tabáquico y de una enfermedad pulmonar crónica previa son factores aditivos al propio efecto de la cirugía sobre el tejido pulmonar.

La cirugía torácica favorece la aparición de dichas complicaciones principalmente debido a tres razones que tienen su origen en los periodos preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. En primer lugar, la incidencia de complicaciones respiratorias postoperatorias tras cualquier tipo de cirugía se correlaciona con el grado de disfunción pulmonar preoperatoria, y la mayor parte de los pacientes quirúrgicos torácicos llegan a quirófano con algún grado de alteración pulmonar.

La segunda razón es debido al propio efecto de la cirugía sobre el tejido pulmonar, la resección y traumatismo del pulmón intervenido y el edema o las atelectasias del pulmón declive o dependiente. La tercera razón es que la toracotomía es dolorosa, hecho que condiciona una alteración de la dinámica respiratoria favoreciendo la retención de secreciones, formación de atelectasias y neumonía.

Los datos señalados indican que los pacientes intervenidos de cirugía torácica presentan una susceptibilidad elevada frente a las complicaciones respiratorias y que las medidas profilácticas o terapéuticas pueden reducir la presencia de dichas complicaciones.

Se ha señalado que la atelectasia, que es la causa más importante de morbilidad postoperatoria, ocurre en un 100% de los pacientes que se someten a toracotomía para resección pulmonar. Sin embargo son escasamente evidenciables en la radiografía, donde aparece pérdida global del volumen pulmonar y mínimas condensaciones. La imagen funcional es la hipoxemia relativa y el aumento del trabajo de la respiración. Es más común en los lóbulos basales y puede ser secundaria

a una disminución del esfuerzo respiratorio normal debido a la inmovilidad por dolor, obesidad, acumulación intratorácica de líquidos o sangre, a una reexpansión incompleta del tejido pulmonar restante tras una ventilación selectiva y al taponamiento de moco.

Este patrón respiratorio produce el cierre y obstrucción de las vías respiratorias pequeñas con secreciones impactadas, que provoca finalmente la resorción del aire alveolar y colapso de las vías respiratorias terminales. Una tos deficiente y la eliminación limitada de las secreciones contribuyen al problema.

Por tratarse de pacientes con riesgo elevado de aparición de atelectasias, está indicada la fisioterapia respiratoria en todos los casos, de modo preventivo.

En la actualidad se acepta que los pacientes intervenidos de cirugía torácica bajo anestesia general y ventilación mecánica que recuperan precozmente la ventilación espontánea, presentan una disminución de la morbilidad postoperatoria comparado con los pacientes que permanecen bajo ventilación asistida más tiempo. Esto se debe básicamente a que un paciente vigil y bien analgesiado participa activamente en las maniobras de rehabilitación respiratoria, evitando la perpetuación de la formación de atelectasias y las consecuencias que se derivan. La eliminación de secreciones se puede llevar mediante un conjunto de maniobras que engloba la fisioterapia respiratoria, aspecto que se suma a la lista de factores que contribuyen a disminuir las complicaciones y la morbilidad en dicha especialidad quirúrgica¹⁻⁷.

En los pacientes intervenidos de una toracotomía, los objetivos primordiales de la fisioterapia respiratoria son la recuperación de los volúmenes pulmonares, de la función pulmonar global y la mejora del aclaramiento de las secreciones para prevenir las complicaciones respiratorias, principalmente la atelectasia y la infección.

Todos los autores recomiendan la fisioterapia respiratoria ya que ha demostrado que mejora la función pulmonar y reduce la incidencia de

complicaciones. No obstante, a pesar de los múltiples trabajos aparecidos, ningún protocolo determinado ha demostrado ser superior a otro.

Las medidas de fisioterapia respiratoria más recomendadas actualmente son: ejercicios respiratorios voluntarios, estímulo de la respiración profunda y de la tos, espirometría incentivada y presión continua en la vía aérea. Las técnicas de percusión como el *clapping* o el vibrador mecánico no han sido evaluadas, y a veces son de difícil aplicación sobre el tórax operado.

La eficacia de las técnicas depende de su correcta aplicación. De ahí que la elección de un método u otro depende más de la tolerancia y cooperación del paciente y de la experiencia del equipo asistencial. Finalmente cabe señalar que a pesar de la aplicación de dichas medidas, cerca del 25% de los pacientes desarrollan complicaciones respiratorias.

Los componentes críticos del cuidado postoperatorio de la cirugía de resección pulmonar, además de la terapéutica respiratoria es el control del dolor, que se considera un aspecto determinante en la recuperación y un factor de riesgo independiente en la morbilidad postoperatoria^{8,9}.

El tratamiento del dolor tras la toracotomía es imprescindible no sólo para el bienestar del enfermo sino también para minimizar las complicaciones, al permitirle respirar normal y profundamente y favorece una deambulación precoz.

Además de la importancia del manejo postoperatorio del dolor, el control intraoperatorio del dolor también parece que puede influir en el pronóstico de los pacientes. Tradicionalmente la cirugía torácica y en concreto la cirugía de resección del parénquima pulmonar abierta siempre ha sido considerada como una de las intervenciones más dolorosas.

La combinación de un deficiente control del dolor junto con la pérdida de parte importante del parénquima pulmonar se asocia a un aumento de las complicaciones postoperatorias.

Clásicamente, en el intraoperatorio se empleaban altas dosis de opiáceos para suprimir la respuesta al estímulo quirúrgico. El fentanilo, un opiáceo agonista liposoluble de acción corta y que proporciona una gran

cardioestabilidad a dosis altas ha sido empleado en cirugía cardiorácica y en pacientes de alto riesgo durante décadas por su estabilidad hemodinámica y potencia analgésica.

No obstante, la suma de factores de una cirugía a menudo larga junto con fármacos que se acumulaban daba como resultado una prolongación en la ventilación mecánica y un retraso en el despertar y por tanto en la aplicación de la fisioterapia respiratoria precoz como medida para la prevención de las complicaciones pulmonares ya comentadas.

Posteriormente con la aplicación de algún tipo de anestesia intraoperatoria del neuroeje como la analgesia epidural torácica en forma de anestesia combinada, juntamente con una mejoría en las técnicas quirúrgicas acompañadas de un acortamiento de dichos tiempos permitió observar un descenso en la morbilidad¹⁰⁻¹².

La *Societat Catalana d'Anestesiologia, Reanimació i Terapèutica del Dolor* (SCARTD) diseñó un estudio (ANESCAT) donde cuantificó la actividad anestésica en Cataluña durante el 2003¹³. La actividad anestésica en cirugía torácica representa un 0,7% del total de la actividad anestésica. El estudio concluye que el tipo de anestesia realizada con mayor frecuencia fue la anestesia general, con un 74,3%, seguida de la anestesia combinada (general más regional) en el 16,4%, la sedación en el 8% y la anestesia regional sólo en un 0,6% de los casos. El tipo de anestesia regional practicada fue en su mayoría el bloqueo epidural torácico, que se aplicó en el 93,1% de las intervenciones y en los casos restantes se aplicó un bloqueo periférico.

La estabilidad hemodinámica es otro fin a conseguir en este tipo de cirugía. Desde el inicio del uso de los relajantes musculares en 1942, la respuesta hemodinámica es un parámetro fundamental para la monitorización de la hipnosis y analgesia y numerosos estudios la utilizan como el factor determinante de la profundidad anestésica quirúrgica¹⁴⁻²².

La toracotomía se asocia a variaciones sustanciales en la intensidad del dolor durante la intervención que se traducen como cambios en la tensión

arterial o frecuencia cardíaca y que puede requerir ajustes frecuentes en la dosificación de la medicación. Algunas maniobras quirúrgicas concretas pueden provocar importantes cambios en el sistema cardiovascular pero que afortunadamente son predecibles y de corta duración si no surgen contratiempos. No obstante, a menudo requieren cambios rápidos en la dosificación de los fármacos anestésicos para minimizar dichos episodios.

A partir de la década de los noventa, con la aparición de nuevos fármacos potentes de acción ultracorta como el remifentanilo se abre un nuevo camino especialmente para las cirugías largas en las que además la extubación precoz es importante.

El remifentanilo presenta una farmacocinética única, con un inicio de acción rápido, una vida media sensible al contexto independiente de la duración de la perfusión y carece de efectos hemodinámicos importantes administrado a las dosis recomendadas. Es un opioide agonista que actúa sobre los receptores opiáceos μ y disminuye los niveles de catecolaminas ejerciendo un buen control de los eventos estresantes intraoperatorios y protege al organismo frente a la respuesta endocrino-metabólica generada por el estímulo doloroso, permitiendo una extubación temprana y una activa fisioterapia respiratoria postoperatoria. El conjunto de dichas acciones debería reflejarse en una disminución de la morbimortalidad perioperatoria. Es imprescindible tener en cuenta que la vida media tan corta del fármaco no deja analgesia residual y por tanto debe de iniciarse previamente otro tipo de analgesia antes del cese de la perfusión del remifentanilo.

Otro aspecto importante e intrínseco a la cirugía torácica es el efecto que ejercen los fármacos sobre la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH).

La VPH es el principal mecanismo de protección y autorregulación del pulmón frente a las situaciones de hipoxia alveolar, entre ellas la que tiene lugar con la ventilación selectiva.

La anestesia total endovenosa (TIVA) ofrece la ventaja teórica de producir menor inhibición de la VPH, sin que exista una clara evidencia clínica que demuestre su superioridad frente a los agentes inhalatorios.

El presente estudio se diseñó para comparar la eficacia del remifentanilo y el fentanilo sobre la estabilidad hemodinámica durante la cirugía y sobre la celeridad de la recuperación de la anestesia.

Si bien no podemos aseverar una relación directa entre la respuesta hemodinámica y la falta de analgesia quirúrgica, ya que la respuesta hemodinámica puede relacionarse también con otros factores como la hipnosis insuficiente, sí que podemos establecer una relación entre el estímulo nociceptivo y su consiguiente repercusión hemodinámica y el control de esta respuesta hemodinámica por los fármacos del estudio.

1.1 Remifentanilo y fentanilo

1.1.1 Farmacología de remifentanilo y fentanilo

Remifentanilo

El remifentanilo es el último opiáceo agonista de los receptores μ .

Se describió por primera vez en 1991 y en 1996 fue aprobado su uso por la *Food and Drug Administration*. Se desarrolló para cubrir la necesidad de un opioide de acción ultracorta, con un comienzo de acción breve y una recuperación rápida, con escasos efectos adversos.

Propiedades fisicoquímicas

El remifentanilo, el clorhidrato del éster metílico del ácido 3-(4-metoxycarbonil-4-[(1-oxipropil)-fenilamino]-1-piperidina) ácido propanoico, es un derivado piperidínico similar al resto de los fentanilos, con un peso molecular de 412,9 Daltons.

La estructura química del remifentanilo posee una unión metil-éster que le confiere una propiedad única y es la de su rápida metabolización (hidrólisis) por las esterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares, determinante de su metabolismo original.

El coeficiente de partición octanol/agua es de 17,9 a un PH de 7,4; que le confiere una baja liposolubilidad.

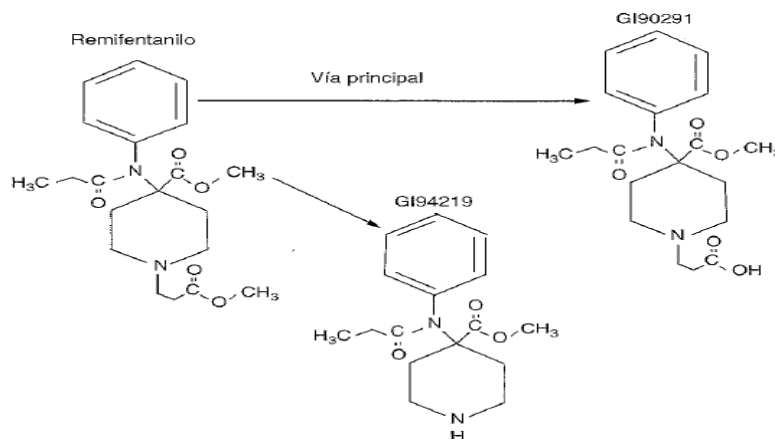
El remifentanilo se comercializa en forma de polvo cristalino blanco que se descompone a 205°C. La solubilidad de este polvo en agua es superior a 100 mg ml⁻¹. El pKa es 7,07 y el pH de la solución acuosa al 1% se acerca al 4,5. El remifentanilo en forma acuosa es estable durante 24 horas a temperatura ambiente.

La fijación del remifentanilo a las proteínas plasmáticas es del 70%, de la cual dos tercios se une a la α 1-glucoproteína ácida. Su índice de difusión hística es elevado.

Metabolismo

El remifentanilo es hidrolizado por colinesterasas no específicas presentes en el plasma y en gran cantidad de numerosos tejidos. Este metabolismo extrahepático no se modifica por la edad, ni por alteraciones de las funciones hepáticas ni renales. El metabolito principal del remifentanilo es el GI90291, posee una vida media de eliminación mayor, pero es 4600 veces menos potente que el compuesto inicial, por lo que no influye en los efectos farmacológicos del remifentanilo. Existe otro metabolito que se produce en menor cantidad (fig. 1).

Figura 1. Fórmula química del remifentanilo y sus metabolitos: el GI90291 (vía principal) y el GI94219 (vía accesoria)



Tomada del capítulo: Farmacología de los opiáceos y de los antagonistas de la morfina y la ficha adicional de dicho capítulo dedicada al Remifentanilo 36-371-A-10 de la Enciclopedia Medicoquirúrgica, Ed. Elsevier Masson^{23, 24}.

Propiedades farmacocinéticas

Su precoz inicio de acción está condicionado por una vida media en la biofase ($t_{1/2\text{ Ke0}}$) de 1,5 minutos, lo que proporciona una mínima latencia entre la administración del fármaco y el comienzo de sus efectos.

También destaca su elevada tasa de aclaramiento, que es debido a la metabolización tan rápida antes comentada. Así pues, tras la administración endovenosa, el descenso hemático del remifentanilo es muy rápido en comparación con el de otros morfinomiméticos y se realiza según la curva bi o triexponencial, con una distribución inicial cuya vida media se sitúa en alrededor de 1 minuto y en las concentraciones más tardías, una vida media terminal del orden de 30 minutos.

La hidrólisis del remifentanilo parece que no se afecta por ninguna de los inhibidores de las esterasas estudiadas hasta la fecha y que se utilizan en la práctica clínica.

Los parámetros farmacocinéticos del remifentanilo se caracterizan por tener un pequeño volumen de distribución y un aclaramiento total elevado. El volumen del compartimento central es bajo, de 5 a 7 litros en adultos, y representa la distribución inicial del medicamento en la sangre y los tejidos muy vascularizados, en particular el sistema nervioso central. El volumen aparente de distribución en equilibrio está comprendido entre 20 y 40 litros según los estudios.

La depuración total del remifentanilo es muy elevada, de $40\text{ ml kg}^{-1}\text{ min}^{-1}$, muy superior al de los otros morfinomiméticos conocidos; dicha tasa tan elevada implica que el cese de su acción proviene más de una destrucción rápida que de una redistribución. Dado que su acción ultracorta es consecuencia del metabolismo y no de la redistribución, es improbable que se acumule con dosis repetidas o infusión prolongada. Esta característica evita todo riesgo de aparición de un efecto rebote.

La farmacocinética del remifentanilo es lineal y los parámetros farmacocinéticos, depuración total y volumen de distribución, son independientes de las dosis administradas ya sean en bolo o en perfusión continua. La vida media terminal es un mal parámetro para evaluar la

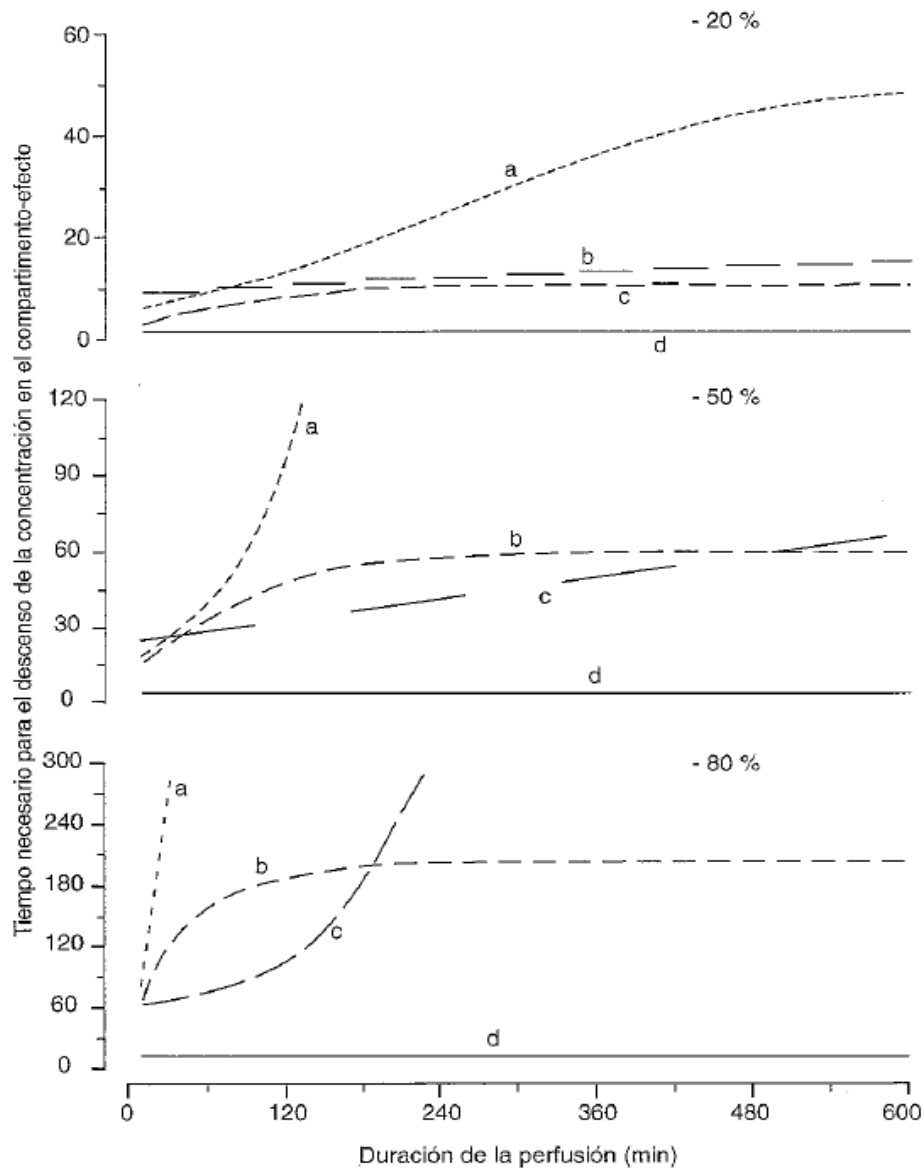
duración de la acción y el riesgo de acumulación de un medicamento que se distribuye en varios compartimentos. En cambio, el tiempo necesario para que la concentración en el lugar efecto (biofase) disminuya un 50% tras la interrupción de la perfusión, denominado vida media contextual (*context-sensitive half time*), es un parámetro más adecuado porque tiene en cuenta la duración de la perfusión. La vida media contextual del remifentanilo es corta, de 3 a 5 minutos, cualquiera que sea la duración de la perfusión. Lo mismo ocurre con el tiempo de descenso del 80% de la concentración plasmática tras su interrupción, que es de 10 minutos (fig. 2).

Esta propiedad es lo que proporciona una característica clínica única: la brevedad en el cese de la duración de sus efectos una vez que se suspende la infusión, con lo cual tenemos la ausencia de depresión respiratoria postoperatoria y desaparición precoz del efecto analgésico.

En todos los otros morfínicos, la vida media contextual aumenta con la duración de la perfusión, lo que refleja un efecto acumulativo y hace necesario interrumpir la perfusión varios minutos antes del último acto quirúrgico doloroso, hecho que no es necesario con el remifentanilo. Por otro lado, la rápida disminución del 80% de la concentración plasmática de remifentanilo muestra la ausencia de analgesia residual al despertar.

La farmacocinética del remifentanilo tampoco se modifica en caso de insuficiencia renal. Lo mismo ocurre en caso de insuficiencia hepática pero aumenta la sensibilidad. Esta característica metabólica hace que su farmacocinética sea más previsible que la de otros morfínicos.

Figura 2. Simulación de los tiempos de descenso del 20, 50 y 80% de las concentraciones a nivel del lugar de acción tras la interrupción de una perfusión continua de duración variable. a) Fentanilo, b) alfentanilo, c) sufentanilo y d) remifentanilo.

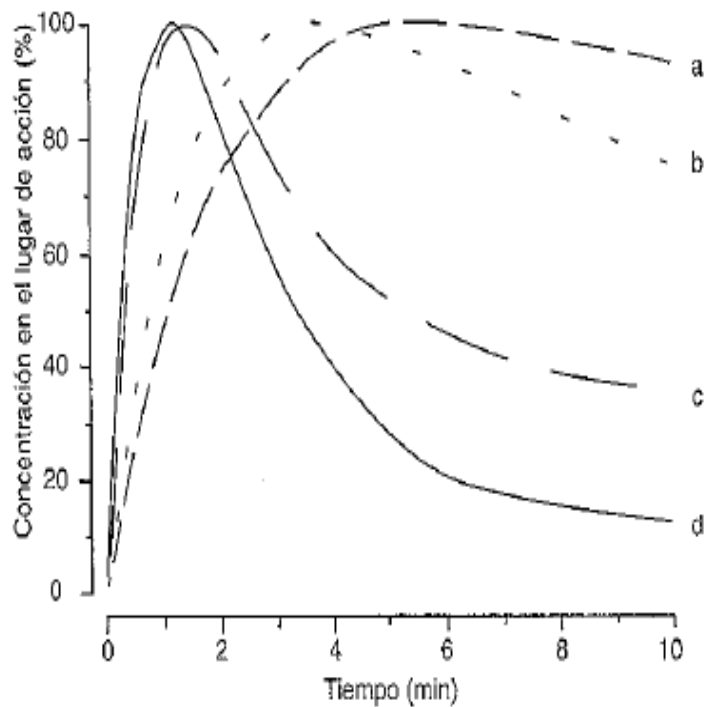


Tomada del capítulo: Farmacología de los opiáceos y de los antagonistas de la morfina y la ficha adicional de dicho capítulo dedicada al Remifentanilo 36-371-A-10 de la Enciclopedia Médicoquirúrgica, Ed. Elsevier Masson^{23, 24}.

La difusión del remifentanilo al sistema nervioso central es rápida. Tras un bolo endovenoso, el pico de concentración en el lugar de acción se alcanza en 1,5 minutos (fig. 3). Esta difusión rápida está en relación con el índice de difusión hística elevado que se explica en parte por un volumen pequeño del compartimento central.

Figura 3. Simulación de la evolución de las concentraciones a nivel del lugar de acción tras la administración de un bolo por vía intravenosa.

a) Sufentanilo, b) fentanilo, c) alfentanilo, d) remifentanilo.



Tomada del capítulo: Farmacología de los opiáceos y de los antagonistas de la morfina y la ficha adicional de dicho capítulo dedicada al Remifentanilo 36-371-A-10 de la Enciclopedia Medicoquirúrgica, Ed. Elsevier Masson^{23, 24}.

Con la edad se producen modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas:

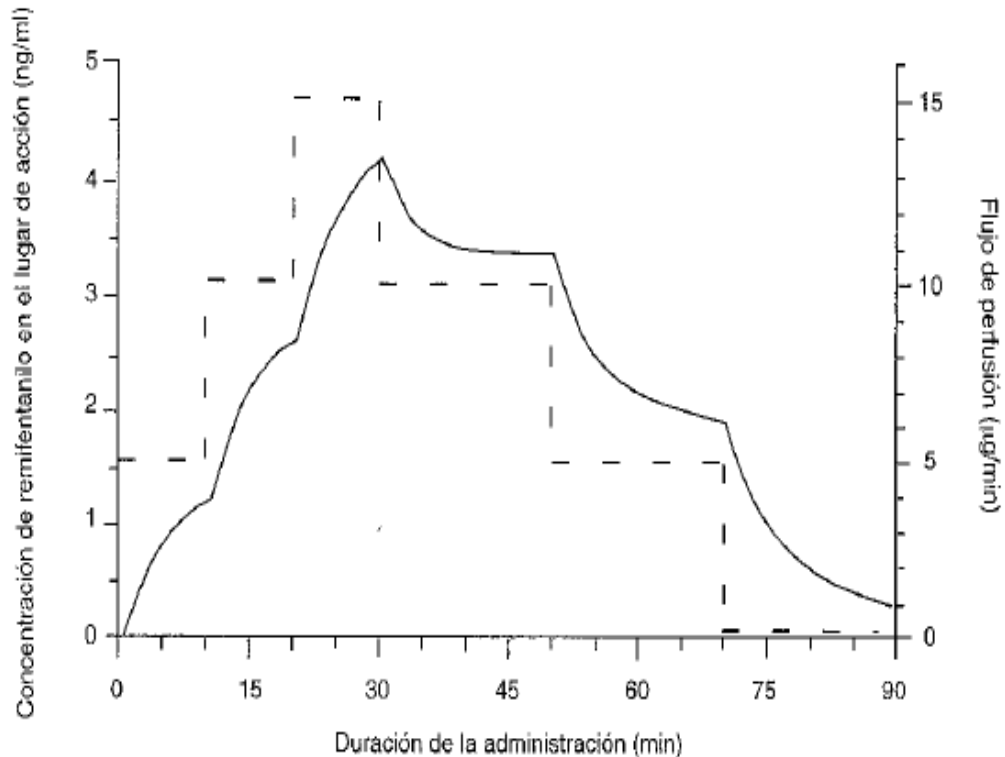
- ✓ El volumen del compartimento central (V_1) y la depuración a partir de este compartimento (Cl_1) disminuyen con la edad y se reducen respectivamente el 25 y 33% entre los 20 y 85 años.
- ✓ La constante de equilibrio en el lugar de acción aumenta con la edad y se alcanza el pico de concentración entre 2 y 3 minutos a los 80 años frente a los 1-2 minutos a los 20 años.
- ✓ Aumento de la sensibilidad del fármaco, con una disminución del 50% de la concentración eficaz entre 20 y 80 años.

Las consecuencias son una disminución de las dosis necesarias con la edad. En comparación con un individuo de 20 años, se debe disminuir la dosis de carga en un 50% y en un 66% la dosis de mantenimiento a los 80 años.

Los parámetros farmacocinéticos no varían con el peso total del enfermo pero en la obesidad disminuye el aclaramiento y podría dar lugar a concentraciones excesivas, por lo que se recomienda calcular la dosis en función del peso ideal o masa magra.

El remifentanilo se caracteriza por tener una farmacocinética muy rápida tanto en lo que se refiere a la instauración como a la desaparición del efecto, con una diferencia mínima entre las concentraciones hemáticas y las concentraciones en el lugar de acción (fig. 4).

Figura 4. Evolución de las concentraciones de remifentanilo en el lugar de acción (trazos continuos) en función de los flujos de perfusión (punteados).



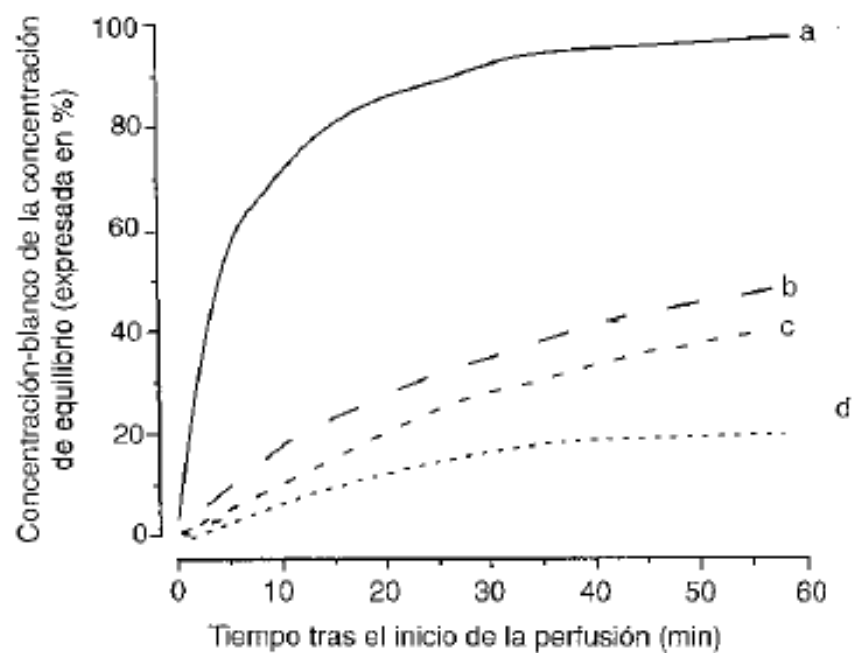
Tomada del capítulo: Farmacología de los opiáceos y de los antagonistas de la morfina y la ficha adicional de dicho capítulo dedicada al Remifentanilo 36-371-A-10 de la Enciclopedia Medicoquirúrgica, Ed. Elsevier Masson^{23, 24}.

En el caso de administrarlo en perfusión continua, se alcanza un estado de equilibrio de forma muy rápida. La figura 5 representa las concentraciones blanco expresadas en porcentaje de estado de equilibrio con cuatro morfínicos distintos durante una perfusión de flujo constante. La concentración blanco de remifentanilo alcanza el 50 y 80% del estado de equilibrio, en 4 y 10 minutos respectivamente, mientras que para los otros morfínicos, en los mismos tiempos, las concentraciones blanco están al 15% y a menos del 30% del estado de equilibrio. Ello explica que la cinética del remifentanilo que combina una rápida difusión y un aclaramiento elevado, permita una adaptación peroperatoria rápida de las

concentraciones blanco tras modificaciones de la velocidad de perfusión. Por las mismas razones se reducen las dosis de carga así como los períodos de interrupción de la perfusión para alcanzar la concentración deseada.

El remifentanilo atraviesa la barrera placentaria; la relación fetomaterna es de $0,88 \pm 0,78$. Sin embargo en el feto se metaboliza rápidamente.

Figura 5. Evolución de la concentración blanco expresada en porcentaje de la concentración de equilibrio de fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo administrados en perfusión continua. a) Remifentanilo, b) alfentanilo, c) sufentanilo, d) fentanilo.



Tomada del capítulo: Farmacología de los opiáceos y de los antagonistas de la morfina y la ficha adicional de dicho capítulo dedicada al Remifentanilo 36-371-A-10 de la Enciclopedia Medicoquirúrgica, Ed. Elsevier Masson^{23, 24}.

Propiedades farmacodinámicas

En dosis equipotentes los efectos farmacodinámicos del remifentanilo son idénticos a los de los otros morfínomiméticos. Es un potente agonista de los receptores μ que posee efectos analgésicos, respiratorios, digestivos y hemodinámicos. Como el fentanilo y los otros derivados no produce liberación de histamina, incluso a dosis altas.

Actividad sobre los receptores morfínicos

La reversibilidad completa del efecto por la naloxona confirma la actividad farmacológica morfínica μ .

Analgesia

Posee un efecto analgésico potente, similar a la potencia analgésica del fentanilo y es dependiente de la dosis. La máxima acción de un bolo de $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ se alcanza en 1-2 minutos y el efecto dura de 10 a 15 minutos. Las concentraciones hemáticas eficaces varían entre 1,5 y 27 ng ml^{-1} , según la intensidad del estímulo doloroso y la concentración de 4 ng ml^{-1} se alcanza en 30 minutos para una velocidad de perfusión de $0,17 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$.

El remifentanilo disminuye de forma idéntica a los otros morfínicos la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos halogenados, con un efecto tope para las concentraciones plasmáticas a partir de 32 ng ml^{-1} .

Otros efectos sobre el sistema nervioso central

No tiene efecto hipnótico y no da lugar a amnesia a las dosis que se utilizan en la clínica; es por lo tanto indispensable asociarlo a hipnóticos durante una anestesia como ocurre con los otros morfínicos. Modifica poco los potenciales provocados auditivos y somestésicos y no tiene acción sobre el índice bispectral en las concentraciones habituales, mientras que vuelve más lento el trazado del electroencefalograma en concentraciones más altas. En condiciones de normocapnia y de

mantenimiento de la presión de perfusión cerebral, el remifentanilo no aumenta el débito sanguíneo cerebral ni la presión intracraneal.

Efectos respiratorios

La depresión respiratoria inducida por remifentanilo es dosis dependiente y aparece con dosificaciones superiores a 0,05 y 0,1 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, induciendo además de la depresión respiratoria, sedación significativa y apnea en gran parte de los pacientes. La duración de la depresión respiratoria es tan corta como la de la analgesia.

Para una misma cirugía el hecho de doblar la dosis de remifentanilo no prolonga el tiempo de despertar ni la extubación. Por otra parte tampoco se han descrito apneas secundarias cualquiera que sea la dosis y duración de la perfusión. Además los efectos respiratorios del remifentanilo pueden ser antagonizados por la naloxona.

Efectos cardiovasculares

Los efectos hemodinámicos son idénticos a los del fentanilo y sus derivados: bradicardia de origen vagal, asociada con una reducción del 15 al 20% de la presión arterial. Puede presentarse hipotensión, especialmente si el paciente está hipovolémico o se administran altas dosis de remifentanilo junto con anestésicos generales, especialmente en pacientes mayores de 70 años y/o en pacientes con patología cardiovascular. Carece de efectos hemodinámicos importantes administrado a dosis menores de 2 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, lo convierte en un fármaco muy versátil para el control hemodinámico durante el estrés quirúrgico²⁵⁻²⁷.

Náuseas y vómitos

Al igual que los otros agonistas- μ , el remifentanilo puede ocasionar náuseas y vómitos. Pueden presentarse de forma más precoz y ser de más corta duración.

Rigidez muscular

La rigidez del músculo esquelético, es un efecto conocido de todos los agonistas de los receptores μ . En un paciente no curarizado es indispensable administrar el remifentanilo lentamente y de forma fraccionada para evitar la rigidez.

Utilización clínica

El remifentanilo se utiliza principalmente en el peroperatorio y en el postoperatorio o en unidades de pacientes críticos en forma de sedación. La farmacocinética del remifentanilo permite aumentar el componente morfínico peroperatorio sin retraso de la extubación y sin riesgo de apnea secundaria.

La velocidad de perfusión media varía en función del tipo de cirugía y oscila entre 0,05 y 0,5 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. Estos flujos corresponden a concentraciones respectivas en el lugar de acción de 1 y 12 ng ml^{-1} ²³. En la práctica clínica es necesario y aconsejable individualizar las dosis y actualmente se trabaja con dosis inferiores (perfusión de 0,1 a 0,2 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) y un intervalo de concentraciones plasmáticas aproximadas de 0,5 a 5 ng ml^{-1} . Dosis demasiado elevadas para el mensaje nociceptivo que se quiere controlar pueden acompañarse de hipotensión y de bradicardia. Ello demuestra la importancia de adaptar el ritmo de la perfusión de remifentanilo al nivel de los estímulos preoperatorios.

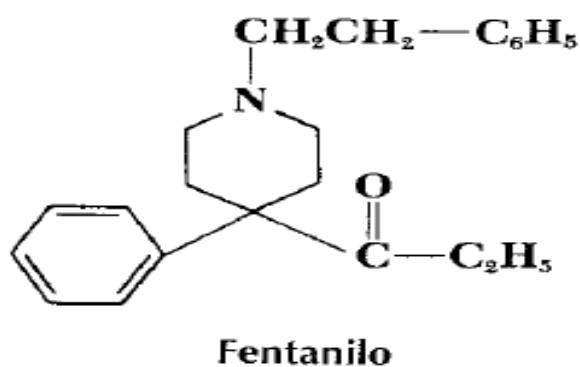
En caso de mantenimiento de una ventilación espontánea las dosis son más bajas.

Ante la interrupción del remifentanilo se ha de anticipar e intensificar el tratamiento analgésico debido a su corta duración y por tanto a la ausencia de efecto analgésico residual.

Fentanilo

El fentanilo es un agonista liposoluble de los receptores opioides μ , de la familia de las fenilpiperidinas (fig. 6).

Figura 6. Fórmula química del fentanilo



Tomada del capítulo: Farmacología de los opiáceos y de los antagonistas de la morfina y la ficha adicional de dicho capítulo dedicada al Remifentanilo 36-371-A-10 de la Enciclopedia Medicoquirúrgica, Ed. Elsevier Masson^{23, 24}.

Propiedades fisicoquímicas

Es una sustancia muy liposoluble. Su pKa y peso molecular son muy parecidos a los de la morfina. El índice fetomaterno es de 0,7. El fentanilo y sus derivados se fijan en un 90% a proteínas transportadoras, principalmente a la α 1-glucoproteínas ácida.

Metabolismo

El fentanilo se metaboliza en el hígado por el sistema de las monooxigenasas. Las reacciones de N-desalquilación oxidativa y la hidrólisis dan lugar a la formación de diversos metabolitos inactivos: norfentanilo, despropionilfentanilo, despropionilnorfentanilo y ácido fenilacético.

Farmacocinética plasmática

Tras su administración por vía endovenosa, alcanza el efecto pico a los 3,5 minutos, pero la concentración plasmática del fentanilo cae con rapidez siguiendo una curva bi o tricompartmental. Las dos primeras fases son sumamente cortas y corresponden a la difusión del fármaco en la sangre y los tejidos muy vascularizados. La vida media final que corresponde a la fase de eliminación, es más larga, aproximadamente de 3,7 horas.

Existe así un contraste entre la duración de acción del fármaco y su muy lenta eliminación. Por su alta liposolubilidad atraviesa muy rápidamente la barrera hematoencefálica en los dos sentidos lo que se traduce en una acción corta a dosis bajas. Por otro lado como la captación del fármaco por los otros tejidos, sobre todo los músculos y el pulmón, es también rápida, la eliminación final del fentanilo es mucho más larga, aunque su aclaramiento plasmático sea elevado.

La administración de dosis altas y repetidas da lugar a una acumulación del fármaco y prolonga su acción que depende en este caso de la eliminación y no de la distribución.

Se puede observar un segundo pico plasmático simultáneo con una depresión respiratoria secundaria, independientemente de la dosis administrada.

Factores de variación de la cinética

Equilibrio ácido-base

Las alteraciones del pH producidas por una hipocapnia o una hipercapnia interfieren en la distribución del fentanilo. Sin embargo son menos importantes que en otros morfínomiméticos porque su pKa es más bajo.

Edad

En el paciente mayor, la vida media de eliminación es más larga que en el paciente joven. Esto se debe a una disminución del aclaramiento sanguíneo, con una mayor eliminación terminal sin modificación de las

fases iniciales de la distribución. En el niño el volumen de distribución es superior y el aclaramiento más elevado que en la persona mayor.

Alteración de la función hepática y renal

En el paciente con cirrosis o insuficiencia renal la farmacocinética del fentanilo no se modifica. La duración de acción tampoco se prolonga en estas circunstancias.

Farmacodinámica

El fentanilo es un potente analgésico central aproximadamente de 50 a 100 veces superior que la morfina. Por vía endovenosa el efecto analgésico empieza a los 30 segundos llegando a ser máximo al tercer minuto y persistiendo unos 20 ó 30 minutos, al menos en el caso de una dosis baja y única.

Los efectos cardiovasculares son moderados incluso a dosis altas y no libera histamina. Ni siquiera a dosis altas, el fentanilo modifica la estabilidad de la presión arterial. No provoca hipotensión en la inducción lo que ha permitido utilizarlo en lugar de la morfina a altas dosis en cirugía cardíaca. Esta propiedad se explica por la ausencia de liberación de histamina independientemente de la dosis de fentanilo.

La rigidez muscular es frecuente durante la utilización de altas dosis de fentanilo y tiene relación con la potencia de acción del fármaco.

Se han descrito casos de depresión respiratoria secundaria hasta 4 horas después de la administración de una dosis habitual²⁴. Esto puede ocurrir incluso con la administración de dosis bajas. A veces ocurre simultáneamente con un segundo pico plasmático.

Se asocia a náuseas, vómitos y también a un aumento del tono bronquiolar y de la presión de las vías biliares.

En la tabla 1 se muestran las diferencias en los tiempos de despertar en función de la duración de la perfusión. Por la concentración óptima de propofol se entiende la concentración plasmática que asegura una

profundidad anestésica adecuada y el despertar más rápido después de suspender la infusión.

Tabla 1. Relación de la concentración óptima de propofol CE50-95 para la combinación de propofol con fentanilo y remifentanilo (50-95% de probabilidad de no tener respuesta ante un estímulo quirúrgico) y los tiempos de despertar tras una infusión (TCI) de 15, 60, 300 y 600 minutos.

| Infusión (min) | | Propofol/ Fentanilo ($\mu\text{g/ml/ng/ml}$) | Propofol/ Remifentanilo ($\mu\text{g/ml/ng/ml}$) |
|----------------|----------------------------------|--|--|
| 15 | C. Óptima | 3.46/1.45 | 2.57/4.70 |
| | C. Despertar | 1.70/0.93 | 1.83/1.93 |
| | Tiempo de despertar (min) | 9.0 | 5.1 |
| 60 | C. Optima | 3.42/1.26 | 2.51/4.78 |
| | C. Despertar | 1.70/0.93 | 1.83/1.93 |
| | Tiempo de despertar (min) | 12.4 | 6.1 |
| 300 | C. Optima | 3.72/1.11 | 2.51/4.78 |
| | C. Despertar | 1.68/0.94 | 1.86/1.88 |
| | Tiempo de despertar (min) | 19.6 | 6.7 |
| 600 | C. Optima | 3.76/1.09 | 2.51/4.78 |
| | C. Despertar | 1.68/0.94 | 1.88/1.84 |
| | Tiempo de despertar (min) | 24.6 | 7.0 |

Los tiempos de despertar se contabilizan desde el fin de la perfusión hasta el despertar del 50% de los pacientes.

Tabla extraída del artículo de la revista *Anesthesiology*²⁸, en diciembre de 1997 que lleva por título: "Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC sub 50-EC sub 95-EC Propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and rapid return of consciousness".

1.1.2 Estudios comparativos entre remifentanilo y fentanilo

Los estudios comparativos entre remifentanilo y fentanilo se han realizado principalmente en cirugía cardíaca y en menor medida en neurocirugía; las variables principales objeto de estudio han sido la estabilidad hemodinámica, los tiempos de extubación y la incidencia de efectos adversos.

Balakrishnan realizó un estudio comparativo en neurocirugía con isoflurane y óxido nitroso como mantenimiento y no observó diferencias en cuanto a la estabilidad hemodinámica y los efectos adversos entre los dos grupos de opioides, pero en cambio el grupo remifentanilo presentó un tiempo de extubación más corto y una mejor capacidad de respuesta a las pruebas de orientación²⁹.

Asimismo el nivel de satisfacción del anestesiólogo con el procedimiento también fue superior para el remifentanilo.

Guy en el año 1997 hizo un estudio parecido en cirugía craneal, y objetivó que tanto remifentanilo como fentanilo presentaban una hemodinámica similar en la inducción anestésica, pero el grupo fentanilo presentaba una mayor respuesta hipertensiva a la intubación orotraqueal³⁰. Tampoco encontraron diferencias en los tiempos de despertar y de extubación y en el postoperatorio los requerimientos analgésicos fueron los mismos aunque los pacientes tratados con remifentanilo los precisaron antes.

El estudio multicéntrico realizado por Möllhoff *et al* en cirugía de revascularización coronaria, difiere de los resultados previamente expuestos y ellos encontraron un mayor tiempo de ventilación mecánica en el grupo remifentanilo que en el fentanilo, así como una mayor incidencia de efectos adversos³¹. Con respecto a la hemodinámica, el grupo remifentanilo presentó un mejor control de los eventos estresantes excepto en la intubación en que la repuesta hipertensiva fue superior en el grupo remifentanilo.

Por su parte Cheng DCH también estudió el efecto de los opioides potentes tales como el remifentanilo, fentanilo y sufentanilo en cirugía cardíaca y las respuestas que halló fueron tiempos de extubación y de respuesta al minimal test similares³². Tampoco encontró diferencias significativas entre los grupos en la intensidad de dolor postoperatorio durante las primeras 72 horas.

Engoren no evidenció diferencias en cuanto a los tiempos de despertar, analgesia postoperatoria y la estabilidad hemodinámica en cirugía cardíaca entre remifentanilo y fentanilo a pesar de que el grupo remifentanilo precisó mayor número de aminas vasoactivas o vasoconstrictores³³.

Todavía en cirugía cardíaca, Myles *et al* en un estudio aleatorizado con 77 pacientes, no encontró diferencias significativas en los tiempos de extubación entre remifentanilo y fentanilo a dosis bajas, en cambio el grupo fentanilo a dosis medias presentó tiempos más largos³⁴. Hubo una mayor tendencia a la hipotensión y más necesidad de fármacos vasoactivos con el remifentanilo y en cambio menos episodios hipertensivos.

Otro estudio multicéntrico realizado en cirugía de revascularización coronaria con anestesia balanceada no observó diferencias en los tiempos de despertar entre remifentanilo y fentanilo, observó menos cambios en la titulación de la medicación y más bradicardia con remifentanilo y una mayor respuesta hipertensiva a la incisión con el fentanilo³⁵.

Los resultados obtenidos por A. del Gaudio en craniotomías también mostraron un despertar más rápido con remifentanilo, una respuesta más precoz a las preguntas de orientación y un mayor descenso de la TAM en todo el procedimiento, excepto en la inducción y en la educación³⁶.

Otros trabajos como el de Knapik *et al* compararon únicamente la hemodinamia en distintos momentos de la cirugía y encontraron valores significativamente más bajos de la tensión arterial media (TAM) y frecuencia cardíaca con el remifentanilo comparado con el fentanilo en perfusión continua³⁷.

En los diferentes trabajos revisados los autores coinciden en un tiempo de despertar más rápido con remifentanilo o similar entre remifentanilo y fentanilo, con una única excepción que es el trabajo de Möllhoff³¹.

Las variables hemodinámicas están más sujetas a variaciones según el diseño de los ensayos clínicos o estudios y los resultados también son poco uniformes. De forma genérica parece que con remifentanilo hay una mayor predisposición a la hipotensión y una mayor incidencia de efectos adversos, sin embargo las diferencias en los trabajos revisados son escasas y muestran como los 2 fármacos son seguros y ejercen un buen control de los eventos estresantes intraoperatorios.

1.2 Anestesia total endovenosa en cirugía torácica

La cirugía torácica con ventilación unipulmonar exige la atelectasia completa del pulmón que está siendo intervenido. No obstante dicho pulmón (en decúbito lateral) continúa recibiendo un 40% del flujo sanguíneo y tiene lugar un importante cortocircuito o *shunt* intrapulmonar de sangre arterial pulmonar desoxigenada que disminuye en un 40-50% la presión parcial de oxígeno (P_aO_2) en sangre arterial.

La circulación pulmonar responde frente a este fenómeno hipóxico con un incremento de la presión en la arteria pulmonar y de las resistencias vasculares pulmonares del pulmón no ventilado, derivando flujo sanguíneo de áreas hipóxicas del pulmón a áreas sanas. Es el mecanismo de compensación conocido como la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH). Dicho reflejo constrictor es el principal mecanismo de protección y autorregulación del pulmón frente a la hipoxia alveolar y mejora el equilibrio entre la ventilación y perfusión, resultando en un menor grado de hipoxia del que se esperaría encontrar si dicho suceso no ocurriera^{38, 39}.

Tradicionalmente la anestesia inhalatoria se ha asociado (al menos en experimentación animal) con una acción directa inhibitoria de la VPH.

La anestesia total endovenosa (TIVA) se puede definir como la administración de agentes endovenosos para producir un estado de inconsciencia, analgesia, protección neurovegetativa y bloqueo neuromuscular adecuado para una intervención quirúrgica.

Es una técnica que además de conferir al paciente beneficios como una inducción suave, despertar agradable y baja incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, en cirugía torácica aporta la ventaja añadida de no alterar la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH).

Por este motivo la investigación en cirugía pulmonar y oxigenación, centró el foco de interés en demostrar si la TIVA podía ofrecer una mejor oxigenación y un mayor descenso del shunt que la anestesia inhalatoria.

Los trabajos recientemente publicados que han evaluado si la TIVA ofrecía alguna ventaja fisiológica sobre la anestesia inhalatoria en cirugía torácica no han sido concluyentes.

No obstante, en determinados procedimientos torácicos en que la administración de anestésicos inhalatorios es insegura, irregular y no puede realizarse en las condiciones ideales, estaría indicado y justificado el régimen de TIVA. Entre estos procedimientos se encuentran la cirugía del árbol traqueobronquial, la cirugía de reducción del volumen pulmonar y el trasplante pulmonar⁴⁰.

Por el mismo motivo, la TIVA también es más segura y práctica en las intervenciones torácicas realizadas en áreas alejadas de quirófano o en áreas habilitadas temporalmente como quirófanos de campaña en campos militares, catástrofes, etc.

Muchos trabajos han obtenido resultados satisfactorios para la TIVA.

Entre estos destacan el de Abe *et al*⁴¹ que estudiaron a pacientes que inicialmente recibían sevoflurano o isoflurano seguido de una TIVA. La P_aO_2 aumentó significativamente y la fracción de *shunt* disminuyó tras el inicio de la TIVA. En otro estudio para cirugía de resección pulmonar, la P_aO_2 era más elevada en pacientes con TIVA para cirugía de resección pulmonar comparado con los que recibieron anestésicos volátiles⁴².

Recientemente, Özcan y colaboradores estudiaron la oxigenación y el shunt en 100 pacientes sometidos a una de cuatro opciones anestésicas: TIVA con o sin anestesia epidural torácica (AET) e isoflurano con o sin AET. La oxigenación fue significativamente superior y el *shunt* inferior en los dos grupos de TIVA; la adición de la AET en la experimentación no tuvo ningún efecto⁴³.

En cambio un número más escaso de estudios, no han podido evidenciar las ventajas de una técnica sobre la otra. Beck *et al*, realizó un trabajo con

40 pacientes que recibían aleatoriamente o bien propofol o isoflurano en cirugía torácica con ventilación selectiva y no encontraron diferencias en la fracción de *shunt*⁴⁴. Las variables hemodinámicas que pueden influir en la VPH (índice cardíaco, saturación venosa mixta de oxígeno, presión parcial arterial de dióxido de carbono) fueron similares en ambos grupos.

Pruszokowski por su parte, también comparó la oxigenación en pacientes intervenidos de resección pulmonar lobar⁴⁵. Todos los pacientes fueron analgesiados por vía epidural y recibieron propofol o isoflurane a las dosis adecuadas para mantener un índice bispectral (BIS) entre 40-60. Los autores no encontraron diferencias en los niveles de P_aO_2 .

Ellos propusieron que una dosificación ajustada de los fármacos en función del BIS o profundidad anestésica podría evitar los efectos negativos que ejercen los anestésicos inhalatorios en la hemodinamia y que ello influiría sobre el *shunt*.

Y por último, Von Dossow *et al* escogieron a 50 pacientes programados para cirugía torácica y los dividieron en 2 grupos en función del hipnótico recibido: isoflurano con AET o TIVA (propofol) y midieron el *shunt*, la P_aO_2 , y el gasto cardíaco⁴⁶.

En el paso de ventilación bipulmonar a unipulmonar, el descenso en la oxigenación fue inferior en el grupo isoflurane, mientras que el *shunt* no varió de un grupo a otro. El gasto cardíaco fue superior con la TIVA lo cual podría haber contribuido en la mejor P_aO_2 .

Parece que además del efecto relajante de los halogenados sobre el músculo liso bronquial, la dosis es un factor influyente y podría explicar parte de la disparidad de resultados en los trabajos.

Nicola defiende que la inhibición de la VPH tiene lugar *in vitro* pero que *in vivo*, su administración a 1 CAM o menos no inhibe la VPH en grado suficiente para causar una reducción significativa de la p_aO_2 durante la ventilación unipulmonar⁴⁷.

Probablemente, además del efecto inhibitor de los anestésicos inhalatorios sobre la VPH, otros factores como la manipulación quirúrgica, el gasto cardíaco, la saturación venosa mixta de oxígeno y la presión

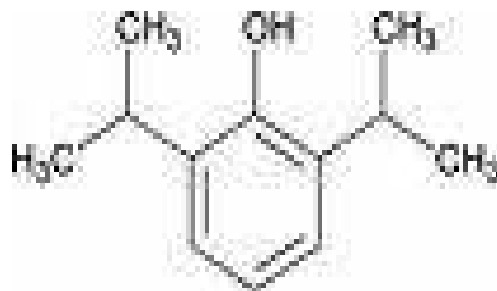
positiva al final de la espiración ejerzan una influencia mayor sobre el *shunt* que el efecto de los agentes inhalatorios sobre la VPH.

Serán necesarios más estudios que concreten el grado de significación clínica de los anestésicos inhalatorios en la VPH en cirugía torácica.

El propofol y el remifentanilo son los fármacos ideales para utilizar en el régimen de la TIVA.

Los experimentos realizados con dichos fármacos, *in vitro* e *in vivo*, a las concentraciones plasmáticas necesarias para producir una adecuada anestesia y analgesia, han demostrado que la respuesta vasoconstrictora pulmonar en respuesta a la hipoxia está conservada^{48, 49}.

1.2.1 Farmacología del propofol



Propiedades físicas

Es un alquilfenol (2-6-diisopropilfenol) que tiene propiedades anestésicas. Es estable a temperatura ambiente e insensible a la luz pero es insoluble en agua, debido a esto se comercializa en una emulsión lipídica con lecitina de huevo al 1%.

Es el hipnótico con una vida media más corta, tanto en bolo como en perfusión y por lo tanto será adecuado tanto para la inducción como el mantenimiento.

Farmacocinética

Su comportamiento se describe según un modelo tricompartmental: rápida distribución inicial desde la sangre a tejidos altamente perfundidos con una vida media ($t_{1/2\alpha}$) de 1,8 a 4,1 minutos, redistribución y aclaramiento metabólico ($t_{1/2\beta}$) de 21 a 69 minutos y un lento retorno de los tejidos poco perfundidos hacia la sangre ($t_{1/2\gamma}$) de 184 a 834 minutos. Esta vida de eliminación tan larga indica la existencia de un compartimento con mala perfusión a partir del cual el propofol se difunde lentamente de regreso al compartimento central.

Presenta una cinética lineal, ofreciendo concentraciones sanguíneas predecibles por las tasas de infusión utilizadas. Exhibe una gran unión a proteínas (97-99%), con un alto volumen aparente de distribución en equilibrio.

El índice de depuración del propofol ($1,5$ a $2,2$ l/min^{-1}) excede el flujo sanguíneo hepático, lo que sugiere que alguna vía de eliminación extrahepática, probablemente pulmonar, también contribuye a su eliminación. La metabolización es rápida y extensa y tiene lugar mediante reacciones de glucoronconjugación, excretándose sólo un 0,3% del fármaco sin metabolizar.

Los ancianos tienen una tasa de aclaramiento y un volumen de distribución central menores, por lo que para su sedación se recomiendan dosis más bajas, pese a que las características farmacocinéticas no cambian en ellos.

La eliminación de propofol y su farmacodinamia no presentan cambios en pacientes con enfermedad renal o hepática.

La vida media sensible al contexto si la duración de la perfusión ha sido corta es de 5 a 10 minutos, en cambio si la duración de la perfusión es de 3 horas, el tiempo medio de vida sensible al contexto será de 25 minutos y de 50 minutos tras perfusiones más prolongadas.

La dosis usual requerida para obtener la pérdida de consciencia es de 1-2,5 mg kg^{-1} y los niveles sanguíneos de 2 a 8 $\mu\text{g ml}^{-1}$ transcurridos dos minutos, según la medicación adjunta, edad y estado físico del paciente. Para el mantenimiento se necesita una concentración plasmática de 4-8 μg

ml^{-1} en función del tipo y dosis del opiáceo administrado y del estímulo quirúrgico. La concentración plasmática al despertar es de $1,2 \mu\text{g ml}^{-1}$.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Se fija a un receptor diferente del GABA y produce una depresión global del sistema nervioso. La inducción de la anestesia con propofol es suave, rápida y con mínima excitación. Reduce el flujo sanguíneo cerebral e incrementa las resistencias vasculares cerebrales, disminuyendo los requerimientos metabólicos cerebrales así como la presión intracraneal.

Se han descrito movimientos excitatorios motores, especialmente en niños. Tiene efectos antieméticos, quizás debido a un mecanismo central que reduce la incidencia de vómitos postoperatorios, incluso se ha observado dicho efecto a dosis subhipnóticas.

Efectos sobre el sistema cardiovascular

El propofol disminuye la presión arterial, el gasto cardiaco y las resistencias vasculares sistémicas proporcionalmente a la concentración plasmática. Es un vasodilatador arterial e inotrópico negativo.

Disminuye el flujo coronario y el consumo de oxígeno del miocardio.

Efectos sobre el sistema respiratorio

El propofol produce apnea dependiente de la dosis y una ligera broncodilatación. Aún cuando se utiliza para una sedación consciente, el propofol inhibe el esfuerzo ventilatorio hipóxico y deprime la respuesta normal a la hipercapnia.

Una perfusión de mantenimiento de propofol ($100 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) produce una disminución del volumen corriente y un aumento de la frecuencia respiratoria; el cambio de la ventilación minuto es imperceptible. Al duplicar la velocidad de perfusión, se produce una disminución adicional del volumen corriente pero la frecuencia respiratoria no se modifica. La

respuesta ventilatoria a la $p_a\text{CO}_2$ también se encuentra disminuida durante la perfusión de propofol.

La depresión de los reflejos de las vías respiratorias es útil para la colocación de dispositivos supraglóticos en ausencia de relajantes musculares.

Otros efectos

Puede causar dolor o disconfort significativo en el lugar de la inyección, esto se evita mezclando la emulsión con lidocaína. Es poco liberador de histamina pero se han descrito reacciones anafilactoides, debido al disolvente lipídico los pacientes alérgicos al huevo también lo son al propofol.

Interacción del propofol con otros fármacos anestésicos

La administración simultánea de diferentes agentes terapéuticos posee un potencial de interacción entre ellos que podría traducirse en cambios de intensidad del efecto farmacológico deseado. La interacción puede incrementar o disminuir uno o los dos efectos farmacológicos, definiendo la interacción como aditiva, antagónica o sinérgica. Es aditiva cuando el efecto conseguido tras la administración de ambos es igual a la suma de los efectos que se conseguiría por separado. Cuando el efecto conseguido es menor que el logrado si se administraran las mismas dosis de ambos fármacos por separado, se trata de un caso de antagonismo. Cuando se administran dos fármacos y el efecto alcanzado es significativamente superior al que se conseguiría con la suma de cada uno de ellos la interacción se define como sinergia.

Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los opioides, y propofol han sido ampliamente descritas.

La CE (concentración plasmática efectiva) de propofol como fármaco único para perder la consciencia es $3,4 \mu\text{g ml}^{-1}$ y para inhibir el estímulo quirúrgico de 10 a $15 \mu\text{g ml}^{-1}$. Al administrarlo juntamente con opioides, se disminuyen los requerimientos de propofol y disminuye la concentración

asociada a la recuperación de la consciencia, pero debe tenerse en cuenta que el propofol en concentraciones menores a $0,8-1,2 \mu\text{g ml}^{-1}$ no asegura una adecuada hipnosis y sería el suelo de la ventana terapéutica del propofol.

Vuyk en el año 1997 ya describió la concentración óptima de propofol para asegurar una adecuada anestesia con el menor tiempo de despertar posible. Asociado a fentanilo era de $3,5 \mu\text{g ml}^{-1}$ mientras que con remifentanilo era de $2,5$ a $3 \mu\text{g ml}^{-1}$. Demostró también que la concentración plasmática 50 (concentración plasmática que produce el 50% de su máxima respuesta) de los hipnóticos disminuía si se asociaba a mórnicos y que era distinta según la farmacocinética de los opiáceos^{28, 50, 51}.

Posteriormente muchos autores han demostrado que la asociación con opiáceos disminuye los requerimientos de propofol, pero todavía existe controversia en la forma de influencia de los mismos en las dosis de propofol, la concentración y el índice biespectral.

Jee y Hong entre otros, corroboraron esta impresión realizando un trabajo en el que evaluaban dosis crecientes de remifentanilo con los requerimientos de propofol para conseguir la pérdida de conciencia durante la inducción anestésica. Los resultados mostraron que hay una relación dosis dependiente decreciente en el consumo de propofol y tiempo de pérdida del conocimiento con las concentraciones crecientes de remifentanilo en la inducción de la anestesia y en ausencia de un estímulo doloroso y que dicho efecto es más evidente a dosis altas de remifentanilo. La misma observación en presencia de una noxa dolorosa todavía pronuncia más los resultados^{45, 52}.

Kern y Mertens también confirmaron la hipótesis de la sinergia entre remifentanilo y propofol, comprobando que en presencia de remifentanilo había un descenso en la concentración de propofol para recuperar la conciencia, a la vez que las necesidades de remifentanilo para inhibir el

estímulo de la laringoscopia, intubación e incisión quirúrgica eran menores con propofol^{53, 54}.

La explicación farmacocinética de por qué en presencia de propofol la concentración plasmática de remifentanilo era muy superior que en ausencia de remifentanilo, en los primeros 15 minutos de una infusión endovenosa la sugirieron Crankshaw *et al*, quienes demostraron que mientras que el remifentanilo no altera la farmacocinética del propofol, el propofol causa un descenso del 41% en el volumen de distribución y disminuye en un 15% el aclaramiento de remifentanilo, hechos que explicarían el rápido aumento en la concentración de remifentanilo⁵⁵.

Por todo lo comentado anteriormente la recomendación clínica es disminuir la dosis de todos los hipnóticos cuando se asocian a remifentanilo y en concreto reducir las dosis de propofol un 50% en combinación con remifentanilo, bien sea durante la administración de un bolo puntual del fármaco o en una perfusión continua de remifentanilo^{43, 44, 56}.

Otro efecto derivado de la combinación de propofol con remifentanilo es la ventana terapéutica. La ventana terapéutica CE50-95 de propofol en combinación con fentanilo es de 3,4 a 5,4 ng ml⁻¹. En la combinación con remifentanilo es sólo de 2,5 a 3 ng ml⁻¹ siendo por tanto la predictibilidad en la consecución del efecto superior con remifentanilo que con fentanilo⁵⁷.

El propofol además de su perfil farmacocinético y farmacodinámico favorable, ofrece otras ventajas sobre los agentes inhalatorios.

En trabajos realizados en procedimientos torácicos que comparaban el propofol con los anestésicos inhalatorios se observó que con propofol el empeoramiento de la función respiratoria tras la cirugía de resección pulmonar era menor que con los anestésicos halogenados y que inhibía la respuesta catecolaminérgica y adrenocorticotropa tras la cirugía^{58, 59}.

Estudios realizados con propofol en otras especialidades quirúrgicas también demostraron que presentaba ventajas aplicables a la cirugía

torácica, tales como la reducción de los accesos de tos durante el despertar de la anestesia⁶⁰ y la disminución de la velocidad del transporte del moco bronquial ciliar que tiene lugar tras la anestesia general⁶¹.

Además de la respuesta hormonal al estrés y la expresión de citoquinas proinflamatorias en los macrófagos alveolares que fue inferior en los pacientes que recibieron propofol que en los que recibieron agentes inhalatorios^{62, 63}.

Por todo lo anteriormente comentado, actualmente la tendencia en cirugía torácica es la utilización de fármacos endovenosos de corta duración, porque respetan la VPH y permiten un rápido despertar.

Por dicha razón en el protocolo de ensayo clínico que presentamos se realizó una anestesia total endovenosa.

1.3 Importancia de la analgesia en cirugía torácica

A pesar del mayor conocimiento de los clínicos en la última década acerca de la patofisiología y farmacología de la nocicepción, el dolor agudo postoperatorio todavía reviste un problema de máxima importancia. Los pacientes siguen manifestando que su mayor preocupación antes de la cirugía es la severidad del dolor que pueden padecer⁶⁴. Un trabajo publicado en el año 1997 ya reveló que el 31% de los pacientes padecían un dolor intenso postoperatorio y un 47% dolor moderado⁶⁴.

Las vías nociceptivas implicadas en el dolor de la toracotomía son múltiples e incluyen el lugar en la zona de la incisión quirúrgica, la sección de los nervios intercostales, inflamación de las estructuras de la pared torácica adyacentes a la incisión, parénquima pulmonar o pleura y los tubos de drenaje torácico. El estímulo nociceptivo se transmite a través de las pequeñas fibras mielínicas A-delta, las fibras C amielínicas y nervios del sistema nervioso autónomo del asta dorsal de la médula espinal a través de los nervios intercostales y la cadena simpática ganglionar⁶⁵. La disfunción de los nervios intercostales resultado de la incisión quirúrgica, retracción costal y/o colocación de los trócares, es la principal responsable del dolor agudo como del dolor crónico postoracotomía⁶⁶. Las aferencias del nervio frénico también se cree que es otra fuente importante responsable del dolor que a menudo acompaña al dolor de la toracotomía⁶⁷. Es más, a pesar de un tratamiento efectivo de la analgesia a nivel de la incisión quirúrgica, más del 86% de los pacientes aquejan un dolor referido en el hombro ipsilateral, de moderado a severo. El nervio frénico sería en parte el causante de dicho dolor ya que el bloqueo nervioso del nervio frénico lo alivia, mientras que no sucede lo mismo con el bloqueo epidural o supraescapular⁶⁸.

El tratamiento del dolor agudo en cirugía torácica, especialmente tras la toracotomía posterolateral, es de gran complejidad.

El número de técnicas analgésicas y métodos empleados dan una idea de la insatisfacción de los distintos equipos clínicos ante los resultados obtenidos. Existe unanimidad en asignar al dolor postoracotomía la categoría de dolor agudo postoperatorio intenso⁶⁴. El dolor de moderado a severo puede persistir a lo largo de la hospitalización y durante el primer mes postoperatorio⁶⁹.

El dolor es un componente importante pero no el único, de la disfunción pulmonar postoperatoria.

La principal característica de dicho dolor es que altera la dinámica respiratoria dando lugar a un trastorno ventilatorio restrictivo con imposibilidad de toser, expectorar e impide la correcta realización de la fisioterapia respiratoria favoreciendo la aparición de complicaciones postoperatorias graves tales como atelectasias e infecciones respiratorias entre otras.

Las ventajas adicionales de una correcta analgesia son: una mayor estabilidad hemodinámica, evitando la hipertensión arterial y la taquicardia que con frecuencia acompañan el dolor, la movilización más precoz del paciente disminuyendo la incidencia de atelectasias y tromboembolismo pulmonar, una menor respuesta endocrino-metabólica y un inicio más rápido de la función intestinal. Todo ello contribuye probablemente a acortar la estancia y a reducir los costes hospitalarios.

Como hemos comentado previamente, existe la evidencia que la rehabilitación respiratoria en el postoperatorio de cirugía torácica disminuye la morbilidad y la presencia del dolor impide la correcta realización de la misma. El dolor es considerado un factor de riesgo independiente en la morbimortalidad postoracotomía^{8,9}.

Previo a la realización del procedimiento es esencial disponer de un plan estratégico individualizado para el manejo del dolor e irá encaminado a mejorar el confort del paciente, disminuir las complicaciones y la incidencia del dolor crónico^{7, 70-72}.

El control inadecuado del dolor agudo postoperatorio tras procedimientos torácicos no afecta únicamente a la disfunción pulmonar sino que también al desarrollo del dolor crónico postoracotomía. A pesar de que dicho síndrome se conoce desde hace años, queda todavía por acabar de filiar el mecanismo, la historia natural y el tratamiento del mismo^{69, 73-76}.

El síndrome del dolor crónico postoracotomía se define como la persistencia del dolor tras una toracotomía durante al menos 2 meses después del procedimiento⁷⁷. La incidencia real del síndrome es difícil de determinar y oscila en un rango del 5% al 80%⁷⁸. Es un dolor de características neuropáticas, de difícil manejo y entre los factores que intervienen en su aparición destacan el mal control del dolor en el período perioperatorio^{71, 79-82}.

Antes de cuestionarse como debe de tratarse el tratamiento del dolor, debería de cuantificarse la intensidad del mismo. Debido al gran número de características intrínsecas y extrínsecas que circundan el dolor, la evaluación médica de un paciente aquejado de dolor es difícil, y más aún cuando está disminuido el nivel de conciencia por el despertar de la anestesia. Hay disponibles múltiples métodos de evaluación.

Las escalas de intensidad o cuantitativas se emplean para que el propio paciente realice una valoración global de la intensidad de su dolor. Son escalas de fácil aplicación y bastante fiables pero en su contra tienen que son escalas incompletas, ya que consideran únicamente la intensidad de dolor y no la magnitud multidimensional de éste. En este grupo se incluyen las escalas verbales, las numéricas, las gráficas y las analógico-visuales.

Las escala analógico visual (EVA o VAS) fue realizada por primera vez en al año 1987 por Scott Huskinson. Está formada por una línea de 10 cm, en disposición horizontal, vertical o de forma curva, generalmente acotada en

sus dos extremos, donde el extremo inferior o izquierdo representa la ausencia completa de dolor y la superior (o derecha) el dolor máximo imaginable posible. Este test es posiblemente la escala unidimensional más eficaz y empleada por su practicidad y fácil ejecución. La escala de EVA es hoy de uso universal y es la forma más utilizada para reflejar la opinión subjetiva del paciente sobre la intensidad de su dolor. Tiene buena correlación con las escalas descriptivas, buena sensibilidad y confiabilidad, es decir, es fácilmente reproducible. Es la escala que se ha empleado para la valoración del dolor en los pacientes del ensayo clínico.

Una vez cuantificado el dolor, el abordaje multimodal pretende abarcar todas las vías de la nocicepción que convergen en el sistema nervioso central obteniendo el mayor efecto analgésico minimizando los efectos secundarios⁷².

Además del control farmacológico del dolor, hay otros dos aspectos importantes que inciden en la intensidad y duración del dolor postoperatorio, aunque se alejan de nuestro campo de actuación como son: el manejo quirúrgico del procedimiento y la idiosincrasia del propio paciente⁷⁹.

Cualquiera que sea la técnica escogida debe acompañarse de una información completa al paciente de las técnicas que se le van a aplicar. Un paciente bien preparado e informado, conocedor del proceso postoperatorio presenta menos ansiedad y requiere menos analgesia que el paciente desinformado⁷².

La elección de la técnica analgésica será individualizada y dependerá básicamente de los antecedentes patológicos del paciente, del tipo de cirugía, de la intensidad prevista del dolor postoperatorio, de las preferencias del anestesiólogo y de los medios de que disponga a su alcance.

Inevitablemente las diferencias interindividuales entre pacientes hacen que también la respuesta a las distintas técnicas analgésicas sea distinta y por tanto es imperativo realizar un seguimiento postoperatorio de la intensidad

del dolor, reflejando también la habilidad del paciente para toser y realizar respiraciones profundas.

Ante un postoperatorio doloroso intenso como el de una toracotomía si no existe contraindicación, la anestesia neuroaxial es el método analgésico más aceptado^{83, 84}.

En una revisión publicada en el 2008 sobre las principales técnicas regionales empleadas para el control del dolor postoracotomía entre estudios aleatorizados, recomendaban tanto la anestesia epidural torácica con anestésico local y opiáceo como el bloqueo paravertebral continuo con anestésico local³. A pesar de la recomendación, la analgesia epidural torácica continúa siendo la técnica más comúnmente empleada.

Otro aspecto ampliamente estudiado ha sido el momento de inicio de la analgesia epidural. La analgesia preventiva se basa en el concepto que un tratamiento analgésico realizado antes del estímulo nociceptivo podría tener mejores resultados en el control del dolor que su inicio tras la incisión quirúrgica⁸⁵. Los datos que aporta la bibliografía son insuficientes para evaluar el efecto de la analgesia epidural administrada en distintos momentos: preincisional, postincisional o postoperatorio^{81, 86}.

En nuestro ensayo clínico se optó por la analgesia epidural por las ventajas ya comentadas que ofrece en el postoperatorio y se colocó el catéter epidural previo a la incisión quirúrgica, aunque la analgesia regional no se inició hasta el cierre de la cavidad torácica, para evitar la interferencia con los valores hemodinámicos durante el procedimiento que son el objetivo principal del estudio.

HIPÓTESIS DE LA TESIS DOCTORAL

2. HIPÓTESIS DE LA TESIS DOCTORAL

Existen razones para pensar que el perfil farmacocinético del remifentanilo es idóneo para la cirugía torácica y que su utilización en esta especialidad quirúrgica estaría más justificada que la de un opioide más potente pero de acción más prolongada como el fentanilo.

Los estudios realizados hasta el momento en clínica sobre la utilización del remifentanilo en cirugía torácica son prácticamente inexistentes.

Asimismo, tampoco existen estudios comparativos que aclaren si el comportamiento del remifentanilo o fentanilo ofrecen algún beneficio en este tipo de cirugía, aunque el análisis global de las investigaciones previas realizadas en neurocirugía y cirugía cardíaca donde el remifentanilo ha sido ampliamente introducido hacen sospechar que el remifentanilo aportaría alguna ventaja añadida al fentanilo en cirugía torácica.

En cirugía cardíaca se han realizado múltiples trabajos con el objetivo de comparar la estabilidad hemodinámica y la rapidez del despertar en el contexto del *fast track* (conjunto de acciones médicoquirúrgicas y de abordaje anestésico multimodal que pueden influir en una recuperación y un alta hospitalaria más precoz del paciente; en cirugía cardíaca se aplicó especialmente encaminado a acortar el tiempo de ventilación mecánica postoperatoria).

Como se ha expuesto en la introducción, la mayoría de los trabajos demuestran que el remifentanilo permite una extubación precoz en comparación con el fentanilo, mientras que los aspectos hemodinámicos estudiados entre dichos fármacos no muestran tanta unanimidad.

Las ventajas del remifentanilo frente a otros opiáceos son: gran potencia analgésica, latencia corta, rápida dosificación y eliminación. Por todo ello, creemos que podrían aplicarse en la cirugía del tórax.

Nuestra hipótesis sostiene que el remifentanilo administrado en cirugía torácica además de proporcionar estabilidad hemodinámica, permitiría un despertar más rápido y una mejor recuperación postoperatoria que con fentanilo.

El remifentanilo puede ser un fármaco de utilización rutinaria en este tipo de cirugía si los resultados del estudio confirman nuestra hipótesis.

OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL

3. OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL

Se diseñó un ensayo clínico con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del remifentanilo en perfusión continua comparado con bolos discontinuos de fentanilo en pacientes sometidos a una resección lobar por toracotomía posterolateral con una anestesia total endovenosa.

En esta tesis doctoral nos planteamos los siguientes objetivos:

3.1 Objetivos principales

3.1.1 Comparar la efectividad del remifentanilo y fentanilo sobre el control de la respuesta hemodinámica.

3.1.2 Comparar la rapidez y calidad de la recuperación de la anestesia entre remifentanilo y fentanilo.

3.2 Objetivos secundarios

3.2.1 Observar la incidencia de efectos secundarios

3.2.1.1 Náuseas, vómitos y requerimientos de un tratamiento antiemético.

3.2.1.2 Grado de depresión respiratoria postoperatoria.

3.2.2 Conocer el nivel de satisfacción del anesthesiólogo con el procedimiento anestésico.

3.2.3 Cuantificar la intensidad del dolor postoperatorio y la necesidad de analgesia de rescate.

PACIENTES Y MÉTODOS

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Información general

4.1.1 Tipo de ensayo clínico

Se realizó un estudio en fase IV de desarrollo, multicéntrico, de tipo prospectivo, con asignación de los pacientes de forma aleatoria asistida por ordenador, controlado, no ciego y de grupos paralelos en el que se compararon dos especialidades farmacéuticas: remifentanilo y fentanilo en las condiciones de uso autorizadas.

4.1.2 Centros en los que se ha realizado el ensayo clínico

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Hospital Josep Trueta de Girona y Hospital Universitari de Bellvitge.

4.1.3 Duración del ensayo clínico

El ensayo tuvo una duración de 21 meses. El período de reclutamiento fue de 18 meses, se inició el primer caso en noviembre de 2006 y el último caso se recogió el 30 de abril de 2008. El análisis de los datos abarcó los 3 meses siguientes.

4.1.4 Consideraciones generales

El ensayo clínico se ha realizado de acuerdo con la regulación de la Unión Europea y la legislación española para la realización de ensayos clínicos.

Ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona* que actuó como centro coordinador y de referencia y con la aprobación del CEIC correspondiente a cada centro hospitalario participante en el estudio: *Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Hospital Josep Trueta de Girona y Hospital de Bellvitge*.

Los pacientes fueron incluidos tras ser informados de la totalidad del estudio y tras la obtención escrita del consentimiento informado.

Se preservó la confidencialidad de los sujetos, identificándolos con un número y en ningún caso se dio a conocer la identidad de los mismos.

Para la realización de este ensayo se contrató una póliza de seguros con la compañía de Seguros y Reaseguros SA, ZURICH ESPAÑA.

En este ensayo no ha habido ningún tipo de compensación económica ni para los sujetos participantes ni para los investigadores.

Se adjunta copia del consentimiento informado y del formulario de efectos adversos graves en el anexo II y IV respectivamente del apartado anexos.

4.2 Selección de la muestra o población del estudio

4.2.1 Población a estudio

Se incluyeron todos aquellos pacientes estado físico I-III según la escala de la ASA (*American Society of Anesthesiologists*), programados para toracotomía posterolateral (T₅-T₆) con cirugía de resección pulmonar lobar (lobectomía y bilobectomía), mayoritariamente neoplasias, bajo anestesia general con ventilación selectiva y anestesia total endovenosa.

4.2.2 Criterios de inclusión y exclusión

4.2.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 y 75 años.
- Pacientes programados de cirugía torácica con resección pulmonar que fueron sometidos a anestesia general y ventilación selectiva. Para que el tipo de intervención fuese uniforme únicamente se incluyeron las resecciones lobares (lobectomías y bilobectomías).
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado.

4.2.2.2 Criterios de exclusión o retirada del ensayo clínico

- Pacientes en mal estado general o ASA >III.
- Paciente embarazada.
- Paciente en período de lactancia.
- Pacientes que requirieron una técnica anestésica diferente a la descrita en el protocolo.
- Pacientes que requirieron una técnica quirúrgica diferente a la habitual.
- Pacientes que iban a ser intervenidos de neumonectomías, porque se consideró que durante este tipo de cirugía pueden presentarse alteraciones hemodinámicas y del ritmo cardiaco que impliquen una mayor modificación de la dosificación de los fármacos.
- Pacientes que recibieron fármacos que interfirieran o enmascarasen los anestésicos objeto de estudio.
- Negativa a participar en el ensayo clínico.

Los datos recogidos de aquellos enfermos retirados no fueron analizados en el análisis final, pero sí se contabilizó el número y se anotó la causa de retirada.

4.2.3 Número de sujetos previstos por centro y justificación del mismo

El cálculo del tamaño muestral se basó en el porcentaje de pacientes que requieren modificación de la dosis de analgésico intraoperatorio para el control de la respuesta hipertensiva durante la cirugía.

Basado en estudios anteriores⁸⁷ en los cuales el número de pacientes con una o más respuestas hipertensivas en el máximo estímulo quirúrgico era del 17% en el grupo de remifentanilo y del 44% en el grupo fentanilo y utilizando una razón de asignación aleatoria de tratamiento 1:1 entre fentanilo y remifentanilo, un tamaño de muestra de 66 individuos en cada grupo proporcionaría una potencia del 90% y un nivel de significación de 0,05 (hipótesis bilateral).

Si se preveía un 10% de posibles pérdidas en el seguimiento se calculó un reclutamiento de 74 individuos en cada grupo.

Se consideró la actividad quirúrgica de cada centro para conseguir un reparto homogéneo de los pacientes a incluir. Posteriormente se hicieron modificaciones por problemas de reclutamiento de determinados centros y se modificó el cálculo estimado inicial de pacientes asignados a cada centro.

El reparto final de pacientes por centro fue el siguiente:

| | |
|--|--------------|
| <i>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol</i> | 90 pacientes |
| <i>Hospital de Bellvitge</i> | 5 pacientes |
| <i>Hospital Clínic i Provincial de Barcelona</i> | 36 pacientes |
| <i>Hospital Josep Trueta de Girona</i> | 10 pacientes |

4.2.4 Proceso de aleatorización

Los pacientes una vez fueron seleccionados y firmaron el consentimiento informado, fueron aleatorizados en uno de los dos grupos de tratamiento: fentanilo o remifentanilo. Dicha aleatorización fue llevada a cabo por un programa informático de aleatorización. Cada paciente tuvo la misma posibilidad de ser asignado a cada uno de los dos tratamientos.

La aleatorización se realizó de manera independiente en cada centro, donde se asignaron los pacientes en bloques de 4 (2 remifentanilo y 2 fentanilo).

Se calcularon tantos bloques como eran necesarios para cada centro.

Dicha aleatorización fue previa a la inclusión del primer enfermo.

4.3 Desarrollo del ensayo clínico

4.3.1 Preoperatorio.

En la consulta anestésica se explicó el ensayo clínico, se entregaron los formularios pertinentes y en caso de acceder a participar en el estudio se solicitaba la entrega del consentimiento informado por escrito el día anterior a la intervención quirúrgica.

Se registraron los datos preoperatorios de interés para el estudio: filiación y número de historia clínica, edad, peso, talla, identificación de la clasificación del estado físico según la clasificación de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), género, patología previa, pruebas funcionales respiratorias (PFR): Volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV₁) y capacidad vital forzada (CVF), gasometría arterial basal, hemoglobina y hematocrito, electrocardiograma (ECG),

radiografía de tórax, prueba de orientación temporoespacial, patologías asociadas y medicación habitual.

Todos los pacientes fueron anestesiados e intervenidos por el mismo equipo anestésico-quirúrgico en función del centro en que se realizó el procedimiento.

4.3.1.1 Premedicación

Todos los pacientes recibieron la misma premedicación ansiolítica de forma estandarizada excepto en caso de presentar hipercapnia basal. La noche anterior y la mañana de la intervención quirúrgica se administró diazepam (*Valium®*, Roche Farma) a dosis de $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$ vía oral.

4.3.2 Intraoperatorio

Una vez en quirófano se canalizó una vía venosa periférica al paciente a través de la cual se administró el antibiótico profiláctico según el protocolo de cada hospital y la premedicación con 1-2 mg de midazolam (*Dormicum®*, Roche Farma) endovenoso (ev). Seguidamente se inició la monitorización básica del paciente mediante electrocardiografía continua (ECG), la tensión arterial sistólica, diastólica y media (TAS, TAD, TAM) determinadas automáticamente de forma incruenta y la saturación periférica de la hemoglobina (SpO_2) por pulsioximetría. La estación de trabajo de anestesia empleada fue de la casa *Datex-Ohmeda*, compañía *General Electric*, modelo *S/5 Avance* con monitorización y sistema de respiración *7900 SmartVent* integrados.

Con el paciente sedado y en posición de decúbito lateral o sedestación, bajo condiciones de asepsia se colocó el catéter epidural (aguja *Tuohy* nº 18G, *Braun medical*) torácico a nivel $\text{T}_5\text{-T}_6$ o $\text{T}_6\text{-T}_7$ mediante la técnica de pérdida de resistencia de aire y abordaje paramedial o medial. Se administró una dosis prueba de 15 mg de bupivacaína (*Svedocain con*

vasoconstrictor®, Braun) al 0,5% con adrenalina 1:200.000 para descartar la absorción sistémica del mismo y se comprobó el funcionalismo del mismo mediante la valoración del bloqueo sensorial con una gasa empapada en alcohol para determinar el nivel metamérico del bloqueo o bien la detección de alguna variación en la sensibilidad térmica.

4.3.2.1 Inducción anestésica

Con el paciente en decúbito supino se inició la preoxigenación con oxígeno al 100% durante un mínimo de 3 minutos.

La inducción anestésica en función del grupo de aleatorización se realizó de la siguiente manera:

- a) grupo remifentanilo: perfusión continua de remifentanilo (*Ultiva*®, GlaxoSmithKline) $0,5 \mu\text{g kg}^{-1}$ durante 3 minutos y $1-1,5 \text{ mg kg}^{-1}$ en bolo ev de propofol (*Fresenius Kabi*).
- b) grupo fentanilo (*Fentanest*®, Kern Pharma): bolo ev fentanilo $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ que se repitió en el momento de hacer la incisión quirúrgica y $2-2,5 \text{ mg kg}^{-1}$ de propofol en bolo ev.

Para ambos grupos la relajación muscular se obtuvo con cisatracurio (*Nimbex*®, GlaxoSmithKline) $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$ en bolo ev.

Pasados 2 minutos de la administración del relajante muscular se procedió a la intubación orotraqueal con un tubo de doble luz derecho o izquierdo 37 o 39 French (*Mallinckrodt medical*) según necesidad. Seguidamente se comprobó con el fibrobroncoscopio (flexible pediátrico Pentax de 3,5 mm de diámetro) la correcta colocación del tubo de doble luz y la detección y corrección de malposiciones.

Tras la intubación, se inició la ventilación mecánica con un volumen corriente de 10 ml kg^{-1} (en ventilación bipulmonar) y 8 ml kg^{-1} en ventilación selectiva y una frecuencia respiratoria adecuada para mantener el dióxido

de carbono medido al final de la espiración (EtCO₂) de 35-40 mmHg con una fracción inspirada de oxígeno del 100%, que así se mantuvo durante toda la cirugía.

4.3.2.2 Mantenimiento anestésico

El mantenimiento anestésico se realizó con una anestesia total endovenosa (bomba volumétrica de infusión continua, *B. Braun* modelo *Perfusor*) y en función del grupo de aleatorización se administró:

- a) grupo remifentanilo: perfusión continua de remifentanilo a $0,25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ y propofol a $3-4 \text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$.
- b) grupo fentanilo: dosis discontinuas de fentanilo de $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ y propofol en perfusión continua a $6-8 \text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$.

En ambos grupos la relajación muscular se mantuvo con una perfusión continua de cisatracurio a dosis de $0,1 \text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$.

Antes de la colocación del paciente en decúbito lateral se procedió a la canalización de una vía central (*Seldifex*® 60 o 30 cm, multilumen, 16G, *Prodimed*) para la monitorización de la PVC y de una cánula arterial (equipo *Leader cath* n°20 de *Vygon*) para el registro continuo de la tensión arterial cruenta y para la extracción de muestras sanguíneas arteriales. La comprobación del catéter central fue radiológica y se realizó en la sala de recuperación postanestésica (PACU).

A todos los pacientes se les realizó el sondaje urinario.

Una vez colocado el paciente en decúbito lateral se comprobó nuevamente la colocación del tubo de doble luz mediante fibrobroncoscopia antes de iniciar la ventilación unipulmonar.

La reposición volémica se realizó siguiendo la práctica habitual en cirugía torácica, reposición con cristaloides y/o coloides y para la transfusión de concentrados de hematíes se siguieron distintos criterios como un nivel de hemoglobina inferior a 8 ó 9 g dl⁻¹ según los antecedentes patológicos del

paciente, del sangrado quirúrgico o la clínica que presentase el paciente cuando la pérdida de la volemia era aproximadamente superior al 20%.

Durante el transcurso de la intervención se objetivaron las variables relacionadas con la estabilidad hemodinámica.

Se determinaron la tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media (TAS, TAD y TAM) y frecuencia cardíaca (FC) en diferentes momentos del procedimiento y del postoperatorio hasta la 12ª hora de la intervención. Se registraron las constantes en los siguientes momentos:

- Basal
- Preintubación
- Postincisión de piel
- Desperiostización costal
- Colocación del separador costal
- Cierre de piel
- Cierre de la perfusión de remifentanilo
- Cierre de la perfusión del propofol
- Extubación
- Postextubación

Los distintos instantes de medición se consideraron que teóricamente correspondían a los momentos álgidos de dolor a lo largo del procedimiento o bien a instantes susceptibles de gran variabilidad hemodinámica por la descarga simpática que conllevan, etc.

Asimismo, se recogió el número de pacientes que precisaron fármacos vasopresores para restaurar los valores basales y también se anotaron las alteraciones del ritmo cardíaco en caso de que tuvieran lugar, así como los episodios de hipertensión arterial (HTA), hipotensión, taquicardia y bradicardia con una duración superior a un minuto.

Para todos los pacientes con independencia del grupo, coincidiendo con el inicio de la sutura de la herida quirúrgica se administraron 6 ml de bupivacaína al 0,375% por el catéter epidural y se inició la perfusión epidural continua de PCA a una velocidad de 5 ml h⁻¹. Las características de los sistemas de infusión continua y de PCA empleadas fueron de la casa *Graseby*, modelo 9500, con un reservorio de 250cc. El cassette lo preparaba el servicio de farmacia con bupivacaína al 0,125% y fentanilo a 3 µg ml⁻¹. Posteriormente se administró metamizol (*Nolotil®*, *Boehringer Ingelheim*) 2 g en bolo ev, ondansetron (*Zofran®*, *GlaxoSmithkline*) 4 mg en bolo ev, se retiró la perfusión de cisatracurio y en el caso del grupo remifentanilo se fue disminuyendo progresivamente la perfusión del mismo fármaco.

4.3.2.2.1 Criterios para la modificación de la dosificación de los fármacos anestésicos

La respuesta hemodinámica positiva a la agresión quirúrgica fue definida como un incremento del 20% de la FC y TA basal.

Cuando aparecía una respuesta positiva en los pacientes del grupo remifentanilo se administraba un bolo de remifentanilo de 1 µg kg⁻¹ manteniendo la misma velocidad de la perfusión. En los pacientes del grupo fentanilo se administraban 2 µg kg⁻¹ de fentanilo en bolo. Consideramos el bolo ineficaz cuando la TA y/o la FC no se restauraban dentro de los márgenes del 20% de los valores basales tras 5 minutos de la administración del bolo. Si pasados 5 minutos no se obtenía respuesta clínica se aumentaba la perfusión de propofol hasta la máxima programada (4 mg kg⁻¹ y 8 mg kg⁻¹ en los grupos remifentanilo y fentanilo respectivamente).

Ante la situación de hipotensión o bradicardia se consideró tratar la hipotensión en valores de TAS por debajo de 80 mmHg o FC < 40 l min⁻¹ durante más de un minuto. Para restaurar los valores hemodinámicos, en el

grupo remifentanilo se redujo la velocidad de perfusión del fármaco hasta un mínimo de $0,125 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$.

En ambos grupos se podía administrar 5 mg de efedrina, atropina o la medicación que se considerase adecuada según criterio clínico. Finalmente una vez recuperada la estabilidad hemodinámica se podían reinstaurar la velocidad de las perfusiones previas.

4.3.2.3 Recuperación anestésica

Tras el cierre de la piel y con el paciente en decúbito supino se retiró la perfusión de propofol en ambos grupos y en el grupo remifentanilo se paró la perfusión. En todos los casos se procedió a la reversión del bloqueo neuromuscular con neostigmina (dosis $0,03\text{-}0,06 \text{ mg kg}^{-1}$) y atropina (dosis $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$).

Al final de la intervención, se anotaron las dosis totales de remifentanilo, fentanilo, propofol y cisatracurio.

Se realizó una prueba de orientación temporoespacial a los 3 minutos de la extubación.

Finalizado el procedimiento y previo al traslado a la unidad postoperatoria, el anestesiólogo anotó su nivel satisfacción con el procedimiento anestésico, desglosado en 4 aspectos: hemodinamia, recuperación, efectos adversos e impresión global.

4.3.3 Postoperatorio

Una vez extubados los pacientes pasaron a la unidad de recuperación postanestésica (PACU) o reanimación (en función del centro hospitalario) donde permanecieron el tiempo necesario para el seguimiento postoperatorio.

En la PACU se procedió a la extracción de muestras para el control gasométrico con un flujo externo de oxígeno con la mascarilla de Venturi al 30% a los 30 y a los 120 minutos de la intervención.

La evaluación del dolor postoperatorio se realizó mediante la escala analógica visual (EVA) a la llegada a la unidad, a los 30 minutos, a la hora, a las 2 horas y a las 12 horas de la intervención quirúrgica.

En caso de analgesia insuficiente (EVA>3) a pesar de la bomba de analgesia epidural y los bolos adicionales, se anotaron los requerimientos de analgesia de rescate que no estuvieran pautados.

Se continuó con el registro de las constantes hemodinámicas: TAS, TAM, TAD y FC en los mismos 5 tiempos en que se registraban los EVA.

También se anotó la presencia de náuseas y vómitos, prurito y la necesidad de tratamiento antiemético.

A las 12 horas de la intervención quirúrgica se daba por finalizado el ensayo clínico.

4.4 Medición de las variables objeto de estudio

4.4.1 Variables principales de evaluación y tiempos de medición

4.4.1.1 Estabilidad hemodinámica

La estabilidad hemodinámica fue la primera variable principal de evaluación, medida como episodios de modificación en la tensión arterial y frecuencia cardíaca en el intraoperatorio y hasta el postoperatorio inmediato.

La frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial (TA) se consideraron indicadores de la respuesta simpática a la agresión quirúrgica.

Se tomó como valores basales de FC y TA la medición previa a la inducción anestésica y tras la administración de midazolam.

Se determinaron la tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), tensión arterial media (TAM) y frecuencia cardíaca (FC) en diferentes momentos del procedimiento, tal como se ha descrito

anteriormente y del postoperatorio: a los 30 minutos, a la hora, a las 2 horas y hasta la 12^a hora de la intervención.

4.4.1.2 Rapidez y calidad del despertar

La rapidez y calidad del despertar fue la segunda variable principal de evaluación.

Analizamos el intervalo de tiempo transcurrido desde el último punto de sutura de piel hasta el inicio de la ventilación espontánea, el tiempo de apertura de ojos a la voz y la extubación.

La calidad del despertar o recuperación de la anestesia fue valorada mediante unas pruebas de orientación temporoespacial.

El cuestionario de las pruebas lo realizó el anestesiólogo a los 3 minutos de la extubación y consistió en 3 preguntas sobre el nombre del paciente, la fecha del día y el lugar donde se encontraba.

4.4.2 Variables secundarias de evaluación y tiempos de medición

4.4.2.1 Náuseas y vómitos postoperatorios

Se objetivó la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios a lo largo de las 12 horas de la duración del ensayo clínico, así como los requerimientos de tratamiento antiemético. Se trataron como variables dicotómicas.

4.4.2.2 Valoración del grado de depresión respiratoria

En la PACU se procedió a la extracción de muestras para la gasometría arterial, con un flujo externo de oxígeno con la mascarilla de Venturi al 30%. Se realizaron 2 controles gasométricos a los 30 y a los 120 minutos de la intervención.

4.4.2.3 Valoración del nivel de satisfacción del anestesiólogo con el procedimiento anestésico

Una vez finalizado el procedimiento y previo al traslado a la unidad postoperatoria, el anestesiólogo anotó su nivel satisfacción con el procedimiento anestésico, evaluando cada uno de los siguientes aspectos: hemodinámico, recuperación o despertar, efectos adversos e impresión global.

Los niveles de satisfacción en cada categoría se puntuaron como mal, regular, bien y excelente.

4.4.2.4 Valoración de la intensidad de dolor postoperatorio

En nuestro ensayo clínico, la evaluación del dolor postoperatorio se realizó mediante la escala de EVA (la escala se describe en el apartado 1.3 *Importancia de la analgesia en cirugía torácica*) a la llegada a la unidad de recuperación postanestésica, a los 30 minutos, a la hora, a las 2 horas y a las 12 horas de la intervención quirúrgica.

Todos los pacientes siguieron el protocolo para cirugía torácica de la Unidad de Dolor correspondiente a cada hospital, en caso de analgesia insuficiente a pesar de la bomba de analgesia epidural y los bolos adicionales, se anotaron los requerimientos de analgesia de rescate que no estuvieran pautados. La indicación de la medicación de rescate la realizó o bien el médico responsable de la PACU o bien el anestesiólogo que había anestesiado al paciente, en función del centro o de las circunstancias. Los requerimientos de analgesia de rescate están recogidos en el apartado de resultados.

4.5 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS versión 11.5 (SPSS Inc., 1989-2002, Chicago, IL, EE.UU.).

El cálculo estadístico lo llevó a cabo la monitora del ensayo.

4.5.1 Análisis descriptivo

Se hizo un análisis descriptivo para las variables referidas a los datos demográficos y antecedentes clínicos de la muestra poblacional, así como de las dosis totales de fármacos utilizados, reacciones adversas y complicaciones, que han sido presentadas en forma de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y la media y desviación típica para las variables cuantitativas.

En caso de no seguir una distribución normal o de presentarse valores extremos, las variables cuantitativas se han descrito con la mediana y el rango intercuartil.

4.5.2 Análisis comparativo

El análisis comparativo de los grupos de intervención se realizó según las pruebas de la *t de Student* o la *U de Mann-Whitney* en el caso de no cumplirse las condiciones de aplicación.

La comparación de las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de *ji-al cuadrado*.

Consideramos estadísticamente significativo una $p < 0,05$. Aparte de las variables citadas en la inducción y mantenimiento anestésico, así como en el seguimiento intraoperatorio se tuvieron en cuenta otros parámetros para realizar la comparativa entre grupos.

Los datos demográficos (género, edad, peso, talla, ASA) y los tiempos quirúrgicos fueron comparados entre los grupos objetos del estudio para comprobar que los grupos fueran homogéneos y comparables.

Para el análisis de los resultados hemos dividido el ensayo clínico en tres momentos del perioperatorio: preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio inmediato en la sala de recuperación postanestésica.

RESULTADOS

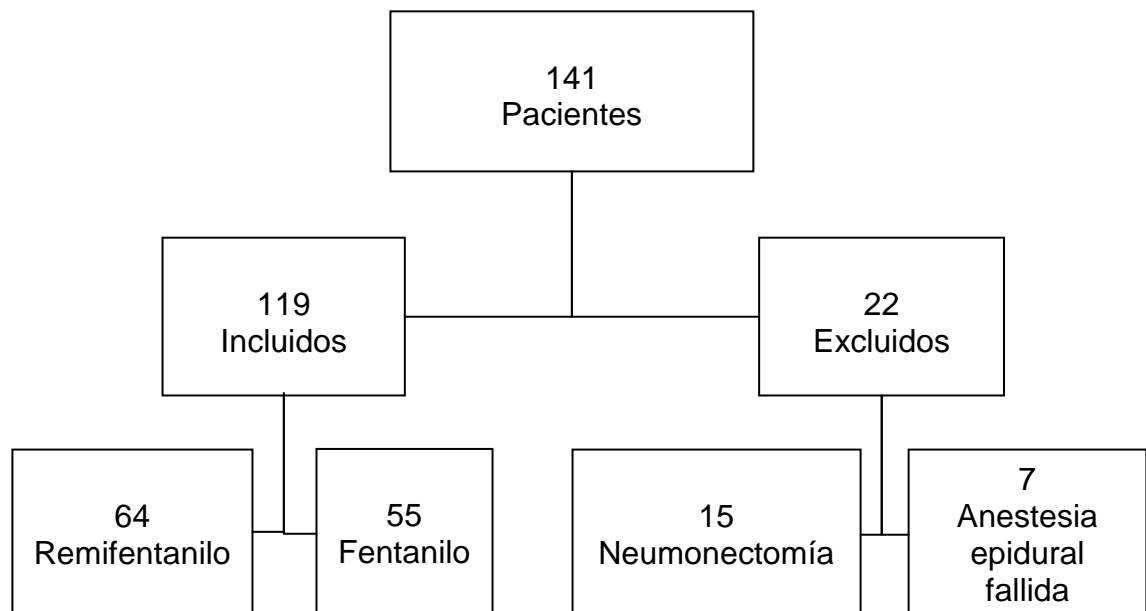
5. RESULTADOS

Del tamaño muestral inicialmente previsto de 148 pacientes, únicamente se pudieron reclutar 141 debido al vencimiento de la póliza, de los cuales 22 pacientes tuvieron que excluirse por cambio de la técnica quirúrgica o en menor número por anestesia epidural fallida, por lo que se analizaron 119 pacientes.

Los pacientes incluidos en el ensayo clínico fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos: grupo remifentanilo (n= 64) y grupo fentanilo (n= 55).

No se notificó ninguna defunción atribuible a los fármacos estudiados durante la realización del estudio pero si se notificó un acontecimiento adverso grave que describiremos en el apartado *5.3.2.1 Otros efectos adversos en el postoperatorio*.

Figura 7. Diagrama de inclusión y exclusión de pacientes en el presente estudio.



5.1 Preoperatorio

5.1.1 Descripción de la población estudiada.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad, peso corporal, talla, IMC, género y estado físico ASA, así como tampoco en los antecedentes patológicos ni pruebas complementarias realizadas previas a la intervención: gasometría arterial basal, hematocrito, hemoglobina, pruebas funcionales respiratorias y tiempo quirúrgico, resultando los dos grupos homogéneos y comparables.

La población estudiada fueron 95 hombres y 24 mujeres, con una edad media de 60 años y con un predominio del estado físico ASA de II y III.

Las pruebas funcionales respiratorias efectuadas en el período preoperatorio estaban dentro de los límites de la normalidad en relación a los valores de referencia. La espirometría forzada dio como resultado un índice medio de FEV₁/CVF superior al 70% que se considera no patológico.

Los valores medios de hematocrito y hemoglobina también se encontraron dentro de los límites de la normalidad y en ningún caso se realizó ningún tratamiento de optimización de sangre preoperatoria.

En relación con la gasometría arterial basal no destacó ningún caso de hipercapnia basal o valores preoperatorios de P_aO₂ < 70 mmHg.

Las características demográficas de los pacientes, historial médico, pruebas complementarias y duración del procedimiento (tiempo calculado desde el momento de la incisión de la piel hasta el cierre de la cavidad torácica) se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Datos demográficos

| | Fentanilo | Remifentanilo | Sig |
|---------------------------|---------------------|---------------------|------|
| <i>n</i> (hombre/mujer) | 55 (42/13) | 64 (53/11) | 0,25 |
| Edad (años) | 60,31 ± 9,25 | 60,05 ± 0,67 | 0,88 |
| Peso (kg) | 73,74 ± 16,76 | 76,21 ± 13,03 | 0,36 |
| IMC | 26,55 ± 6,24 | 27,19 ± 4,42 | 0,51 |
| Talla (cm) | 166,76 ± 9,49 | 167,45 ± 8,4 | 0,67 |
| ASA I | 1 (1,81%) | 3 (4,83%) | 0,41 |
| ASA II | 26 (47,27%) | 23 (37,09%) | 0,4 |
| ASA III | 28 (50,90%) | 36 (58,06%) | 0,69 |
| Duración cirugía (min) | 160 ± 53 | 163 ± 66 | 0,85 |
| Pr. Complementarias | | | |
| Hematocrito (%) | 40,48 ± 5,37 % | 40,56 ± 4,01 % | 0,92 |
| Hemoglobina (g/dl) | 13,45 ± 1,78 | 13,48 ± 1,41 | 0,92 |
| PFR | | | |
| FEV ₁ (L / %) | 2,5 ± 0,80 (80,2%) | 2,5 ± 0,73 (77,9%) | 0,53 |
| CVF (L / %) | 3,46 ± 0,93 (82,8%) | 3,54 ± 0,87 (82,8%) | 0,97 |
| FEV ₁ /CVF (%) | 75,47 ± 15,48 | 73,35 ± 13,41 | 0,45 |
| Gasometría arterial | | | |
| PH | 7,42 | 7,41 | 0,40 |
| pO ₂ | 82,06 | 82,42 | 0,92 |
| pCO ₂ | 38,85 | 38,74 | 0,91 |
| HCO ₃ | 25,11 | 24,70 | 0,45 |
| EB | 1 | 0,70 | 0,55 |
| SatO ₂ (%) | 95,14 | 94,78 | 0,66 |
| Patología asociada | | | |
| HTA | 30 (54,54%) | 27 (42,85%) | 0,13 |
| EPOC | 17 (30,9%) | 27 (43,54%) | 0,11 |
| Cardiopatía isquémica | 8 (15,09%) | 14 (22,58%) | 0,21 |

p>0,05. Los valores se muestran como media ± DS o *n* (%).

5.2 Intraoperatorio

5.2.1 Consumo intraoperatorio de fármacos

Las dosis totales de propofol, fentanilo y remifentanilo administrados durante la intervención se muestran en la tabla 3.

El grupo remifentanilo presentó un consumo estadísticamente inferior de propofol comparado con el grupo fentanilo.

La dosis media de infusión de remifentanilo y propofol en el grupo remifentanilo fue de $0,19 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ y de $4 \text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ respectivamente mientras que en el grupo fentanilo la dosis media horaria acumulada del fármaco fue de $3,57 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ y la velocidad media de infusión de propofol de $5,33 \text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$.

No hubo diferencias en el consumo de cisatracurio ev para ambos grupos.

Tabla 3. Consumo total de fármacos durante la intervención

| Dosis total de Fármaco | Grupo Fentanilo | Grupo Remifentanilo | Sig |
|------------------------|------------------|---------------------|--------|
| Propofol (mg) | 1407,44 ± 701,27 | 1066,21 ± 522,7 | 0,003* |
| Fentanilo (μg) | 865,18 ± 313,59 | | |
| Remifentanilo (μg) | | 2669,28 ± 1316,23 | |

* $p < 0,05$.

5.2.2 Hemodinámica

Los valores basales de los parámetros cardiovasculares de TAS, TAM, TAD y FC preoperatorios no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Las cifras tensionales y de frecuencia cardíaca media, en su mayoría no se vieron afectadas por las diversas manipulaciones quirúrgicas a lo largo del procedimiento ni en los 9 tiempos de la intervención considerados de interés como punto álgido de dolor o bien por ser susceptibles de gran variabilidad hemodinámica: preincisión, postincisión, desperiostización, separador

costal, cierre de la piel, cierre de remifentanilo, cierre de propofol, extubación y postextubación.

El registro de los parámetros estudiados permaneció por debajo de los valores basales durante toda la intervención y de igual forma para los 2 grupos de tratamiento.

El análisis estadístico únicamente reveló diferencias significativas en los valores medios de la TAS y TAM en el momento de la extubación, donde en el grupo remifentanilo se observa una tensión arterial mayor que en el grupo fentanilo.

A los 3 minutos de la extubación se sigue observando un valor significativamente más alto de la TAM en el grupo remifentanilo comparado con el fentanilo. Dicho incremento tensional postextubación no se traduce con un cambio estadísticamente significativo en la frecuencia cardíaca.

Al analizarlo por incrementos o decrementos porcentuales, se observa que el mayor descenso tensional para ambos grupos tuvo lugar tras la inducción, con un descenso medio de la TAM del 23,59 % para el grupo fentanilo y de 17,83 % en el remifentanilo, sin ser este resultado significativo.

En el momento de la extubación persistió la hipotensión en el grupo fentanilo con un descenso del 20,36% de la TAM respecto la tensión basal, mientras que en el grupo remifentanilo la bajada de la TAM fue del 7%, con una $p < 0,004$.

El mismo descenso significativo se corresponde en los valores de TAS tras la extubación. Los resultados se muestran en las tablas 4-6 y figura 8.

Tabla 4. Evolución de la TAS intraoperatoria

| | Fentanilo | Remifentanilo |
|--------------------------|------------|---------------|
| TAS Basal | 140 ± 22 | 135 ± 18 |
| TAS Preintubación | 108 ± 28 | 109 ± 27 |
| TAS Postintubación | 116 ± 28 | 111 ± 22 |
| TAS Desperiotización | 126 ± 31 | 121 ± 23 |
| TAS Separador costal | 130 ± 28 | 125 ± 23 |
| TAS Cierre de piel | 115 ± 19 | 112 ± 19 |
| TAS Cierre remifentanilo | 115 ± 19 | 111 ± 21 |
| TAS Cierre propofol | 115 ± 22 | 114 ± 22 |
| TAS Extubación | 121 ± 28 * | 132 ± 28 * |
| TAS Postextubación | 116 ± 25 | 124 ± 26 |

* p < 0,05.

Tabla 5. Evolución de la TAM intraoperatoria

| | Fentanilo | Remifentanilo |
|--------------------------|-----------|---------------|
| TAM Basal | 104 ± 16 | 99 ± 14 |
| TAM Preintubación | 80 ± 21 | 81 ± 18 |
| TAM Postintubación | 83 ± 17 | 79 ± 15 |
| TAM Desperiotización | 92 ± 19 | 86 ± 17 |
| TAM Separador costal | 94 ± 18 | 90 ± 15 |
| TAM Cierre de piel | 82 ± 15 | 79 ± 13 |
| TAM Cierre remifentanilo | 82 ± 16 | 79 ± 15 |
| TAM Cierre propofol | 83 ± 18 | 81 ± 16 |
| TAM Extubación | 81 ± 18 * | 91 ± 19 * |
| TAM Postextubación | 79 ± 17 * | 87 ± 18 * |

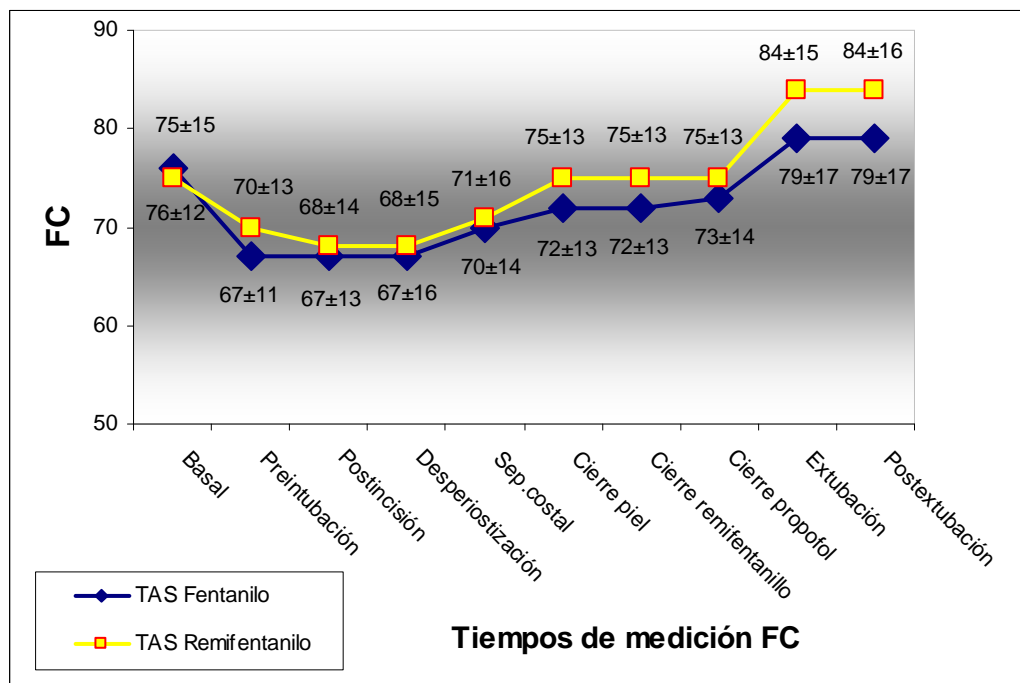
* p < 0,05.

Tabla 6. Evolución de la TAD intraoperatoria

| | Fentanilo | Remifentanilo |
|--------------------------|-----------|---------------|
| TAD Basal | 76 ± 12 | 75 ± 15 |
| TAD Preintubación | 67 ± 11 | 70 ± 13 |
| TAD Postintubación | 67 ± 13 | 68 ± 14 |
| TAD Desperioestización | 67 ± 16 | 68 ± 15 |
| TAD Separador costal | 70 ± 14 | 71 ± 16 |
| TAD Cierre de piel | 72 ± 13 | 75 ± 13 |
| TAD Cierre remifentanilo | 72 ± 13 | 75 ± 13 |
| TAD Cierre propofol | 73 ± 14 | 75 ± 13 |
| TAD Extubación | 79 ± 17 | 84 ± 15 |
| TAD Postextubación | 79 ± 17 | 84 ± 16 |

p>0,05.

Figura 8. Evolución intraoperatoria de la FC



p>0,05.

5.2.2.1 Alteraciones hemodinámicas

Los dos regímenes anestésicos fueron bien tolerados. En ningún caso tuvo que intervenir con alguna maniobra excepcional o fuera de la práctica clínica habitual.

En las tablas 7-14 se expresan el número de pacientes y número de episodios de hipertensión, hipotensión, bradicardia o taquicardia mantenidos durante un mínimo de 1 minuto.

Si consideramos la hipotensión como una variable dicotómica, es decir como número de pacientes que presentaron uno o más episodios de hipotensión respecto al número de pacientes que no presentaron ningún episodio de hipotensión, las diferencias no fueron significativas. Es decir, no hubo diferencias en el número de pacientes que estuvieron hipotensos entre el grupo remifentanilo y fentanilo. Al igual que sucedió con los otros eventos hemodinámicos (episodios de HTA, taquicardia o bradicardia) en que las diferencias tampoco fueron significativas.

En cambio, continuando en la línea de la hipotensión, si desglosamos los resultados como número de episodios de hipotensión presentados por paciente, observamos que la hipotensión fue más persistente y mantenida en el grupo remifentanilo.

De la misma manera, respecto a la administración de fármacos vasoactivos, se comparó el número de pacientes por grupo que precisaron medicación vasopresora para mantener la estabilidad hemodinámica.

Si bien se observaron más pacientes en el grupo remifentanilo, el análisis estadístico no mostró diferencias (tabla 15).

El fármaco más administrado fue la efedrina en casi la mitad de los pacientes de cada grupo, seguido de la atropina y la dopamina.

No se observó ninguna reacción anafiláctica, acontecimiento adverso grave ni ningún episodio de sangrado importante intraoperatorio que precisara la transfusión de hemoderivados o que alterase notablemente la estabilidad cardiovascular.

Tabla 7. N° de episodio de TAS > 20% de la basal durante más de 1 minuto

| N° episodios de TAS >20% basal | Fentanilo | Remifentanilo |
|--------------------------------|-------------|---------------|
| 0 | 35 (64,81%) | 42 (65,62%) |
| 1 | 11 (20,37%) | 12 (18,75%) |
| 2 | 6 (11,11%) | 8 (12,5%) |
| 3 | 1 (1,85%) | 1 (1,56%) |
| 4 | 0 | 1 (1,56%) |
| 10 | 1 (1,85%) | 0 |

$p > 0,05$. Los valores se expresan como el número y porcentaje de pacientes que presentaron los episodios de alteración hemodinámica.

Tabla 8. N° de pacientes que presentaron ≥ 1 episodios de TAS > 20% basal durante más de un minuto

| Presencia de episodios De TAS > 20% basal | Fentanilo | Remifentanilo |
|---|-------------|---------------|
| Sin episodios de TAS | 36 (65,45%) | 42 (65,63%) |
| ≥ 1 episodios de TAS | 19 (34,55%) | 22 (34,37%) |

$p > 0,05$. Los valores se expresan como el número y porcentaje de pacientes que presentaron los episodios de alteración hemodinámica.

Tabla 9. N° de episodios de TAS < 20% de la basal durante más de 1 minuto

| N° episodios de TAS <20% basal | Fentanilo | Remifentanilo |
|--------------------------------|-------------|---------------|
| 0 | 22 (40,74%) | 29 (45,31%) |
| 1 | 22 (40,74%) | 12 (18,75%) |
| 2 | 7 (12,96%) | 17 (26,56%) |
| 3 | 3 (5,55%) | 3 (4,68%) |
| 5 | 0 * | 2 (3,12%) * |
| 7 | 0 * | 1 (1,56%) * |

* $p < 0,05$. Los valores se expresan como el número y porcentaje de pacientes que presentaron los episodios de alteración hemodinámica.

Tabla 10. N° de pacientes que presentaron ≥ 1 episodios de TAS < 20% basal durante más de 1 minuto

| Presencia de episodios De TAS<20% basal | Fentanilo | Remifentanilo |
|--|-------------|---------------|
| No | 22 (40,74%) | 29 (45,31%) |
| Si | 32 (59,25%) | 35 (54,68%) |

$p > 0,05$. Los valores se expresan como el número y porcentaje de pacientes que presentaron los episodios de alteración hemodinámica.

Tabla 11. N° de episodios de FC > 20% de la basal durante más de 1 minuto

| N° episodios de FC > 20% basal | Fentanilo | Remifentanilo |
|-----------------------------------|-------------|---------------|
| 0 | 52 (96,29%) | 57 (89,06%) |
| 1 | 2 (3,7%) | 4 (6,25%) |
| 2 | 0 | 2 (3,12%) |
| 3 | 0 | 1 (1,56%) |

$p > 0,05$. Los valores se expresan como el número y porcentaje de pacientes que presentaron los episodios de alteración hemodinámica.

Tabla 12. N° de pacientes que presentaron ≥ 1 episodios de FC > 20% basal durante más de 1 minuto

| Presencia de episodios de FC>20% | Fentanilo | Remifentanilo |
|-------------------------------------|-------------|---------------|
| No | 52 (96,29%) | 57 (89,06%) |
| Si | 2 (3,7%) | 7 (10,94%) |

$p > 0,05$. Los valores se expresan como el número y porcentaje de pacientes que presentaron los episodios de alteración hemodinámica.

Tabla 13. N° de episodios de FC < 20% de la basal durante más de 1 minuto

| N° episodios De FC < 20% basal | Fentanilo | Remifentanilo |
|-----------------------------------|-------------|---------------|
| 0 | 50 (92,59%) | 58 (92,06%) |
| 1 | 4 (7,4%) | 5 (7,93%) |

$p>0,05$. Los valores se expresan como el número y porcentaje de pacientes que presentaron los episodios de alteración hemodinámica.

Tabla 14. N° de pacientes que presentaron ≥ 1 episodios de FC < 20% basal durante más de 1 minuto

| Presencia de episodios De FC<20% | Fentanilo | Remifentanilo |
|-------------------------------------|-------------|---------------|
| No | 50 (90,59%) | 58 (92,06%) |
| Si | 4 (9,1%) | 5 (7,93%) |

$p>0,05$. Los valores se expresan como el número y porcentaje de pacientes que presentaron los episodios de alteración hemodinámica.

Tabla 15. N° de pacientes que recibieron fármacos vasoactivos

| Administración de Fármacos vasoactivos | Fentanilo | Remifentanilo | Sig |
|---|-------------|---------------|------|
| Si | 25 (46,29%) | 35 (54,68%) | 0,23 |
| No | 29 (53,7%) | 29 (45,31%) | |

$p>0,05$. Los valores se expresan como número y porcentaje de pacientes que recibieron fármacos vasoactivos

5.2.2.2 Otros efectos adversos

No se registró ningún acontecimiento adverso grave intraoperatorio.

5.2.3 Tiempos de despertar y pruebas de orientación temporoespacial

El tiempo que transcurrió desde la finalización de la sutura de la piel hasta el inicio de la ventilación espontánea, la apertura de ojos a la voz y la extubación tuvo lugar más precozmente en los pacientes analgésicos con remifentanilo que con fentanilo, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

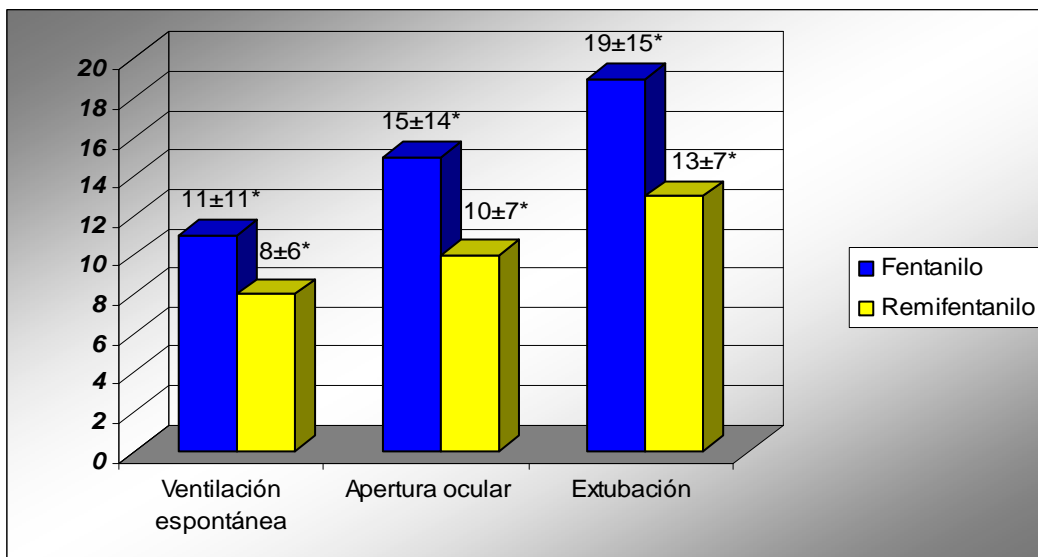
Si desglosamos a los pacientes por franjas de edad en sujetos mayores de 65 años y menores o igual a 65, con independencia del grupo de opiáceo al que pertenecieran, lo que observamos es que los tiempos de recuperación de la anestesia son superiores en los pacientes mayores que en los jóvenes para los 3 grupos de variables que analizamos, pero únicamente en el inicio de la ventilación espontánea las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Por otro lado también dividimos el total de la muestra poblacional, los 119 pacientes según el estado físico ASA, agrupados en pacientes ASA I y II con pacientes ASA III y comparamos los tiempos de despertar.

Los resultados que observamos mostraron que no había diferencias significativas en los tiempos de recuperación a pesar de que los sujetos presentaran una mayor patología previa a la cirugía.

Los resultados se exponen en las figuras 9-11.

Figura 9. Tiempos de recuperación de la anestesia en minutos

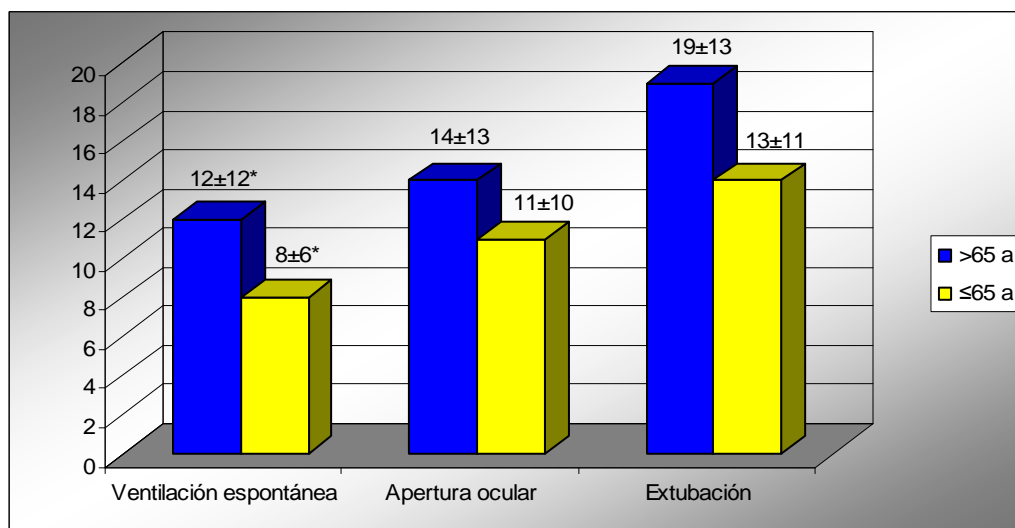


* $p < 0,05$. Las diferencias fueron significativas en los tres tiempos de la medición.

Tiempo calculado desde el fin de la sutura de la piel hasta los momentos de la medición.

Los valores se expresan como media \pm DS y los tiempos se muestran en min.

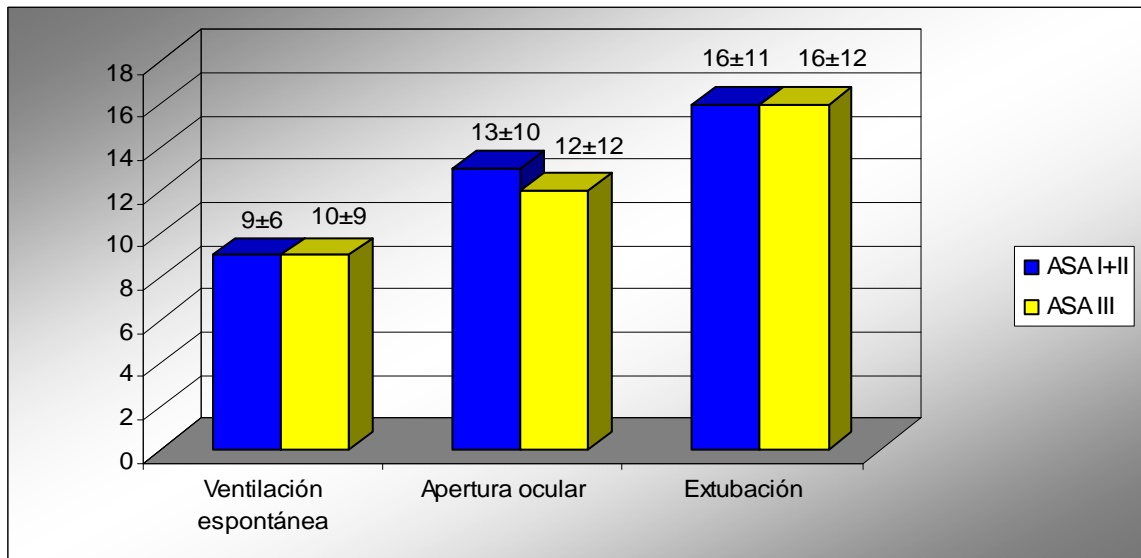
Figura 10. Tiempos de despertar en función de la edad



* $p > 0,05$. Las diferencias fueron significativas para el inicio de la ventilación espontánea.

Los valores se expresan como media \pm DS y los tiempos se muestran en min.

Figura 11. Tiempos de despertar en función del estado físico del ASA



$p > 0,05$. Las diferencias no fueron significativas.

Los valores se expresan como media \pm DS y los tiempos se muestran en min.

Calidad del despertar y pruebas de orientación temporoespacial

La evaluación de la calidad del despertar y del grado de orientación temporoespacial, como hemos comentado en el apartado de la medición de variables se realizó mediante un cuestionario de 3 preguntas.

Los resultados se exponen en la tabla 16 y muestran que un mayor número de pacientes respondieron correctamente a las 3 preguntas en el grupo remifentanilo con una $p < 0,05$.

Como se observa en la tabla, la pregunta que presentó más dificultades en ser respondida correctamente fue la de la fecha de la intervención, mientras que en el nombre y la ubicación presentaron menos equivocaciones.

Tabla 16. Cuestionario de pruebas de orientación temporoespacial

| Cuestionario | Responde pregunta | Fentanilo | Remifentanilo | Sig |
|--------------|-------------------|-----------|---------------|---------|
| Nombre | Si | 31 | 53 | <0,001* |
| | No | 20 | 7 | |
| Fecha | Si | 22 | 48 | <0,001* |
| | No | 29 | 12 | |
| Ubicación | Si | 25 | 52 | <0,001* |
| | No | 6 | 8 | |

* $p < 0,001$. Los valores se expresan como el número de pacientes

5.2.4 Nivel de satisfacción del anestesiólogo con el procedimiento

El nivel de satisfacción del anestesiólogo con el procedimiento anestésico fue superior para el grupo remifentanilo en el aspecto global y en las características relacionadas con el despertar, mientras que en la valoración de la hemodinamia y de los efectos adversos las diferencias no han sido estadísticamente significativas (tabla 17).

Tabla 17. Nivel de satisfacción del anestesiólogo con el procedimiento

| Aspecto a valorar | Valoración | Fentanilo | Remifentanilo | Sig |
|-------------------|------------|-----------|---------------|--------|
| Hemodinámica | Mal | 0 | 2 | 0,1 |
| | Regular | 11 | 12 | |
| | Bien | 31 | 26 | |
| | Excelente | 10 | 22 | |
| Recuperación | Mal | 2 | 0 | <0,001 |
| | Regular | 11 | 3 | |
| | Bien | 25 | 23 | |
| | Excelente | 14 | 35 | |
| Efectos adversos | Mal | 1 | 0 | 0,46 |
| | Regular | 3 | 2 | |
| | Bien | 25 | 26 | |
| | Excelente | 22 | 33 | |
| Impresión global | Mal | 1 | 0 | 0,04 |
| | Regular | 6 | 4 | |
| | Bien | 36 | 34 | |
| | Excelente | 9 | 23 | |

p<0,05*. Los valores se expresan como número de pacientes.

5.3 Postoperatorio

5.3.1 Valoración de la intensidad de dolor (EVA)

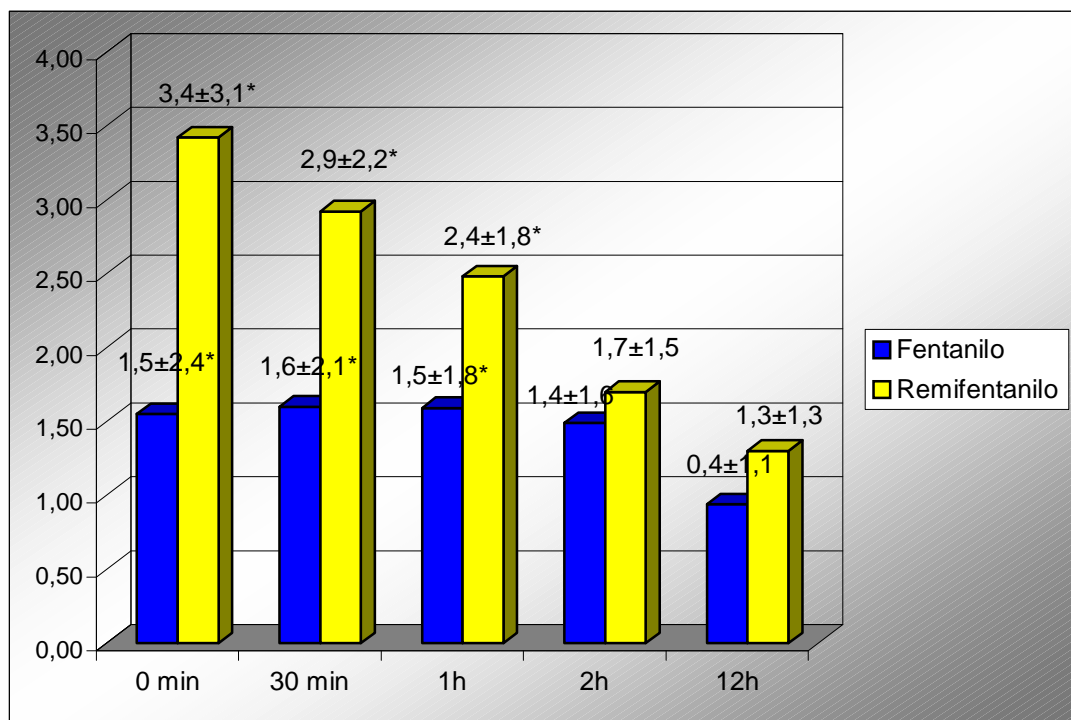
Los valores de EVA objetivados en reposo en el momento de la llegada a la sala de recuperación, a los 30 minutos y a la hora de la intervención fueron significativamente inferiores en el grupo fentanilo, mientras que en las dos últimas determinaciones realizadas a las 2 y las 12 horas, las diferencias observadas ya no fueron estadísticamente significativas.

No obstante, como se visualiza en el histograma, la media de los valores de EVA fue inferior a 3 en todos los momentos del postoperatorio en que se

realizó la medición con la excepción de los pacientes tratados con remifentanilo que a su llegada a la PACU presentaron una media de EVA de 3,42.

Los resultados se exponen en la figura 12.

Figura 12. Valores de EVA en la PACU



* $p < 0,05$. Las diferencias fueron significativas para la determinación del EVA a la llegada a la PACU, a los 30 y 60 minutos.

Los resultados se muestran como media \pm DS.

En relación a la analgesia de rescate, el 43,75% de los pacientes tratados con remifentanilo precisaron algún tipo de analgesia adicional, mientras que entre los pacientes tratados con fentanilo fue el 32% de los pacientes; sin embargo no se observó una diferencia significativa. Los resultados se exponen en la tabla 18.

Tabla 18. Requerimientos de analgesia de rescate

| Analgesia de rescate | Fentanilo | Remifentanilo | Sig |
|----------------------|-------------|---------------|------|
| Si | 17 (32%) | 28 (43,75%) | 0,13 |
| No | 36 (67,92%) | 36 (56,25%) | |

$p > 0,05$. Los resultados se expresan como el número y porcentaje de pacientes.

5.3.2 Incidencia de efectos adversos en el postoperatorio

Los parámetros hemodinámicos analizados en los 5 tiempos del postoperatorio se muestran en las tablas 19, 20 y figura 13. Destaca una gran estabilidad y no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

En relación con la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, en el grupo fentanilo 4 pacientes (7,27%) tuvieron náuseas, 3 pacientes (5,45%) presentaron vómitos y únicamente 2 pacientes (3,63%) requirieron un tratamiento antiemético adicional. Mientras que en el grupo remifentanilo 3 pacientes (4,68%) tuvieron náuseas y vómitos y los 3 precisaron medicación antiemética.

En 3 casos se administró ondansetrón y en 2 casos metoclopramida; en todos se trató de episodios aislados que o bien se autolimitaron o respondieron bien a la medicación. Tampoco encontramos diferencias significativas.

La presencia de prurito durante las primeras horas de la intervención fue de un 3,8 y 4,7 % en el grupo fentanilo y remifentanilo respectivamente y en ningún caso requirió cambio de la técnica analgésica o retirada del fentanilo de la perfusión epidural. Las diferencias no fueron significativas.

Tabla 19. Evolución de la TAS en la PACU

| | Fentanilo | Remifentanilo |
|--------------|-----------|---------------|
| TAS 0 min | 113 ± 25 | 117 ± 26 |
| TAS 30 min | 116 ± 21 | 121 ± 19 |
| TAS 60 min | 119 ± 18 | 122 ± 21 |
| TAS 120 min | 123 ± 18 | 123 ± 19 |
| TAS 12 horas | 120 ± 60 | 118 ± 23 |

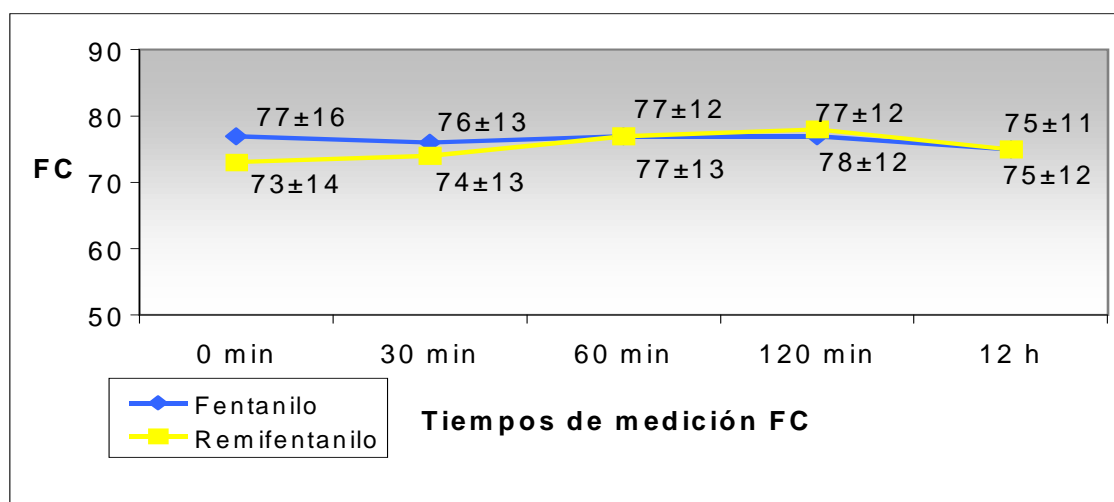
$p > 0,05$.

Tabla 20. Evolución de la TAD en la PACU

| | Fentanilo | Remifentanilo |
|--------------|-----------|---------------|
| TAD 0 min | 60 ± 12 | 63 ± 14 |
| TAD 30 min | 63 ± 12 | 64 ± 11 |
| TAD 60 min | 64 ± 11 | 64 ± 11 |
| TAD 120 min | 66 ± 13 | 65 ± 11 |
| TAD 12 horas | 61 ± 13 | 62 ± 11 |

$p > 0,05$.

Figura 13. Evolución de la FC en la PACU



$p > 0,05$.

5.3.2.1 Otros efectos adversos en el postoperatorio

Se notificó la aparición de un efecto adverso grave en el hospital *Germans Trias i Pujol* y correspondió al caso nº 54 del grupo fentanilo.

Se trató de un paciente de 71 años de edad, al que se realizó una lobectomía pulmón que transcurrió sin incidencias. Finalizada la intervención fue trasladado a la sala de recuperación postanestésica donde presentó una bradicardia extrema seguida de un paro cardíaco que tras maniobras de reanimación el paciente recuperó a ritmo sinusal. A las 24 horas de la intervención fue dado de alta a la planta hospitalaria.

Tras el acontecimiento, el anestesiólogo presente en la intervención, únicamente destacó un despertar más lento de lo esperado (25 minutos desde el final de la intervención hasta la extubación).

Se cumplimentó el formulario de efectos adversos graves y se notificó según el procedimiento habitual a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y a los Comités éticos de investigación clínica involucrados en el ensayo.

Se define el acontecimiento adverso como cualquier experiencia no deseada que ocurra a un paciente cuando es sometido a una investigación clínica, se considere o no relacionada con los productos de investigación. Dicho efecto adverso se consideró como grave ya que puso en peligro la vida del paciente.

No se identificó la causa de la parada cardíaca aunque se atribuyó a una probable depresión respiratoria secundaria a opiáceos (se administraron un total de 1100 microgramos de fentanilo en 150 minutos de cirugía), a pesar de que no se administró naloxona y por tanto no pudo confirmarse la sospecha clínica.

No se registró ningún otro acontecimiento adverso grave en el perioperatorio.

5.3.3 Otros datos clínicos postoperatorios

Los valores medios de hemoglobina y hematocrito en el postoperatorio inmediato fueron de $11,51 \pm 1,69 \text{ g dl}^{-1}$ y $34,17 \pm 4,89 \%$ respectivamente para el grupo remifentanilo y de $12,09 \pm 1,89 \text{ g dl}^{-1}$ y $35,87 \pm 5,49 \%$ para el fentanilo, sin hallarse diferencias entre ambos grupos.

La gasometría arterial (GA) postoperatoria realizada con la mascarilla de Venturi con una fracción inspirada de oxígeno estimada del 30% a los 30 minutos y a los 120 minutos, mostró que los pacientes del grupo remifentanilo presentaron una pCO_2 significativamente inferior respecto al otro grupo. Los valores se muestran en las tablas 21 y 22.

En la discusión hacemos referencia a los valores de la presión parcial de oxígeno que como observamos en la tabla 21 son superiores a los 30 minutos que a las 2 horas.

Tabla 21. GA realizada a los 30 minutos de la llegada a la sala de recuperación

| Gas. arterial 30 min | Fentanilo | Remifentanilo |
|----------------------|--------------------|--------------------|
| PH | $7,34 \pm 0,48$ | $7,35 \pm 0,45$ |
| PO_2 | $122,31 \pm 64,04$ | $126,34 \pm 39,81$ |
| pCO_2 | $47,55 \pm 6,55^*$ | $43,10 \pm 4,04^*$ |
| HCO_3^- | $24,67 \pm 2,01$ | $24,24 \pm 1,60$ |
| EB | $-0,65 \pm 2,13$ | $-0,54 \pm 1,72$ |
| SatO2 | $96,74 \pm 2,42$ | $97,95 \pm 1,77$ |

* $p < 0,05$. Datos expresados como media \pm DS.

Tabla 22. GA realizada a los 120 minutos de la llegada a la sala de recuperación

| Gas. arterial 120 min | Fentanilo | Remifentanilo |
|-------------------------------|----------------|----------------|
| pH | 7,35 ± 0,58 | 7,38 ± 0,33 |
| pO ₂ | 106,55 ± 30,79 | 116,97 ± 32,75 |
| pCO ₂ | 47,16 ± 11,86* | 43,85 ± 4,53* |
| HCO ₃ ⁻ | 24,75 ± 2,83 | 24,44 ± 1,72 |
| EB | -0,20 ± 2,83 | -0,21 ± 1,74 |
| SatO ₂ | 97,29 ± 1,49 | 97,44 ± 1,55 |

* p<0,05. Datos expresados como media ± DS.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este ensayo clínico muestran que la combinación de remifentanilo o fentanilo con propofol en el régimen de anestesia total endovenosa en la cirugía de resección pulmonar lobar por toracotomía posterolateral a las dosis descritas en el protocolo, aportan una gran estabilidad hemodinámica y un despertar precoz.

La evaluación de la estabilidad hemodinámica, objetivo principal del estudio, no ha mostrado diferencias destacadas a lo largo del procedimiento. Conviene resaltar que en el momento de la extubación y en el postoperatorio inmediato las cifras de tensión arterial fueron superiores en el grupo remifentanilo respecto al grupo fentanilo.

Esta respuesta podría atribuirse a un menor efecto analgésico residual del remifentanilo comparado con el fentanilo, así como una mayor respuesta simpática con remifentanilo por un despertar más precoz.

Dichos resultados parecen mostrar cierta discordancia con la creencia clásica que el remifentanilo producía una marcada hipotensión y bradicardia que incluso inicialmente habían desaconsejado o limitado parcialmente su uso en determinadas especialidades donde predominasen los pacientes de alto riesgo anestésico.

Probablemente dicho efecto sobre la hemodinamia se observó en los inicios de la utilización del remifentanilo en que se empleaban dosis muy superiores a las actuales (bolo de $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ y perfusiones $\geq 0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) y además de los efectos secundarios citados había una no despreciable incidencia de rigidez torácica cuando no se asociaba un relajante neuromuscular.

Nuestra experiencia clínica no muestra una diferencia significativa en la frecuencia de la hipotensión en los entre los 2 opioides estudiados a las dosis empleadas.

Concretamente el 59,25% de los pacientes tratados con fentanilo presentaron uno o más episodios de hipotensión, mientras que con remifentanilo fue del 54,68%, pero la totalidad de los pacientes que presentaron mayor número (5 ó más) de episodios de hipotensión durante el mismo procedimiento correspondieron al grupo remifentanilo, de lo cual podemos deducir que en los pacientes tratados con remifentanilo la hipotensión es más persistente.

No obstante, cabe señalar que la hipotensión arterial valorada como el descenso de la TAS por debajo del 20% del valor basal, fue transitoria y los episodios se limitaron con las medidas habituales, modificando la perfusión de fármacos según la pauta del protocolo y con la administración de efedrina que se llevó a cabo en casi la totalidad de dichos pacientes. Tampoco se observaron diferencias respecto a la medicación vasopresora recibida para mantener la estabilidad hemodinámica. El tipo de fármaco vasoactivo administrado fue el mismo para ambos grupos, exceptuando el caso de la dopamina que únicamente se empleó en 3 pacientes y todos correspondieron al grupo remifentanilo. A la vista de los resultados, hemos observado que la elección del fármaco vasoactivo está muy sujeta a la práctica habitual de cada centro hospitalario, de este modo, los pacientes que recibieron dopamina correspondieron al mismo hospital.

En ningún caso fue necesario administrar ningún fármaco vasoconstrictor de acción directa, ni como bolo puntual ni en perfusión continua.

Respecto a la utilización de la atropina, los resultados no son concluyentes, ya que en el formulario de recogida de datos no se distinguió si se utilizaba para paliar los efectos de la neostigmina o similares en la reversión de la relajación muscular o bien para remontar una bradicardia durante el transcurso del procedimiento.

En cirugía cardíaca y neurocirugía se han realizado múltiples trabajos que evalúan la estabilidad cardiovascular entre remifentanilo y fentanilo. Debemos ser prudentes en la extrapolación de los resultados a nuestro estudio ya que en la mayoría de casos de cirugía cardiovascular las dosis de fentanilo empleadas fueron superiores a las habituales y además en el intraoperatorio participan factores que actúan directamente sobre las resistencias vasculares y por tanto sobre la tensión arterial, como son la circulación extracorpórea y fármacos inotrópicos, sin olvidar que además se trata de un tipo de pacientes con patología coronaria y/o valvular conocida y polimedicados. Además de no siempre emplear el propofol como hipnótico sino una anestesia balanceada, que dificulta aún más la comparación de resultados.

Salvaguardando las distancias y teniendo en cuenta los matices citados previamente, Balakrishnan tampoco encontró diferencias en la respuesta hemodinámica en diversos momentos del procedimiento neuroquirúrgico, incluida la intubación orotraqueal y en las primeras horas del postoperatorio entre los grupos de opioides estudiados, fentanilo y remifentanilo²⁹.

Howie, siguiendo en la misma línea de trabajo pero en cirugía cardíaca, también observó que con remifentanilo eran necesarios menos cambios en la titulación de la medicación así como una menor administración de aminas vasoactivas que con fentanilo y al igual que Wang *et al* consideraron la combinación de remifentanilo-propofol más adecuada para controlar los eventos estresantes como la laringoscopia y la esternotomía^{31, 35, 87-88}.

Contrariamente, otras publicaciones muestran mayores episodios de hipotensión con remifentanilo que requirieron fármacos inotrópicos^{31, 34-35, 88}.

Continuando con los efectos adversos, a pesar de la notificación de un efecto adverso grave, creemos que ambos regímenes anestésicos son seguros y bien tolerados a las dosis empleadas. El efecto adverso grave presentado podría considerarse un efecto adverso predecible si se tratase de una depresión respiratoria debido a opiáceos, pero no lo podemos aseverar, debido a que no se administró el antagonista (naloxona).

El resto de efectos adversos presentados son los característicos de la acción de los opioides potentes sobre los receptores μ y son predecibles.

Por las características del diseño podemos establecer pocas conclusiones sobre los datos obtenidos en cuanto a la incidencia de náuseas, vómitos, prurito y depresión respiratoria, ya que la recogida de datos se prolonga únicamente hasta las 12 horas de finalizar la cirugía.

Sin embargo, es sintomático que no hubiera diferencias significativas entre los dos grupos, ya que estando los pacientes conscientes y orientados en un porcentaje aceptable, la valoración subjetiva de las náuseas y prurito fue parecida para ambos grupos.

La incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios fue del 7'5% en el conjunto de la muestra poblacional estudiada, porcentaje muy inferior al estimado en la población general (20-30%)⁸⁹.

De forma global, la toracotomía se trata de una cirugía poco emetizante, en un grupo de pacientes con riesgo de bajo a moderado de padecer náuseas y vómitos ya que en su mayoría son hombres y con una alta presencia del hábito tabáquico y que además la técnica anestésica empleada con un régimen endovenoso con propofol presenta un efecto protector frente a la aparición de náuseas y vómitos⁹⁰⁻⁹³.

A pesar de esto, en el diseño del estudio se decidió realizar profilaxis antiemética con ondansetrón para evitar en la medida de lo posible la presencia de vómitos que exacerbasen el dolor de la toracotomía y que pudiera interferir en los resultados. Únicamente de forma puntual hubo de repetirse el tratamiento antiemético en la PACU y los episodios remitieron. La presencia de náuseas y vómitos en trabajos realizados en cirugía cardíaca es muy alta (náuseas 40-50% y vómitos 18%)^{32, 94} y se aleja de nuestros resultados.

En cirugía torácica no se ha estimado la incidencia de dichos efectos adversos, pero en la mayoría de trabajos revisados no se observan diferencias entre remifentanilo y fentanilo por lo que respecta a la emesis^{29, 36, 95}.

También fue escasa la incidencia de prurito y sólo se detectó ante un cuestionario dirigido y en ningún caso requirió ninguna maniobra excepcional como la retirada de fentanilo de la bomba de perfusión continua.

La observación del grado de depresión postoperatoria no pudo realizarse tal como se convino, ya que a la vista de los resultados obtenidos de la gasometría arterial a los 30 y 120 minutos podemos presuponer que probablemente el aporte de oxígeno no fue el mismo en las dos determinaciones, ya que la presión parcial de oxígeno fue muy superior a los 30 minutos de la llegada a reanimación que a las dos horas, cuando el paciente está más alerta, tranquilo y colaborador. Podría haber sucedido que en el momento de la salida de quirófano del paciente se hiciera el traslado con la mascarilla de Venturi al 50% y en el momento de la extracción de los primeros gases no se hubiera rectificado al 30% como indicaba el protocolo y por tanto los resultados no serían comparables.

De todas formas no hubo ningún caso en que fuera necesario el aporte de un sistema de ventilación externo, bien fuera manual o mecánico una vez los pacientes fueron extubados y trasladados a la sala postoperatoria, exceptuando el caso previamente comentado del efecto adverso grave.

Sin embargo, los resultados obtenidos en la $p_a\text{CO}_2$ con remifentanilo son claramente inferiores en los dos tiempos, lo cual podría atribuirse a que los pacientes con fentanilo están más dormidos y tienden a una mayor hipoventilación que con remifentanilo; como veremos más adelante el hecho de que los pacientes tratados con remifentanilo presenten discretamente más dolor no pensamos que incida en la hipoventilación ya que la intensidad del dolor continua siendo leve.

Las características farmacocinéticas del remifentanilo posibilitan un exhaustivo control del dolor sin comprometer la recuperación de la función respiratoria del paciente.

Respecto a los tiempos de despertar y recuperación de la anestesia, fueron inferiores con remifentanilo, como era previsible por su vida media sensible al contexto que es independiente de la perfusión.

La diferencia máxima de tiempo entre los dos grupos y en cualquiera de los momentos estudiados: inicio de la ventilación espontánea, apertura de ojos y extubación a pesar de ser estadísticamente significativa fue de un máximo de 6 minutos.

Hemos de considerar que dicha diferencia de tiempo quizás no es tan acusada como la que cabría esperar ya que el fentanilo endovenoso se dejó de administrar momentos antes de iniciar la analgesia epidural, es decir, un mínimo de 30 minutos antes de la extubación, por lo que la fase de eliminación del fentanilo ya se había iniciado mucho antes de la determinación de los tiempos.

El momento de la extubación se determinó siguiendo los criterios clínicos habitualmente empleados: ventilación espontánea, alguna respuesta a la orden, eliminación de la acción de los miorelajantes, etc.

El despertar más precoz con remifentanilo, aún siendo estadísticamente significativo no creemos que sea clínicamente relevante ya que no podemos demostrar que estos minutos supongan un inicio más precoz de la rehabilitación respiratoria o una influencia en el alta hospitalaria.

Nos pareció interesante hacer una correlación entre la edad y los tiempos de despertar. Otros autores ya lo habían evaluado previamente y destaca el trabajo de Cheng en cirugía cardíaca que observó que los pacientes mayores de 70 años presentaban unos tiempos de extubación superiores que los ≤ 70 años, tanto con remifentanilo como con fentanilo pero con este último las diferencias eran más acusadas³².

Nuestro trabajo corrobora estos resultados aún en pacientes más jóvenes (65 años) aunque las diferencias únicamente fueron significativas para el inicio de la ventilación espontánea. El análisis en función del grupo de opiáceo recibido no se realizó por la escasez de los sujetos mayores de 65 años.

También estratificamos la variable “tiempo de despertar” en función del ASA. En otras especialidades, las escalas de riesgo preoperatorio están bien establecidas y son altamente utilizadas como factor pronóstico de la morbimortalidad. Cheng *et al* volvió a reflejar que a mayor patología previa más se prolongaba la extubación³².

Otros investigadores, continuando en la línea de la cirugía cardíaca, también asociaron un mayor riesgo preoperatorio con un retraso en la extubación y mayor estancia hospitalaria⁹⁶⁻⁹⁸.

En cirugía torácica a pesar de que los factores de riesgo son de sobras conocidos, no se utiliza de forma rutinaria o universal una clasificación o escala de factores de riesgo, aunque probablemente lo sería en relación a las pruebas funcionales respiratorias. Así que en el presente ensayo clínico evaluamos la relación entre los pacientes con mayor patología previa, considerados ASA III (ya que uno de los criterios de exclusión del protocolo era pacientes con ASA > III) y los tiempos de despertar y no mostró ninguna diferencia con los pacientes previamente sanos, a diferencia de los que esperaríamos encontrar.

Las publicaciones al respecto son muy variables, especialmente en cirugía cardíaca en que la extubación no tiene lugar en quirófano. Encontramos desde trabajos que coinciden con nuestros hallazgos en un tiempo de despertar inferior con remifentanilo^{29, 36} hasta otros que no hallaron diferencias³²⁻³⁵ y finalmente existe un autor que en su trabajo obtuvo un tiempo de despertar superior con remifentanilo³¹.

En cirugía torácica no hemos encontrado ningún trabajo publicado que haga la comparación.

Además de un despertar más precoz con remifentanilo, la calidad del despertar que nosotros evaluamos como la capacidad de responder correctamente a las preguntas referentes al nombre del paciente, fecha y lugar de la intervención fueron también favorables para el remifentanilo, con un tiempo de respuesta inferior.

Nuestros resultados concuerdan con los de Balakrishnan²⁹ y con los de Möllhoff T *et al* quienes también obtuvieron diferencias entre ambos

opiáceos observando una mayor confusión con fentanilo³¹ al pasar un test durante las primeras 72 horas del postoperatorio.

Una vez concluido el procedimiento, nos pareció de interés la valoración del nivel de satisfacción del anestesiólogo con la anestesia administrada y desglosarlo en los aspectos de mayor relevancia de cara a nuestras observaciones. En el capítulo de resultados hemos mostrado como la recuperación y la valoración global del remifentanilo fue mejor valorada por los anestesiólogos, mientras que en los aspectos hemodinámicos y de efectos adversos no se observaron diferencias.

Previamente en neurocirugía se había formulado un cuestionario algo más detallado a anestesiólogos y cirujanos acerca del grado de satisfacción anestésica. Los anestesiólogos mostraron una clara preferencia por el remifentanilo en las 4 categorías estudiadas que incluyeron la respuesta a la intubación, valores hemodinámicos, la calidad del despertar y el conjunto de la anestesia, mientras que los cirujanos sólo se decantaron por el remifentanilo en el despertar y en la evaluación global²⁹.

Como hemos destacado a lo largo del trabajo, un aspecto prioritario en cirugía torácica es el correcto control del dolor postoperatorio.

En el presente ensayo clínico hemos considerado la variable de la escala visual analógica del dolor, como una variable cuantitativa porque así creímos que los resultados serían más comprensibles y podrían hacerse comparaciones más sutiles si las diferencias eran escasas.

No obstante somos conscientes que en el postoperatorio inmediato probablemente al paciente le es más fácil definir el grado de dolor como una variable cualitativa ordinal que no diciendo un número.

La intensidad del dolor en las primeras doce horas del postoperatorio en casi la totalidad de los pacientes fue de intensidad leve (EVA < 3) por lo que consideramos que el paso de analgesia endovenosa a epidural se realizó correctamente y ambos tratamientos son eficaces para el control del dolor según la pauta descrita.

Hemos de tener en cuenta que la analgesia epidural, que es la principal responsable del alivio del dolor intercostal fue la misma para ambos grupos. Sin embargo encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de EVA en el momento de la llegada a la sala de reanimación y a los 30 y 60 minutos del postoperatorio. El hecho de que estas diferencias significativas en el EVA tuvieran lugar durante la primera hora del postoperatorio y mostrasen valores de EVA superiores en el grupo remifentanilo podría deberse principalmente a 2 factores; en primer lugar por la ausencia de la analgesia residual del remifentanilo y en segundo lugar a que los pacientes tratados con remifentanilo al estar más despiertos durante los primeros minutos pudieran estar más angustiados o ser más conscientes de que acababan de ser intervenidos.

En cualquier caso, es nuestra opinión que a pesar de que los resultados han sido estadísticamente significativos, las diferencias son pequeñas y serían clínicamente irrelevantes. A la vista de los resultados no creemos que sea necesario cambiar la pauta analgésica.

Por lo que a las necesidades de analgesia de rescate se refiere, en el diseño del estudio no se distinguió si la analgesia adicional era requerida por el dolor de hombro, dolor referido muy habitual en las toracotomías y que suele ceder con un antiinflamatorio o bien por dolor en la zona de la incisión, por lo que no podemos sacar más conclusiones.

Una vez más encontramos resultados dispares al revisar la intensidad de dolor en los trabajos realizados en neurocirugía y cirugía cardíaca que comparan los opiáceos objeto de estudio.

Las referencias bibliográficas de otras especialidades son únicamente a título informativo ya que como hemos destacado en la introducción el dolor en cirugía torácica posee unas características únicas y está considerado como un dolor de elevada intensidad.

En la mayoría de ellos, no se encontraron diferencias en los valores de EVA entre remifentanilo y fentanilo^{32, 94}; otros autores no observaron diferencias en la necesidad de analgesia de rescate^{87, 95} mientras que para otros, los requerimientos de morfina de rescate fueron los mismos pero los pacientes

tratados con remifentanilo lo precisaron antes²⁹. En cambio Rauf y Möllhoff mostraron como el remifentanilo en cirugía cardíaca se asociaba a un incremento en la administración de opiáceos durante la primera hora tras la interrupción de la perfusión y precisaba mayor analgesia adicional desde el fin de la cirugía hasta la extubación^{31, 99}.

La comparación de los dos opioides es útil en la práctica clínica siempre que las dosis empleadas sean equipotentes.

En nuestro trabajo puesto que no disponíamos de referencias en la bibliografía sobre el uso de remifentanilo en cirugía torácica, las dosis de remifentanilo se administraron siguiendo las recomendaciones genéricas del fabricante mientras que para fentanilo se hizo de acuerdo con la práctica clínica habitual. No obstante, a la vista de los resultados y la escasa manipulación farmacológica o ajustes de la medicación que ha sido necesaria para mantener los parámetros hemodinámicos podemos deducir que la dosificación de fármacos empleada era adecuada y se trata de fármacos equipotentes en el aspecto hemodinámico.

El consumo de propofol tal como esperábamos observar en los resultados ha sido inferior en el grupo remifentanilo. En la descripción del protocolo ya se contemplaba una menor dosis de propofol tanto en la inducción como en el mantenimiento anestésico cuando se combinaba con remifentanilo, por los motivos explicados previamente en el apartado de la TIVA en la introducción. Son muchos los trabajos que ya demostraron que cuando se utiliza remifentanilo las necesidades de propofol disminuyen comparado con la de otros opiáceos (fentanilo y alfentanilo), para conseguir un mismo plano anestésico^{28, 34, 100-101}.

A del Gaudio en un estudio realizado en neurocirugía con una anestesia total endovenosa también obtuvo resultados similares, pero con la diferencia que ellos pautaron la misma concentración plasmática de propofol para ambos grupos, pero debido a episodios de hipotensión persistente fueron disminuyendo progresivamente la velocidad de infusión de la bomba hasta que al finalizar el procedimiento la dosis administrada de propofol en

combinación con remifentanilo resultó estadísticamente inferior que con fentanilo³⁶.

Respecto a las velocidades medias de infusión de remifentanilo, en cirugía torácica no disponemos de referencias previas, pero en neurocirugía las velocidades de mantenimiento empleadas corresponden con nuestros hallazgos y oscilan entre valores de $0,33 \pm 0,12 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ (en combinación con isoflurano sin protóxido)²⁹.

Estos resultados están en la línea de nuestros hallazgos, ya que en el momento del diseño del protocolo las dosis de fármacos se hicieron en base a las recomendaciones que partía de una velocidad media de infusión de $0,25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$.

Entre las limitaciones del presente estudio encontramos en primer lugar que que al no tratarse de un estudio ciego, el análisis de las variables subjetivas, podría haberse visto influenciada por el investigador. No obstante, exceptuando el nivel de satisfacción del anestesiólogo con el procedimiento, el resto de parámetros intraoperatorios evaluados, tales como los valores hemodinámicos o tiempos de despertar son parámetros objetivos. En la PACU el registro de los niveles de EVA, así como del resto de variables lo realizó la enfermera que desconocía cual había sido el opiáceo administrado intraoperatoriamente.

En segundo lugar también podríamos asumir que para hacer la comparación farmacológica y para calcular los tiempos de despertar se debería partir de una misma profundidad anestésica. Debido a que no todos los centros participantes disponían de monitorización biespectral o entropía dicho aspecto no pudo llevarse a cabo. Lo mismo sucedió con el método empleado para la infusión continua de los fármacos. A pesar de que con la TIVA lo más recomendable es la administración de los fármacos endovenosos por objetivo de concentración plasmática, nosotros no pudimos realizarlo así porque parte de los hospitales carecían de dichos dispositivos y se emplearon en su lugar las bombas de infusión volumétricas.

En tercer lugar, la monitorización de la respuesta hemodinámica para valorar un efecto analgésico sobre la cirugía, como comentamos en la introducción, ha sido ampliamente utilizada en la investigación de la anestesia clínica. Desafortunadamente esto es así porque no existe actualmente otro modelo más fiable. Sin embargo la respuesta hemodinámica puede estar condicionada por una gran cantidad de factores que no sean necesariamente una falta de analgesia ante un estímulo quirúrgico, como podría ser un plano hipnótico insuficiente, que también implicaría la alteración de la respuesta hemodinámica.

Tampoco tenemos una manera sencilla de conocer si el control de un fármaco sobre la respuesta hemodinámica se debe a un efecto sobre el estímulo que provoca dicha respuesta (falta de analgesia, hipnosis, etc.) o simplemente un efecto depresor sobre el sistema cardiovascular.

A pesar de todos estos condicionantes, la forma más habitual de valorar intraoperatoriamente el nivel de analgesia es mediante la observación de las variables hemodinámicas y éste fue el método que utilizamos, aún sabiendo que es susceptible de alterarse por otros factores.

En cuarto lugar, destacaríamos que en el momento de la evaluación del dolor en la sala de recuperación no se distinguió entre el dolor intercostal de la toracotomía y el dolor de hombro referido y por tanto no pudimos distinguir cual era el motivo de la administración de la analgesia de rescate.

Además, ya hemos comentado que se consideró la variable EVA como cuantitativa, aún sabiendo que para muchos pacientes no es de tan fácil comprensión como si se tratase de una variable ordinal.

En quinto lugar, citaríamos que el número de casos recogido no llegó a la muestra calculada (faltaron 8 casos para completar el tamaño muestral estimado) debido a la deserción de algún hospital y las exclusiones realizadas por cambios quirúrgicos o de la técnica anestésica. La finalización del seguro y no encontrar más financiación para la ampliación del estudio impidió la recogida de más casos.

Otra limitación propia de cualquier estudio multicéntrico es que está sujeto a la heterogeneidad de diversos factores como el equipo humano que desarrolla el estudio, diferente material (monitorización), etc.

Finalmente, y a la vista de los resultados cabría preguntarse:

¿Qué beneficios aportan al paciente y al anesthesiólogo las ventajas que ofrece el remifentanilo en los tiempos de despertar?

¿Y las desventajas del remifentanilo en la intensidad de dolor?

Como hemos visto, no únicamente hay un a extubación más precoz si no que también se acompaña de un paciente más despierto y alerta que se traduce con un posible traslado más temprano a la sala de recuperación postanestésica y una mejor comunicación del paciente con el personal sanitario de la PACU, pero desconocemos si dicho aspecto es relevante de cara al inicio de la fisioterapia respiratoria que es el objetivo principal del rápido despertar.

Para el dolor podemos aplicar la misma consideración, a pesar de que las diferencias son significativas, serían a nuestro parecer clínicamente poco relevantes ya que los valores de EVA son bajos y además pueden estar sujetos a la influencia de un mayor estado de alerta.

Consideramos que nuestra aportación con este trabajo, sin poder enunciar conclusiones categóricas y asumiendo las limitaciones de nuestro estudio ha sido la afirmación de que ambas técnicas anestésicas empleadas en el estudio son una alternativa válida en la cirugía de resección pulmonar, dado que permiten un control adecuado del acto anestésico, del dolor postoperatorio, así como una rápida recuperación postanestésica. Creemos que el remifentanilo es una opción a tener en cuenta en una cirugía donde su participación hasta el momento ha sido muy escasa.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Tras la exposición detallada del ensayo clínico realizado en esta tesis, y los resultados obtenidos en los mismos, podemos enumerar las siguientes conclusiones:

1. La anestesia total endovenosa con remifentanilo en cirugía de resección pulmonar por toracotomía posterolateral, proporciona la misma estabilidad hemodinámica en la inducción y mantenimiento anestésico si se compara con el fentanilo.
2. En el momento de la extubación y postextubación, los valores de tensión arterial fueron más altos en el grupo remifentanilo.
3. No se han encontrado diferencias en el número de pacientes que presentaron hipotensión arterial durante la intervención quirúrgica, pero en el grupo remifentanilo los episodios de hipotensión fueron más persistentes que con fentanilo.
4. El grupo remifentanilo presenta unos tiempos de recuperación de la anestesia más cortos que el grupo fentanilo, entendiendo como tiempo de medición el periodo de tiempo transcurrido desde la sutura de la piel hasta el inicio de la ventilación espontánea, apertura de ojos a la orden y tiempo de extubación.
5. La calidad del despertar considerado como la rapidez y la capacidad de responder a un cuestionario sencillo a los 3 minutos de la extubación fue superior para el grupo remifentanilo.

6. Toda la población estudiada presentó un dolor de intensidad leve a la llegada a la sala de recuperación. No obstante, durante la primera hora del postoperatorio los valores de EVA fueron superiores con remifentanilo que con fentanilo. Posteriormente y hasta las 12 horas del postoperatorio no se observan diferencias entre los grupos.
7. Ambos regímenes anestésicos fueron bien tolerados y presentaron la misma incidencia de náuseas, vómitos y prurito. Se registró un efecto adverso grave en el grupo fentanilo.
8. El grupo fentanilo presentó en la gasometría arterial postoperatoria realizada a los 30 y 120 minutos de la intervención, una presión parcial de CO₂ superior que el grupo remifentanilo.
9. El nivel de satisfacción del anestesiólogo con el procedimiento anestésico fue superior con remifentanilo en los tiempos de despertar e impresión global, mientras que en los valores hemodinámicos y de efectos adversos no hubo diferencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubio J, Rodríguez A, Muñoz L, Rodríguez-Ponte E, López L, Freixenet J. Analgesia en cirugía torácica. *Act Anest Reanim* 1992; 2(2): 131-140.
2. Granell M, García-Aguado R, Tomás M, Hidalgo JJ, Aguar F, Cantó A, Grau F, Palanca JM. Revisión de las técnicas de tratamiento del dolor postoracotomía. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 1999; 6: 207-226.
3. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, *et al.* A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 2008; 107: 1026-40.
4. Hazelrigg SR, Cetindag IB, Fullerton J. Acute and chronic pain syndromes after thoracic surgery. *Surg Clin North Am* 2002; 82(4): 849-65.
5. Ochroch EA, Gottschalk A. Impact of acute pain and its management for thoracic surgical patients. *Thoracic Surgical Clinics* 2005; 15(2): 105-21.
6. Kruger M, McRae K. Pain management in cardiothoracic practice. *Surgical Clinics of North America* 1999; 79(2): 387-400.
7. Gerner P. Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiology Clin* 2008; 26: 355-367.

8. Conlon NP, Shaw AD, Grichnik KP. Postthoracotomy paravertebral analgesia: will it replace epidural analgesia? *Anesthesiology Clin* 2008; 26: 369-380.
9. Kaiser AM, Zollinger A, De Lorenzi D. Prospective, randomized comparison of extrapleural versus epidural analgesia for postthoracotomy pain. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 367-72.
10. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, *et al.* Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493.
11. Hui Ju, Yi Feng, Ba-xian Yang, Jun Wang. Comparison of epidural analgesia and intercostal nerve cryoanalgesia for post-thoracotomy pain control. *Eur J Pain* 2008; 12: 378-384
12. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy-a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2006; 96(4): 418-26.
13. Vilà E, García-Guasch R, Sabaté S, Lucas M, Canet J y Grupo ANESCAT. Actividad anestésica en cirugía torácica en Cataluña. Resultados de una encuesta realizada durante 2003. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44(11): 586-90.
14. Gibbs NM, Larach DR, Schuler HG. The effect of neuromuscular blockade with vecuronium on hemodynamic responses to noxious stimuli in the rat. *Anesthesiology* 1989; 71: 214.

15. Randell T, Seppala T, Lindgren L. Isoflurane in nitrous oxide and oxygen increases plasma concentrations of noradrenaline but attenuates the pressor response to intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 600.
16. Zbinden AM, Petersen-Felix S, Thomson DA. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II Hemodynamic responses. *Anesthesiology* 1994; 80: 261.
17. Fukao I, Dohi S, Katoh T, Akamatsu S, Shimonaka H. The concentration effects of isoflurane-N2O anesthesia on cardiovascular responses to skin incision. *Masui* 1994; 43: 1851.
18. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw P. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 52.
19. Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 1997; 87: 213.
20. Mashimo T, Zhang P, Kamibayashi T, Inagaki Y, Ohara A, Yamatodani A, Yoshiya I. Laser Doppler skin blood flow and sympathetic nervous responses to surgical incision during halothane and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 85: 291.
21. Segawa H, Mori K, Murakawa M, Kasai K, Shirakami G, Adachi T, Arai T. Isoflurane and sevoflurane augment norepinephrine responses to surgical noxious stimulation in humans. *Anesthesiology* 1998; 89: 1407.

22. Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Niimi Y, Morita S. Preoperative pulse wave velocity fails to predict hemodynamic responses to anesthesia and to surgical stimulation. *J Clin Anesth* 1999; 11: 285.
23. Chauvin M. Remifentanilo. *Enciclopedia Medicoquirúrgica, Tratado de Anestesia*. Ed. Elsevier Masson, París 2001, 36-371-A-10.
24. Chauvin M. Farmacología de los opiáceos y de los antagonistas de la morfina. *Enciclopedia Medicoquirúrgica, Tratado de Anestesia*. Ed. Elsevier Masson, París 1999, 36-371-A-10.
25. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, *et al*. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 1993; 77: 1031.
26. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89 (4 Suppl): S7.
27. Rosow CE. An overview of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89 (4 Suppl): S1.
28. Vuyk J, Mertens M, Olofsen E, Burm A, Bovill J. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC sub 50-EC sub 95-EC Propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87(6): 1549-1562.

29. Balakrishnan G, Raudzens P, Samra SK, Song K, Boening JA, Bosek V, *et al.* A comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions. *Anesth Analg* 2000; 91(1): 163-9.
30. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, Borel CO, Maktabi M, Ostapkovich N, *et al.* Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997; 86(3): 514-24.
31. Möllhoff T, Herregods L, Moerman A, Blake D, MacAdams C, Demeyere R, *et al.* Comparative efficacy and safety of remifentanil and fentanyl in 'fast track' coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind study. *BJA* 2001; 87(5): 718-26.
32. Cheng DCH, Newman MF, Duke P, Wong DT, Finegan B, Howie MB, *et al.* The efficacy and resource utilization of remifentanil and fentanyl in fast-track coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized, double-blinded controlled, multi-center trial. *Anesth Analg* 2001; 92(5): 1094-102.
33. Engoren M, Luther G, Fenn-Buderer N. A comparison of fentanyl, sufentanil and remifentanil for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93(4): 859-64.
34. Myles P, Hunt JO, Fletcher H, Watts J, Bain D, Silvers A, *et al.* Remifentanil, fentanyl, and cardiac surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesth Analg* 2002; 95(4): 805-12.

35. Howie MB, Cheng D, Newman MF, Pierce E, Hogue C, Hillel Z, *et al.* A randomized double-blinded multicenter comparison of remifentanil versus fentanyl when combined with isoflurane/propofol for early extubation in coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2001; 92(5): 1084-1093.
36. Del Gaudio A, Ciritella P, Perrota F, Puopolo M, Lauti E, Mastronardi P, *et al.* Remifentanil versus fentanyl with a target controlled propofol infusion in patients undergoing craniotomy for supratentorial lesions. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72(5): 309-19.
37. Knapik M, Knapik P, Nadziakiewicz P, Misiolek H, Saucha W, Walaszczyk M, *et al.* Comparison of remifentanil or fentanyl administration during isoflurane anesthesia for coronary bypass surgery. *Med Sci Monit* 2006; 12(8): 133-38.
38. McMurty IF: Angiotensin is not required for hypoxic constriction in salt-solution perfused rats lungs. *J Appl Physiol* 1984; 56: 375.
39. Marshall BF, Marshall C, Frasch T, Hanson CW, *et al.* Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. *Intensive Care Med* 1994; 20(4): 291-7.
40. Purugganan RV. Intravenous anesthesia for thoracic procedures. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21(1): 1-7.
41. Abe K, Shimizu T, Takashina M, Shiozaki H, Yoshiya I. The effects of propofol, isoflurane, and sevoflurane on oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 1998; 87: 1164-1169.

42. Pilotti L, Torresini G, Crisci R, De Sanctis A, De Sanctis C, *et al.* Total intravenous anesthesia in thoracotomy with one-lung ventilation. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65(7-8): 483-489.
43. Özcan PE, Senturk M, Sungur Ulke Z, Toker A, Dilege S, Ozden E, *et al.* Effects of thoracic epidural anaesthesia on pulmonary venous admixture on oxygenation during one-lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 1117-1122.
44. Beck DH, Doepfmer UR, Sinemus C, Block A, Schenk MR, Kox WJ, *et al.* Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86: 38-43.
45. Pruszkowski O, Dalibon N, Moutafis M, Jugan E, Law-Koune JD, Laloë PA, *et al.* Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2007; 98: 539-544.
46. Von Dossow V, Welte M, Zaune U, Martin E, Walter M, Rückert J, *et al.* Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 848-54.
47. Nicola A, Hanania MD. Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Changing Paradigm. *Medsc Pulm Med* 2004; 8(1).
48. Gal TJ. Anatomy and physiology of the respiratory system and the pulmonary circulation, Kaplan JA, Slinger PD. *Thoracic Anesthesia*. Third edition. Ed. Churchill Livingstone, Edinburg, 2003: 57-70.

49. Eisenkraft JB: Effects of anesthetics on the pulmonary circulation. *Br J Anaesth* 1990; 65(1): 63.
50. Vuyk J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between opioids and propofol. *J Clin Anesth* 1997; 9(6Suppl): 23s-26s.
51. Park HJ, Lee JR, Kim CS, Kim SD, Kim HS. Remifentanil halves the EC50 of propofol for successful insertion of the laryngeal mask airway and laryngeal tube in paediatric patients. *Anesth Analg* 2007; 105(1): 57-61.
52. Jee YS, Hong JY. Effects of remifentanil on propofol requirements for loss of consciousness in target-controlled infusion. *Minerva Anesthesiol* 2008; 74(1-2): 17-22.
53. Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. Opioid hypnotic synergy: a response surface analysis of propofol remifentanil pharmacodynamic interaction in volunteers. *Anesthesiology* 2004; 100: 1373-81.
54. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions. *Anesthesiology* 2003; 99(2): 347-59.
55. Crankshaw DP, Chan C, Leslie K, Bjorsten AR. Remifentanil concentration during target-controlled infusion of propofol. *Anaesth Intes Care* 2002; 30: 578-83.
56. Tommasino C. The propofol sparing effect of remifentanil: how can it affect our practice? *Minerva Anesthesiol* 2008; 74(1-2): 3-4.

57. Sepúlveda P, Espejo A, Absalom A, Troy AM, Kenny GN. Anestesia intravenosa total, Torres LM, Tratado de Anestesia y Reanimación. Tomo II, Ed. Arán, Madrid, 2001: 1687-1718.
58. Speicher A, Jessberger J, Braun R, Hollnberger H, Stigler F, Manz R, *et al.* Postoperative pulmonary function after lung surgery. Total intravenous anesthesia with propofol in comparison to balanced anesthesia with isoflurane. *Anaesthetist* 1995; 44(4): 265-273.
59. Satani M, Hamada T, Nakada K, Umemoto Y, Fujii T, Takaki O, *et al.* Comparison of total intravenous anesthesia and inhalation anesthesia regarding hormonal responses during lung lobectomy. *Masui* 2005; 54(10): 1109-1115.
60. Hohlrieder M, Tiefenthaler W, Klaus H, Gabl M, Kavakebi C, Benzer A, *et al.* Effect of total intravenous anaesthesia and balanced anaesthesia on the frequency of coughing during emergence from the anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 99(4): 587-591.
61. Ledowski T, Paech MJ, Patel B, Schug SA. Bronchial mucus transport velocity in patients receiving propofol and remifentanil versus sevoflurane and remifentanil anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102: 1427-1430.
62. Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, *et al.* Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101(6): 1700-1705.

63. Kotani N, Hashimoto H, Sessler D, Yasuda T, Ebina T, Muraoka M, *et al.* Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 89(5): 1250-1256.
64. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience from a national survey suggests postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97(2): 534-540.
65. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN. Pain control after thoracic surgery. A review of current techniques. *Anesthesiology* 1994; 81: 737-759.
66. Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, Amanzio M, Bergamasco L, Casadio C, *et al.* Neurophysiology assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. *J Cardiovasc Thorac Surg* 1998; 115(4): 841-847.
67. Scawn ND, Pennefather SH, Soorae A, Wang JY, Russel GN. Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with epidural analgesia. The influence of phrenic nerve infiltration with lidocaine. *Anesth Analg* 2001; 93(2): 260-264.
68. Tan N, Agnew NM, Scawn ND, Pennefather SH, Chester M, Russel GN. Suprascapular nerve block for ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with thoracic epidural analgesia: A double-blind comparison of 0,5% bupivacaine and 0,9% saline. *Anesth Analg* 2002; 94(1): 199-202.
69. Loan WB, Morrison JD. The incidence and severity of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1967; 39: 695-698.

70. Senturk M. Acute and chronic pain after thoracotomies. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 1-4.
71. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996; 12: 50-5.
72. Peeters-Asdourian C, Gupta S. Choice in pain management following thoracotomy. *Chest* 1999; 115: 122S-124S.
73. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome from surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123-1133.
74. Karmakar MK, Ho AM. Postthoracotomy pain syndrome. *Thorac Surg Clin* 2004; 14: 345-352.
75. Dajczman E, Gordon A, Kreisman H, et al. Long-term postthoracotomy pain. *Chest* 1991; 99: 270-274.
76. Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: a follow up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 563-567.
77. Merskey H. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986; 3S: 138-139.
78. Reuben SS, Yalavarthy L. Preventing the development of chronic pain after Thoracic Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2008; 22(6): 890-903.

79. Gottschalk A, Cohen SP, Yang S, Ochoroch EA. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology* 2006; 104: 594-600.
80. Hughes R, Gao F. Pain control for thoracotomy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2005; 5 (2): 56-60.
81. American Society of Anesthesiologists Task Force and Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2004; 100: 1573-81.
82. Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *Eur J Pain* 2001; 5: 89-96.
83. Slinger PD. Thoracic anaesthesia. In: *International Anaesthesia Research Society 2004 Review Course Lectures*, Tampa, Florida, 2004; 116-122.
84. Licker M, de Perrot M, Höhn L, Tschopp JM, Robert J, Frey JG, . Perioperative mortality and major complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999; 15(3): 314-19.
85. Reilly JJ. Benefits of aggressive perioperative management in patients undergoing thoracotomy. *Chest* 1995; 107: 312S-315S.
86. Aguilar JL, Rincon R, Domingo V, Espachs P, Preciado MJ, Vidal F. Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76(1): 72-76.

87. Wang JYY, Winship SM, Thomas SD, Gin T, Russell GN. Induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease: a comparison between sevoflurane-remifentanil and fentanyl-etomidate. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27(4): 363-8.
88. Reavley C, Reidel A, Von Kier S, Royston D. Effects of remifentanil and fentanyl on perioperative oxygen consumption in patients undergoing myocardial revascularization. *Br J Anaesth* 1998; 80(Suppl.1): 55.
89. Bel I, Gambas P. Estratificación del riesgo, profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006; 53: 301-311.
90. Borgeat A, Wilder-Simth OH, Saiah M, Rifat K: Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992; 74: 539-41.
91. Tramer M, Moore A, Mc Quay H: Propofol anesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative review of randomized controlled studies. *Br J Anesth* 1997; 78: 247-55.
92. Egan TD: Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 80-94.
93. Rama-Maceiras P, Ferreria TA, Molins N, Sanduende Y, Bautista AP, Rey T. Less postoperative nausea and vomiting after propofol + remifentanil versus propofol + fentanyl anaesthesia during plastic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(3): 305-11.

94. Bowdle TA, Camporesi EM, Maysick L, Hogue CW, Miguel RV, Pitts M, *et al.* A multicenter evaluation of remifentanil for early postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1996; 83(6): 1292-7.
95. Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90: 168-74.
96. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery: a model of preoperative risk assessment. *Chest* 1992; 102(1): 36-44.
97. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery: Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. *Circulation* 1995; 91(3): 677-84.
98. Lahey SJ, Borlase BC, Lavin PT, Levitsky S. Preoperative risk factors that predict hospital length of stay in coronary artery bypass patients > 60 years old. *Circulation* 1992; 86 (5 Suppl): 181-5.
99. Rauf K, Vohra A, Fernandez-Jimenez P, O'Keeffe N, Forrest. Remifentanil infusion in association with fentanyl-propofol anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery: effects on morphine requirement and postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2005; 95: 611-15.
100. Ozkose Z, Yalcin O, Tuncer B, Tufekcioglu S, Yardim S. Comparison of hemodynamic, recovery profile, and early pain control and costs of remifentanil versus alfentanil-based total intravenous anesthesia (TIVA). *J Clin Anesth* 2002; 14: 161-168.

101. Chinachoti T, Werawatganon T, Suksompong S, Techanivate A, Kitsampanwong W, Tansui R, *et al.* A multicenter randomized double-blind comparison of remifentanil and alfentanil during total intravenous anesthesia for out-patient laparoscopic gynaecological procedures. *J Med Assoc Thai* 2000; 83(1): 1324-32.

ANEXOS DEL ENSAYO CLÍNICO

9. ANEXOS DEL ENSAYO CLÍNICO

9.1 Anexo I. Descripción ficha técnica Remifentanilo y Fentanilo

- *Remifentanilo*

- Denominación genérica: Remifentanilo.
- Nombre comercial: Ultiva 5 mg.
- N° de registro: 61.490.
- Código ATC: N01A H06 (Anestésicos opioides).
- Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución inyectable o perfusión. Polvo liofilizado, estéril, libre de endotoxinas y de conservantes, de color blanco o blanquecino.
- Vía de administración: Endovenoso.
- Composición: Cada vial contiene 5mg de remifentanilo base (en forma de hidrocloreuro).
- Lista de excipientes: Glicina, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (puede usarse para ajustar el pH durante la formulación)
- Nombre del titular de la Autorización Comercial: GlaxoSmithKline S.A.

- *Fentanilo*

- Denominación genérica: Fentanilo.
- Nombre comercial: Fentanest.
- N° de registro: 61.490.
- Código ATC: N01AH01 (Anestésicos opioides).
- Forma farmacéutica: Fentanilo, 0,05 mg ml⁻¹.
- Vía de administración: Endovenoso.

- Composición: Cada vial contiene 0,150 mg de Fentanilo (D.C.I.), en 3 ml 0,05 mg ml⁻¹.
- Lista de excipientes: Cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables, c.s.p. 1ml.
- Nombre del titular de la Autorización Comercial: Kern Pharma S.L.

9.2 Anexo II. Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN Y DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

¿En qué consiste el estudio? ¿Cuáles son sus objetivos?

Usted va a ser intervenido de cirugía del pulmón. Las funciones primordiales del anestesiólogo durante la intervención son mantenerle dormido y evitar que usted sienta dolor alguno.

Durante la anestesia se administran varios tipos de fármacos: un hipnótico para mantenerle ajeno a su entorno, un calmante o analgésico para que, aunque esté dormido no sienta dolor alguno y un relajante muscular para que el cirujano pueda operar con facilidad y el anestesiólogo pueda hacer respirar el pulmón que no están operando.

Los fármacos que se administran para evitar el dolor son variados aunque en la actualidad disponemos de varios fármacos analgésicos para mantenerle sin dolor, todos ellos eficaces y seguros.

En nuestro estudio queremos saber qué fármaco de los dos más utilizados (Remifentanilo y Fentanilo) ofrece más ventajas para el paciente en este tipo de cirugía. El fentanilo es muy potente y de acción más prolongada por lo que deja analgesia postoperatoria.

El remifentanilo se administra en perfusión continua porque se elimina muy rápidamente. Tiene la ventaja de que en el momento en que se deja de administrar la perfusión, deja de hacer efecto. Por esto, el despertar es inmediato sin efectos residuales. La analgesia se consigue entonces por el catéter que le habremos colocado en la espalda antes de la intervención.

- *¿Cómo se realizará el estudio?*

En este estudio Vd. será sometido a todos los procedimientos habituales en este tipo de cirugía: Colocación de una vía periférica, catéter epidural torácico para el control del dolor postoperatorio, anestesia general, colocación de un tubo en el pulmón contrario al que están operando, catéter venoso central en aurícula derecha y catéter en arteria radial.

Para la analgesia intraoperatoria utilizamos habitualmente cualquiera de los fármacos que vamos a estudiar.

Le invitamos a participar en un estudio de investigación clínica sobre el manejo anestésico en la cirugía pulmonar con dos fármacos similares.

Para ello, usted será aleatorizado en uno de los dos tratamientos, es decir, que tiene un 50% de posibilidades de recibir Remifentanilo, y un 50% de recibir Fentanilo.

Con ninguno de los dos va a sentir dolor porque en el momento del despertar ya llevará conectada una bomba al catéter que se le habrá conectado a la espalda a través de la cual se le administran anestésicos locales en la zona operada.

- *Otros tratamientos*

Debe saber que no estamos empleando ningún fármaco nuevo, sino que todos ellos son ampliamente utilizados en la práctica anestésica habitual y se consideran seguros.

Tampoco emplearemos ningún fármaco que no tenga efecto alguno (placebo) para poderlo comparar con los fármacos en estudio.

- *Beneficios esperados con el estudio*

Con este estudio sabremos cuál de los dos fármacos anestésicos proporcionan una mayor estabilidad durante la intervención y un despertar más rápido al final de la misma.

Con ello se favorece la colaboración del paciente y su participación precoz en la fisioterapia respiratoria.

- *Incomodidades para el paciente*

Su evolución será seguida cuidadosamente a fin de evaluar, detectar y solucionar cualquier problema que pueda ocurrir. Por otra parte le serán administrados todos aquellos fármacos necesarios durante la intervención ya que no interfieren con el estudio.

También debe saber que al final de la cirugía se le extraerán dos muestras de sangre para el análisis de los gases sanguíneos que no le supondrá ningún pinchazo sobreañadido ya que una vez anestesiado, y como rutina en este tipo de cirugía, se coloca un catéter arterial para el control continuo de la tensión arterial y la extracción de muestras de sangre si el anestesiólogo lo cree necesario para la valoración de su estado clínico.

- *Acontecimientos adversos*

Aunque todos los fármacos son cuidadosamente estudiados antes de ser administrados a seres humanos, se pueden presentar acontecimientos adversos.

Los acontecimientos adversos más frecuentes de los fármacos que vamos a estudiar, los opioides, son: disminución de la frecuencia respiratoria, enlentecimiento del pulso, disminución de la tensión arterial, náuseas, vómitos y picor.

La disminución de la frecuencia respiratoria no puede aparecer durante la anestesia porque el paciente está bajo ventilación mecánica.

El enlentecimiento del pulso y la disminución de la tensión arterial, si comprometen el estado hemodinámico, serán tratadas oportunamente.

Las náuseas, vómitos y prurito quedan enmascaradas durante la anestesia y al final de la misma, los fármacos ya han sido metabolizados.

A pesar de ello, son parámetros que vamos a considerar en el postoperatorio inmediato y a tratar en el caso necesario.

Los fármacos que vamos a utilizar son muy conocidos y han sido ampliamente estudiados por lo que sabemos que no se presentan otros acontecimientos adversos.

- *Tratamientos alternativos*

Si por cualquier motivo, se decide no emplear los fármacos descritos, la analgesia se puede conseguir adecuadamente mediante la administración de anestésicos locales a través del catéter epidural que le habremos colocado antes de la anestesia general.

- *Su participación es voluntaria*

Puede preguntar al médico todo lo que desee saber. Aunque de entrada haya aceptado participar, es libre de retirarse en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones ni que ello suponga ningún perjuicio en su tratamiento ni en la relación con su médico, quien seguirá tratándole según su mejor criterio.

Si no desea participar en el estudio, su decisión no repercutirá en su atención médica.

Debe saber que existe una póliza de seguros para este estudio, que cubrirá los gastos en caso de daño o lesión como consecuencia de su participación en el estudio.

Revisión de documentos originales, confidencialidad y protección de datos de carácter personal

- *Vd. comprende y consiente:*

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que representantes de las autoridades sanitarias, y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a su

historia clínica, comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio.

En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio o en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser inidentificable será conservada y procesada por medios informáticos bajo condiciones de seguridad por el promotor con el propósito de determinar los resultados del estudio.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal de investigación designada al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones manteniendo el anonimato de las personas que han colaborado en su elaboración.

En ningún caso se facilitará información a terceras personas que permita identificar datos clínicos con datos de identificación personal.

La información con referencia a su persona se considera absolutamente confidencial y no podrá ser revelada sin su consentimiento por escrito, con la excepción, naturalmente, de su médico y de los colaboradores necesarios en su correcta atención por su enfermedad.

Sus datos podrán ser transferidos a otros países.

El promotor del estudio aplicará las medidas necesarias para la protección de dicha información.

Los datos podrán ser también utilizados con otros fines de carácter científico.

De acuerdo con la ley vigente, tiene Vd. derecho al acceso a sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación.

En caso de tener cualquier duda puede ponerse en contacto con el (la) Dr.(a). llamando al teléfono.....

1.2 Hoja de consentimiento informado

| | | |
|---|--------------------|-------------------|
| <p>El Sr./Sra.</p> <p>mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales, libremente declaro bajo mi propia responsabilidad que:</p> <p>He sido informado por el (la) Dr.(a). :.....</p> <p>que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voy a ser intervenido de cirugía pulmonar - Es necesaria anestesia durante la intervención quirúrgica - El analgésico más adecuado para esta intervención no está claramente definido, por lo que pueden utilizarse varios de ellos, todos homologados sin que pueda afirmarse categóricamente que uno sea claramente superior al otro. - Mi colaboración en este estudio, diseñado especialmente para ayudar a discernir este dilema, puede en un futuro influir en la decisión de la técnica a emplear en estos casos. <p>A propósito de este estudio:</p> <p>He recibido una hoja de información sobre las características del mismo.</p> <p>He podido hacer todas las preguntas que me han parecido pertinentes sobre el mismo.</p> <p>He recibido suficiente información para poder decidir libremente sobre dicho estudio.</p> <p>Entiendo que sin ninguna duda:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mi participación en dicho estudio es totalmente voluntaria. 2. Puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin ninguna necesidad de dar explicaciones. 3. En ningún caso mi opción de participar o no en el estudio puede repercutir en los cuidados médicos que me corresponden. <p>Con este documento expreso mi conformidad para participar libremente en el estudio.</p> <p style="text-align: center;">En..... adedel.....</p> | | |
| Firma del médico | Firma del paciente | Firma del testigo |
| <p>Nº de</p> <p>colegiado.....Nombre.....Nombre.....</p> | | |

9.3 Anexo III. Cuaderno de recogida de datos

Efecto del remifentanilo en perfusión continua comparado con dosis discontinuas de fentanilo en cirugía torácica con resección pulmonar

Nº de paciente

Iniciales del Paciente

Nº de Historia

Investigador:

Hospital:

Firma:

Fecha:

DATOS PREOPERATORIOS:

Edad: años

Género: Hombre

Mujer

Peso: Kg

ASA: I

II

III

Talla : cm

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS :

- Gasometría basal:
pH..... pCO₂.....pO₂.....CO₃H.....EB.....SatO₂%.....
- RX tórax
- P. Funcionales resp.:
FEV₁ (ml).....(%).....
CVF (ml).....(%).....
Indice de Tiffenau
- ECG:.....
- Analítica Hemoglobina:.....
Hematocrito:.....
- Prueba de orientación temporo-espacial

- Nombre.....SI NO
- Fecha.....SI NO
- Ubicación..... SI NO

PATOLOGÍA ASOCIADA:

- HTA SI NO
- EPOC SI NO
- CARDIOPATÍA ISQUÉMICA SI NO
- OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS:

| | |
|----------|--|
| A | |
| B | |
| C | |
| D | |

MEDICACIÓN HABITUAL:

| Fármaco | Dosis | Via | Motivo | Última dosis | |
|---------|-------|-----|--------|--------------|------|
| | | | | Día | Hora |
| | | | | / | : h |
| | | | | / | : h |
| | | | | / | : h |

DATOS ANESTÉSICOS**INDUCCIÓN**Hora: h m

- Dosis Remifentanilo: _____ μ g
(Dosis recomendada: 0,5 μ g/kg/3 min.)
- Dosis Fentanilo : _____ μ g
(Dosis recomendada: 5 μ g/ Kg bolus ev)
- Dosis Propofol: _____ mg
(Dosis sueño: 1-1,5 mg/kg)
- Dosis Cisatracurio: _____ mg
(Dosis recomendada: 0,2 mg/kg)

INTUBACIÓNHora: h m**MANTENIMIENTO**Hora de comienzo: h m

VALORACIÓN HEMODINÁMICA

| | T.A.S. | T.A.M. | T.A.D. | FC | HORA | |
|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| BASAL | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| PREINTUBACIÓN | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| POST-INCISIÓN DE PIEL | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| DESPERIOSTIZACIÓN | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| SEPARADOR COSTAL | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| CIERRE PIEL | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| CIERRE REMIFENTANILO | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| CIERRE PROPOFOL | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| EXTUBACIÓN | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| POSTEXTUBACIÓN | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

- Nº EPISODIOS CON T.A.S. > 20% basal DURANTE MAS DE 1 min.
- Nº EPISODIOS CON FC > 20% basal DURANTE MAS DE 1min.
- Nº EPISODIOS CON T.A.S. < 20% basal DURANTE MAS DE 1min.
- Nº EPISODIOS CON FC < 20% basal DURANTE MAS DE 1 min.
- FÁRMACOS VASOACTIVOS: SI NO
- Efedrina dosis
- Metoxamina dosis
- Atropina dosis
- Dopamina dosis
- Otros

Otras consideraciones:

- Arritmias
- Otras

Efectos adversos:

Anotar las siguientes horas:

- Cierre Remifentanilo:
dosis total h m
- Cierre Propofol:
dosis total h m
-
- Cierre Cisatracurio:
dosis total h m
- Dosis Total Fentanilo h m
- Final de la intervención: h m
- Comienzo ventilación espontánea: h m
- Apertura de ojos a la orden: h m
- Extubación: h m
- Prueba orientación T – E (a los 3 minutos de la extubación):
- Nombre.....SI NO
- Fecha..... SI NO
- Ubicación..... SI NO

RECUPERACIÓN

| → MOMENTO | TA S/M/D | FC lpm | NAUSEAS (SI/NO) | VÓMITOS (SI/NO) | DOLOR 1 10 | Htº/Hb | Gasometría |
|-------------------------|-------------|-----------|--------------------|--------------------|---------------|--------|------------|
| LLEGADA RECUPERACIÓN | | | | | | | FiO2 0,31 |
| 30 min. | | | | | | | |
| 1ª HORA | | | | | | | |
| 2ª HORA | | | | | | | |
| 12ª HORA | | | | | | | |

- PRURITO:SI NO
- NÁUSEAS: SI NO
- VÓMITOS:SI NO
- TRATAMIENTO NVPO:SI NO

- Ondasetron
- DHBP
- Metoclopramida

- ANALGESIA DE RESCATE..... SI NO

| NIVEL DE SATISFACCIÓN DEL ANESTESIÓLOGO CON EL PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO | | | | |
|--|-----|---------|------|-----------|
| | MAL | REGULAR | BIEN | EXCELENTE |
| Hemodinámica | | | | |
| Recuperación | | | | |
| Efectos Adversos | | | | |
| Global | | | | |

9.4 Anexo IV. Formulario de efectos adversos graves

| | | |
|--|--------------|-------------------------------|
| NOTIFICACION DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS | PROTOCOLO N° | N° NOTIFICACION (Laboratorio) |
| PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACION CLINICA | PACIENTE N° | N° NOTIFICACION |

I. INFORMACION SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

| 1. INICIALES PACIENTE | 1.a. PAIS | 2. FECHA D NACIMIENT | 2.a. EDAD | 3. SEXO | 3.a. PESO | 4-6. INICIO | 8-13. CONSECUENCIAS |
|---|-----------|-------------------------|-----------|---------|-----------|-------------|---|
| | | | | | | DIA MES AÑO | ? FALLECIMIENTO ? LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO |
| 1. DESCRIPCION DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO (incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio) | | | | | | | ? HOSPITALIZACION O PROLONGACION DE LA HOSPITALIZACION ? INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA ? PERSISTENCIA DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO ? RECUPERACION |

II. INFORMACION DEL PRODUCTO EN INVESTIGACION

| | | |
|----------------------------|---------------------------|--|
| 14. NOMBRE | | 1. REMITIO EL ACONTECIMIENTO AL SUSPENDER LA MEDICACION? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede <input type="checkbox"/> |
| 15. DOSIS DIARIA | 16. VIA DE ADMINISTRACION | 21. REAPARECIO EL ACONTECIMIENTO AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACION? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede <input type="checkbox"/> |
| 17. ENFERMEDAD ESTUDIO | | |
| 18. FECHAS DEL TRATAMIENTO | | 19. DURACION DEL TRATAMIENTO |

III. HISTORIA CLINICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

| |
|---|
| 22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACION |
| 23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA (ej. Diagnósticos, alergias, embarazo, enfermedades concomitantes, etc.) |

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

| | | |
|---|--|--|
| 1. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR | | 24.b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR |
| 24.d. CODIGO DEL LABORATORIO (Nº DGFPS) | 1. TIPO DE INFORME ? INICIAL ? SEGUIMIENTO | 24.c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: FIRMA: |
| 24.e. FECHA DEL INFORME | 24.f. FECHA DE ENTRADA DGFPS | 25.b. <input type="checkbox"/> SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO |