UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

REMIFENTANILO EN TCI CON CONTROL DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA MEDIANTE ÍNDICE BIESPETRAL (BIS) EN COLONOSCOPIAS

JUAN ANTONIO GARCIA GARCIA

MADRID,2011

2011

TESIS DOCTORAL

JUAN ANTONIO GARCIA GARCIA

UNIVERSIDAD
REY JUAN CARLOS
FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

REMIFENTANILO EN TCI CON CONTROL DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA MEDIANTE ÍNDICE BIESPECTRAL (BIS) EN COLONOSCOPIAS

JUAN ANTONIO GARCIA GARCIA

MADRID, 2011

Directora:

María Isabel Martin Fontelles

A mi familia, Mar, Laura, Lucia, Almudena.

Gracias por su paciencia y comprensión.

Agradecimientos

Quisiera agradecer a mi Directora de Tesis la Profesora María Isabel Martin y al profesor Carlos Goicochea su apoyo personal y profesional para la realización y presentación de este trabajo.

Agradecer a los miembros de la Unidad de Endoscopia Digestiva del Hospital Universitario Infanta Cristina por su paciencia, su dedicación y apoyo, Felipe de la Morena, Carlos Esteban Zarza, Beatriz Cuenca, Almudena Acebes, Yolanda Sánchez, Eva Cabrera, María Lourdes Andrés.

"Sólo cuando podemos dedicarnos a aquello que desafía a nuestros puntos fuertes, somos útiles de verdad".

Cita de "la quinta mujer" del escritor Henning Mankell.

INDICE

INTRODUCCION..... 1

I. FARMACOCINETICA 1
- **A. Absorción** 2
- **B. Distribución** 2
  - **1. Volumen de distribución** 3
- **C. Eliminación** 4
  - **1. Aclaramiento** 5
  - **2. Constante de eliminación (Ke) y el tiempo de eliminación (T1/2)** 5
- **D. Modelos cinéticos** 6
  - **1. Concepto de vida media dependiente del Contexto** 10
  - **2. Compartimiento del efecto o biofase** 11
- **E. Factores que afectan a la farmacocinética** 13

II. FARMCODINAMIA 14
- **A. Relación concentración-efecto** 14
  - **1. Potencia** 14
  - **2. Eficacia máxima** 15
  - **3. Pendiente de la curva** 15
- **B. Factores que afectan a la farmacodinamia** 15

III. APLICACIONES CLINICAS DE LA FC/FD 16

IV. FARMACOLOGIA DE LA SEDACION 17
- **A. Benzodiacepinas** 17
- **B. Propofol** 22
- **C. Remifentanilo** 25
- **D. Generalidades de técnicas anestésicas** 32

V. MODELOS FARMACOCINÉTICOS 33
- **A. Modalidades de infusión para control manual de TIVA** 34
  - **1. Bolos endovenosos intermitentes** 34
  - **2. Sistemas manuales para ritmos de infusión** 36
- **B. Sistemas TCI: infusión controlada por ordenador** 37
- **C. Beneficios del sistema TCI** 40
- **D. Interacciones farmacológicas en los sistemas TCI** 41
- **E. Aplicaciones de los sistemas TCI** 41
  - **1. TCI y analgesia** 41
  - **2. PCS: sedación controlada por el propio paciente**..... 42
  - **3. TCI fuera del área quirúrgica** 42
- **F. TCI y "CLOSED LOOP"** 42
- **G. Equipamiento y precauciones TCI** 43

VI. PROFUNIDAD ANESTESICA 45
VII. PRUEBA DIAGNÓSTICA DIGESTIVA. COLONOSCOPIA 52

OBJETIVOS 56

MATERIAL Y METODOSO 58
I. SELECCIÓN DE SUJETOS 58
II. MUESTRA 59
III. PROTOCOLO DE ACTUACION..... 59
IV. ANALISIS ESTADISTICO 73

RESULTADOS 76

DISCUSION 97

CONCLUSIONES 109

BIBLIOGRAFIA 111

ANEXOS
I. Documento consentimiento informado 122
II. Documento recogida de datos en sala de colonoscopia 125
III. Documento del hospital de día 126
IV. Abreviaturas 128

INTRODUCION

La anestesia general es el resultado de un balance dinámico entre la hipnosis, la analgesia y los efectos producidos por el estímulo doloroso. Entre los objetivos generales de la anestesia pueden destacarse por su importancia tres:

1. Obtener una inducción rápida y segura.
2. Lograr una recuperación precoz.
3. Ser segura, es decir, no tener efectos adversos.

Todo anestesiólogo debe buscar la óptima dosificación para obtener una adecuada inducción y mantenimiento y un rápido despertar con mínimos o nulos efectos adversos.

En los últimos años, las técnicas de sedoanalgesia han aumentado considerablemente, debido en parte a los avances tecnológicos (estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como sistemas de administración de fármacos mediante dispositivos electrónicos) y también a la preocupación de la sociedad del bienestar por proteger al paciente del sufrimiento que conlleva la protección de la salud mediante técnicas de diagnóstico y terapéuticas más invasivas.

A continuación vamos a desarrollar los conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos en los que se basa la administración de anestésicos intravenosos.

I. FARMACOCINÉTICA.

Se puede definir la farmacocinética (FC) como la relación entre la dosis administrada de un fármaco y la concentración plasmática (CP) del mismo, e implica el estudio de los diferentes procesos de:

1. Absorción.
2. Distribución
3. Biotransformación
4. Eliminación.

Otros autores la definen como la ciencia que permite predecir la evolución en el tiempo del efecto de un fármaco, transformando la concentración en efectos a través de la farmacodinamia (FD). (1) El anestesiólogo, aplicando el concepto de FC, está buscando

alcanzar una determinada concentración del fármaco en la biofase, medio donde el fármaco va a interactuar con los receptores.

Un conocimiento más amplio y profundo de los parámetros FC ayudará a elegir mejor los fármacos y las pautas de dosificación tanto en cuanto el fármaco se administra en bolus como si se emplea una perfusión continua. Los parámetros que debemos conocer son:

A. Absorción.-

Se denomina absorción al paso de un fármaco desde el exterior al medio interno. La absorción englobaría todos los procesos de liberación del fármaco al medio interno que dependerá de las formas farmacéuticas de presentación, como de la disolución en la cual se presente el fármaco y, por último, de la propia absorción. Las vías absorción son múltiples como: vía oral, bucal, sublingual, rectal, respiratoria, cutánea, conjuntival, genitorurinaria, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intrapleural, intraarticular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraósea, intratecal, intraneural.

En la práctica clínica del anestesiólogo, la vía por lo cual administra los fármacos es la vía intravenosa donde el fármaco no tiene que atravesar ninguna barrera celular de tipo endotelial o epitelial para situarse en el medio interno.

Período de Latencia:

El período de tiempo que transcurre desde la administración del fármaco hasta que la concentración plasmática alcanza la concentración mínima eficaz.

Podríamos reseñar algunos parámetros esenciales y básicos para el quehacer diario de los anestesiólogos relacionados con la concentración de los fármacos, como son:

Concentración Mínima Eficaz (CME): Concentración que nos permite tener un efecto terapéutico.

Concentración Mínima Tóxica (CMT):

Concentración a partir de la cual tenemos efectos adversos. Al cociente entre la concentración mínima eficaz y la concentración mínima tóxica se le define como **Índice Terapéutico.** A mayor rango o índice terapéutico menor posibilidad de tener efectos adversos y mayor facilidad de utilización por parte del personal sanitario como del propio paciente si lo utiliza en forma de auto-administración (por ejemplo, la analgesia controlada por el paciente).

B. Distribución.-

Si administramos por vía intravenosa (IV) una sustancia se produce un aporte mayor y más rápidos a los tejidos que están mejor perfundidos para distribuirse posteriormente hacia los peor perfundidos, lo cual da lugar a la teoría de los compartimientos. Por lo tanto, inicialmente la concentración plasmática (CP) de una sustancia es más alta y según pasa el tiempo disminuye, por transferencia a los tejidos periféricos donde irá aumentando.

La disminución en la CP puede atribuirse a varios procesos, como son la propia distribución del fármaco hacia los tejidos, el cese de la administración del fármaco o el efecto de los procesos de biotransformación (metabolismo). Por otra parte, cuando la concentración plasmática se reduce, se observa un paso inverso de los tejidos periféricos al compartimento central:

PLASMA → TEJ. PERIFERICOS → PLASMA

De esta forma los tejidos periféricos actúan como "reservorios" de fármacos, y pueden volver a incrementar la CP de los fármacos aún después de la suspensión de su administración. Esto puede llegar a producir ocasionalmente efectos no deseados, como por ejemplo la recurarización.

1. Volumen de Distribución.-

Se define como el volumen de distribución (VD) el volumen virtual en el que una dosis de un fármaco se debería disolver para alcanzar una determinada CP. Es por lo tanto una expresión matemática que relaciona la dosis con la concentración plasmática. (Fig. 1)

$$CP = Dosis / VD \qquad VD = Dosis / CP$$

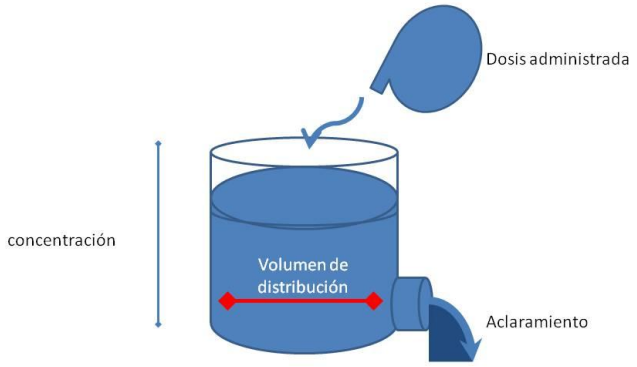


Figura. 1. Volumen de distribución: Dosis / concentración plasmática.

Existen diferentes factores que influyen en el VD (perfusión tisular, gradiente de concentración, liposolubilidad, tamaño de la molécula, fijación a las proteínas del plasma y características de los tejidos) y que, por lo tanto, modifican la CP. El volumen de distribución es alto para los fármacos que se distribuyen mucho hacia los tejidos y más bajo para aquellos que permanecen en el plasma. El conocimiento del VD es necesario para el cálculo de las dosis en bolos:

Dosis en bolos = CP * VD

C. Eliminación.-

La concentración activa del fármaco en el organismo humano disminuye como consecuencia de dos mecanismos:

- La metabolización.
- La excreción.

Los fármacos liposolubles, aunque se filtran por el riñón, se reabsorben y deben metabolizarse (principalmente por el hígado) a compuestos más polares para su inactivación y posterior eliminación. Estos metabolitos, junto con los fármacos hidrosolubles, se excretan principalmente por el riñón y la bilis. Otras vías de eliminación, como el sudor, la leche materna, el cabello o los pulmones tienen su importancia en determinadas circunstancias y para algunos fármacos muy concretos. En general estas vías de eliminación representan una proporción bastante insignificante de la cantidad total eliminada del fármaco por las vías renal o hepática.

1. Aclaramiento.

Se denomina aclaramiento (Cl) a la capacidad del organismo de "eliminar" un fármaco del plasma. El Cl es una capacidad intrínseca del organismo que se mantiene constante para cada individuo en condiciones normales y está relacionada con la velocidad de eliminación y la CP.

Cl= Velocidad de eliminación/CP.

El Cl está relacionado con las mismas variables que el VD, además está condicionado por los diferentes procesos metabólicos y también por el mismo VD, ya que cuanto menor sea éste, mayor cantidad del fármaco estará disponible en sangre para ser aclarada del plasma. La mayoría de fármacos manifiestan cinéticas de primer orden en las que la proporción de eliminación es directamente proporcional a la concentración del fármaco.

Este parámetro es independiente del modelo farmacocinético, ya que se calcula como la relación entre dosis y área bajo la curva de niveles plasmáticos (AUC). El cálculo de la dosis a administrar en perfusión se relaciona con el Cl.

Dosis en perfusión = CP * Cl

El fármaco también puede ser eliminado del plasma por la distribución hacia los compartimientos periféricos o por biotransformación, la cual sólo puede tener lugar desde el compartimento central que está constituido por el plasma y los órganos bien irrigados. Es lo que se conoce como Cl "central".

El aclaramiento se realiza, fundamentalmente, mediante:

1. Metabolismo tisular, generalmente hepático o en, algunos casos, metabolización en el propio plasma
2. Eliminación renal.

2. Constante de eliminación (Ke) y el tiempo medio de eliminación (T1/2).

La Ke indica la probabilidad de que una molécula de un fármaco se elimine del organismo por cualquier medio, es decir, incluyendo los distintos mecanismos, como metabolismo, excreción renal o biliar.

El T1/2 es el tiempo necesario para que la CP disminuya en un 50 % (Fig. 2). Su expresión matemática es:

T1/2 = 0.639/ Ke

T1/2= 0,639* VD/Cl

Figura. 2. Parámetros farmacocinéticos de los anestésicos intravenosos. CP en función de las diferentes fases de distribución y eliminación respecto a la variable tiempo.

En los modelos farmacocinéticos más complicados existen otras constantes de velocidad y en general se utilizan programas de regresión no lineal que buscan el mejor ajuste para los datos experimentales.

El T1/2 es importante ya que permite calcular: el tiempo que debe transcurrir para conseguir la eliminación total del fármaco una vez suspendida la administración y en segundo lugar, el tiempo necesario para alcanzar la situación de estado estacionario (4- 5 múltiplos de su valor) y los intervalos de dosificación. Los fenómenos de acumulación se producen al ser mayor la velocidad/ intervalo de administración del tiempo de eliminación.

D. Modelos Cinéticos.

Son modelos matemáticos que nos permitirán predecir la acción del fármaco en el tiempo, una cuestión muy importante desde el punto de vista clínico, relacionando parámetros básicos de farmacología: CP,VD, CI. El objetivo de su diseño es el ayudarnos a predecir la FC de los fármacos IV y facilitarnos su uso en clínica, para ello se considera el organismo dividido en una serie de compartimientos que representan espacios teóricos con unos volúmenes calculados pero que no se ajustan a ningún espacio anatómico exclusivo, sino que pueden englobar más de un órgano o tejido.

Tras la administración del fármaco por vía intravenosa, todo el fármaco alcanza inmediatamente la circulación sistémica. Cuando se administra por otra vía, como la oral,

transdérmica, epidural, intradural o intramuscular, el fármaco debe alcanzar primero la circulación sistémica después de un proceso absorción y/o de distribución desde el punto de administración. Así, por ejemplo, los fármacos administrados por vía oral pueden ser absorbidos sólo de modo parcial y la fracción absorbida puede sufrir un primer paso de metabolismo hepático antes de alcanzar la circulación sistémica. Los fármacos administrados por vía transdérmica pueden desprenderse de la piel sin llegar a absorberse. No podemos suponer que la dosis administrada al paciente es la misma que la dosis que alcanza la circulación sistémica cuando se trata de vías diferentes a la intravenosa. La cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica es una fracción de dosis administrada que se representa por f: la fracción "biodisponible".

La mayoría de los fármacos utilizados en anestesia presentan un modelo tricompartimental el cual está representado por tres espacios virtuales (Fig. 3; 4; 5):

- ***Compartimiento Central (V1)***. Integrado por el plasma y los tejidos mejor irrigados: corazón, cerebro, riñones, pulmones e hígado; este compartimiento recibe el 75 % del gasto cardiaco, representa exclusivamente el 10 % de la masa corporal y es donde inicialmente se distribuye el fármaco para, posteriormente, alcanzar otros compartimientos. Como ya se ha señalado antes, es precisamente la desaparición del compartimiento central la que se valora cuando se estudia el aclaramiento de un fármaco y recordemos que tiene componentes fundamentales:
    - Cl metabólico dependiente de los diferentes órganos comprendidos en este compartimento y de las reacciones de metabolización que tienen lugar en ellos al que se suma la eliminación.
    - Cl intercompartimental por el paso del fármaco hacia los otros compartimientos. El paso o distribución entre los diferentes compartimientos (que también contribuyen a disminuir la CP y por lo tanto es necesario su consideración para el cálculo de las dosis) está función de su capacidad para atravesar barreras y de los gradientes de concentración
- *Compartimiento periférico rápido (V2):* Es el compartimiento donde el fármaco pasa con rapidez desde el central. Está constituido por territorios algo peor irrigados, pro de fácil acceso, como la masa muscular.
- *Compartimiento periférico lento (V3):* Constituido por los tejidos pobremente perfundidos es el compartimiento donde el fármaco pasa con lentitud desde el central y, a menudo, con barreras específicas.

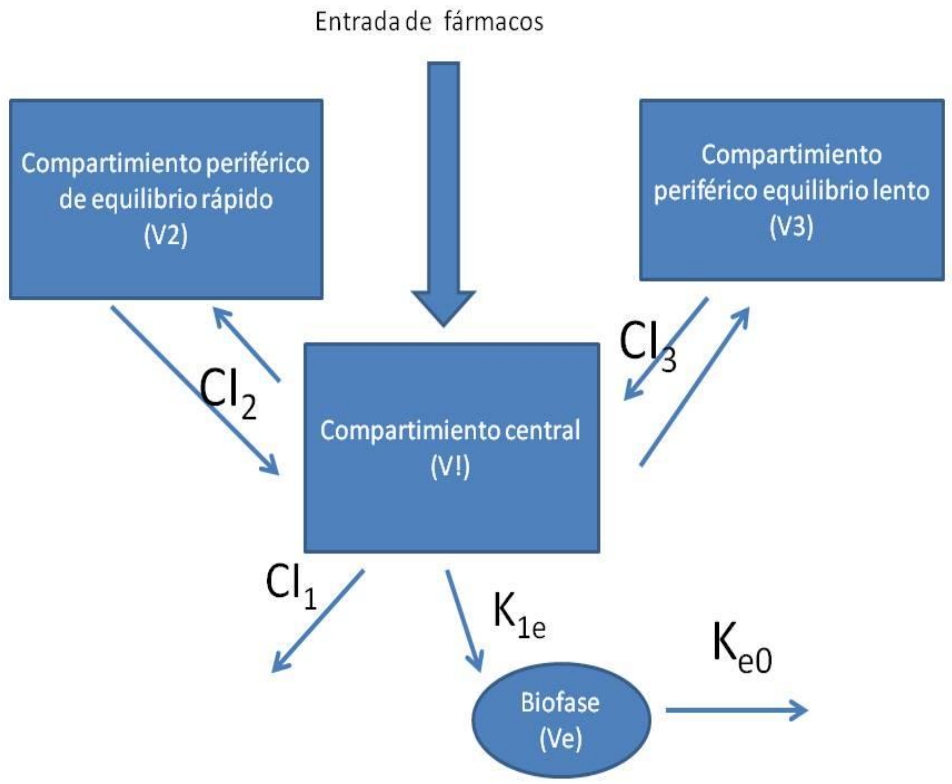


Figura. 3. Cinética Tricompartimental. Adaptado de Carrasco Mª Sol **(112)**.

La suma de los tres compartimientos o volúmenes es lo que se conoce como el volumen en el estado estacionario o de equilibrio. Mediante un gráfico se puede representar la evolución de la CP (ordenadas) en el tiempo (abscisas) donde se diferencian tres fases:

1ª Después de la administración en el compartimiento central (V1) comienza la fase de distribución rápida (α) hacia los tejidos peor irrigados (V2).

2ª Fase de distribución lenta (β) se caracteriza por el paso del fármaco desde el V1 hacia el territorio englobado en V3 y también por el retorno del V2 hacia V1.

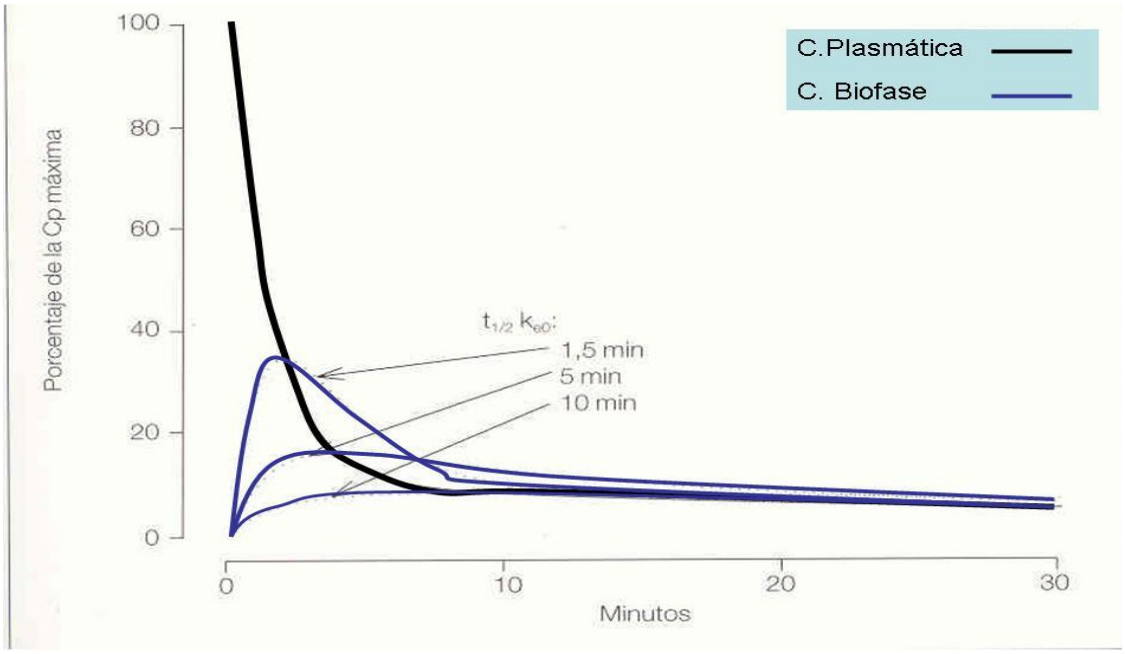


Figura. 4. Influencia de la constante Ke0 . Si el valor de la t1/2 Ke0 es menor se alcanzan concentraciones mayores en la biofase, si es mayor el pico es más tardío y en menor cantidad. Adaptado de Carrasco Mª Sol. **(133)**

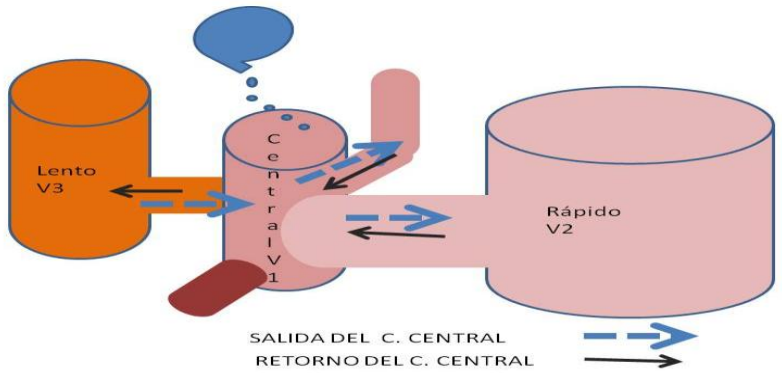


Figura 5. Modelo tricompartimental. Adaptado de Aguilera L. (137)

I. Concepto de vida media dependiente del contexto.

En la clínica es importante la consideración de la CP, ya que ésta se relaciona con el efecto (inicio, cese, intensidad) por lo tanto interesará conocer o poder realizar predicciones acerca de cómo se modificaran las mismas para relacionarlas con los efectos.

Se define la vida media dependiente del contexto (VMDC) como el tiempo necesario para que la CP de un fármaco que ha sido administrado en perfusión, disminuya hasta el 50% después de suspender la infusión (Fig. 6).Por extrapolación se puede definir el tiempo necesario para que la CP disminuya la cantidad que se desee.

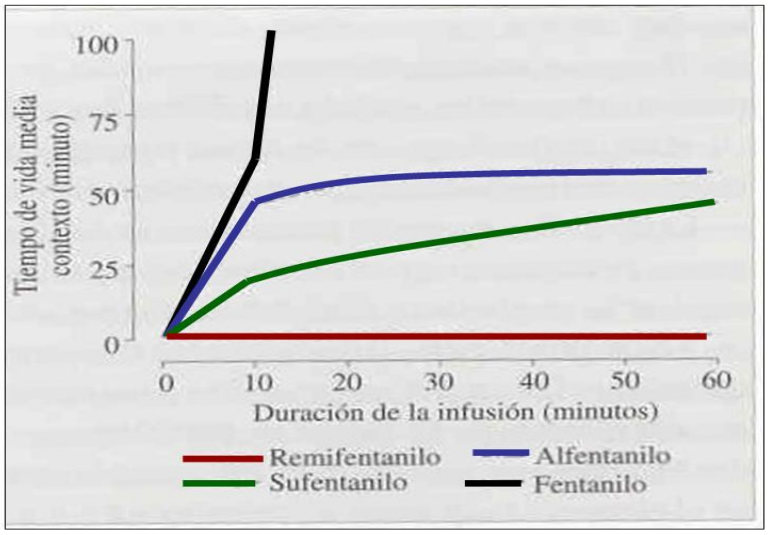


Figura.6. Representación del tiempo de vida media sensible al contexto de diferentes fármacos opioides. Adaptado de Leal y Col. (134)

La VMDC a diferencia del T1/2 considera una serie de circunstancias que esta última no tiene en cuenta:

- Los efectos de la distribución intercompartimental.
- La biotransformación.
- Duración de la perfusión (2).

El conocimiento de la evolución de la CP tiene gran importancia en anestesiología ya que el tiempo de recuperación del paciente depende de cuánto debe disminuir la CP para lograr el efecto deseado: recuperación de la consciencia, motilidad muscular. Si la CP, durante el periodo de sedación o anestesia, se mantiene cercana de la necesaria para obtener la respuesta deseada, no cabe duda que la recuperación será mucho más rápida que si los niveles están muy por encima. (3)

2. Compartimiento del Efecto o Biofase.

La mayoría de los fármacos desarrollan su efecto clínico mediante la interacción con un receptor. El lugar donde está localizado el receptor se conoce como biofase. Como es fácil entender en la práctica clínica habitual no disponemos de procedimientos para poder determinar directamente las concentraciones en la biofase, aunque precisamente son las concentraciones en ese compartimiento las que tienen interés.

En anestesia, las biofase que deben alcanzar los fármacos son dos: el cerebro y la placa motora.

El retraso que se observa entre la administración y el comienzo de los efectos clínicos está regulada por una constante de tiempo: Ke0 (4) cuanto mayor sea su valor,

con mayor velocidad llegará el fármaco a la biofase y también abandonará este compartimiento más rápidamente.

El T1/2 Ke0 es el tiempo necesario para que la concentración en el receptor sea el 50% de la plasmática, una vez que se haya alcanzado el estado estacionario (5). Es necesario 4 – 5 veces el valor de la vida media Ke0 para que la concentración en la biofase alcance el 90 -95% de la concentración plasmática en el estado estacionario (6).

En este sentido en anestesia interesan fármacos en los cuales el Ke0 sea elevado ya que con ello obtendremos un rápido inicio de su efecto, y una T1/2 Ke0 pequeña, para que en poco tiempo de perfusión se alcance la situación de equilibrio plasma-biofase (Fig. 7). En los fármacos administrados durante la anestesia o sedoanalgesia tiene gran importancia el valor del Ke0 puesto que es un determinante importante del inicio del efecto clínico así como del tiempo que tarda en alcanzar el máximo efecto y también de la duración del mismo.

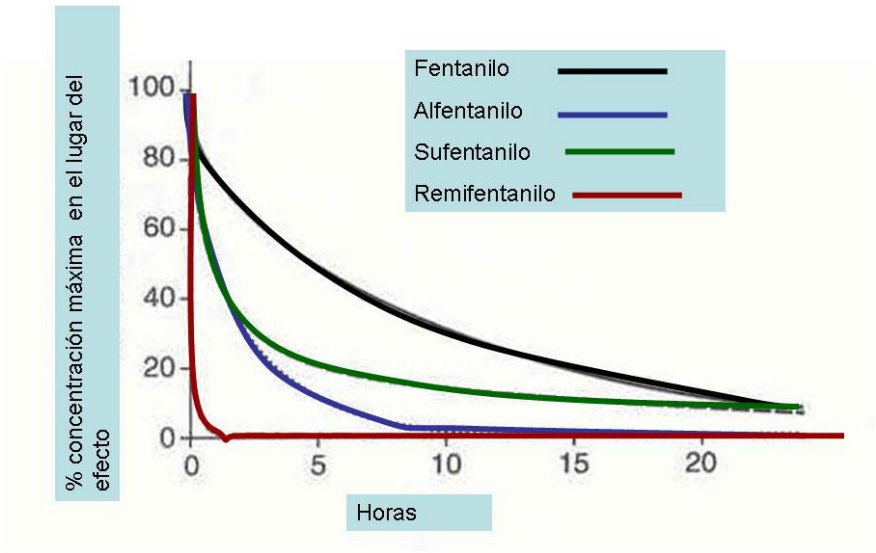


Figura. 7. Concentración en el lugar de acción tras el cese de la infusión de diferentes opiáceos.

E. Factores que afectan a la farmacocinética.

Los factores que afectan a la farmacocinética son:

- ***Peso***.- El VD de un fármaco determinado por el espacio anatómico en el que se distribuye.

  En los adultos con un contenido de grasa corporal normal, el volumen de agua corporal toral y los fluidos extracelulares son directamente proporcionales al peso corporal. Esto indicaría que existe una relación entre el VD y el peso corporal.

  Cuando se trata de pacientes con una obesidad mórbida hay una tendencia generalizada a utilizar una corrección y realizar los cálculos a partir del peso ideal calculado para ese paciente por temor a la sobredosificación y la aparición de efectos secundarios. Pero no todos los autores están de acuerdo con que esta corrección sea necesario, Servin et al (7) han visto que la farmacocinética del propofol en pacientes obesos nos e altera y que los valores del Cl y el VD se correlacionan bien con el peso corporal.

  En un estudio multicéntrico, Schutter y col. (8), refieren que el peso (en pacientes no obesos) resultó una covariable significativa con: el aclaramiento de eliminación, aclaramiento intercompartimentales, volumen de compartimiento central, volumen de compartimiento periférico rápido y lento. Excepto en lo referente al volumen de distribución central, los datos coinciden con otros autores (9).
- *Edad*. Es otra variable que no hay que olvidar sobre todo cuando tratamos con pacientes en las edades extremas.

  En los niños se precisan dosis de fármacos mayores a las de los adultos en relación con su peso corporal.

  En cuanto a los ancianos es necesario reducir las dosis porque presentan un compartimiento central más reducido, por disminución del agua corporal total y alteraciones en los compartimientos periféricos por cambios en el contenido graso o en la masa muscular. También presentan una disminución del aclaramiento total por deterioro de los sistemas enzimáticos (10).
- *Sexo*. Existe mucha discrepancia respecto a la influencia de este factor. No está claro si la farmacocinética de algunos fármacos (propofol, relajantes musculares), de los que nos interesan en anestesia, se afecta por ser hombre o mujer.
- *Enfermedad*. Las variaciones FC son mucho mayores en pacientes con enfermedades concomitantes que en pacientes sanos (11).

  La enfermedad renal afecta a la excreción y a la unión de los fármacos con las proteínas.

  La enfermedad hepática al metabolismo.

  Las enfermedades cardíacas al transporte de los fármacos, a la distribución y a la biotransformación desde los órganos.
- *Formulación farmacéutica*. La formulación sí que modifica las características

farmacocinéticas del compuesto, cambiando en consecuencia los efectos clínicos (12).

- *Variaciones interindividuales*. Las variaciones en la respuesta a los fármacos están originadas en ocasiones por alteraciones en la genética de los individuos que dan lugar a distintos grados de metabolización y que pueden tener importantes consecuencias clínicas.
- *Hipotermia*. La hipotermia leve a moderada disminuye la actividad del sistema de metabolización mediado por el citocromo P 450 , con lo que las concentraciones séricas de fármacos como el midazolam, fentanilo propofol o vecuronio se ven aumentadas por una disminución de su metabolismo.
- Interacciones farmacológicas de tipo farmacocinético. Ocurren cuando un fármaco modifica la biodisponibilidad de otro, aunque son infrecuentes pero se han descrito. Como por ejemplo la influencia de la eritromicina respecto al metabolismo del alfentanilo (12).

II. FARMACODINAMIA

Se define como la relación que existe entre la concentración plasmática de un fármaco y su efecto farmacológico (13).

Aunque lo ideal sería determinar las concentraciones en la biofase, no existen, en este momento, métodos de laboratorio para determinarlo, lo único que podemos obtener son mediciones en el plasma. No obstante existe una relación entre la concentración plasmática y la concentración en la biofase. Mediante simulaciones FC-FD se pueden calcular diferentes pautas de dosificación orientadas a obtener una determinada respuesta en el individuo.

A. Relación concentración-efecto

El efecto del fármaco se produce al unirse a un receptor específico, según la teoría clásica, a mayor ocupación de los receptores mayor efecto, alcanzándose el efecto máximo (E máx.) cuando todos los receptores están ocupados, a partir de esa ocupación de receptores por mucho que se aumente la concentración del fármaco la respuesta no va a ser mayor.

Se define el efecto de un fármaco como

E= C E máx/CE50 + C

Donde C es la concentración, y CE 50 es la concentración que produce el 50 % de la máxima respuesta (14).

Existen diferentes curvas concentración-efecto dependiendo de cómo se produzca la ocupación fármaco receptor: relación hiperbólica, sigmoidea.

Al analizar estas curvas debemos tener presentes los siguientes parámetros:

1. Potencia.

Como la dependencia que muestra el efecto respecto a su concentración. Se refiere a la "concentración" necesaria de fármaco para obtener un efecto determinado. La

CE50 es índice para valorar la potencia de un fármaco y corresponde a la CP del fármaco que produce el 50% del efecto máximo.

Potencia no es igual a magnitud. Una baja potencia indica que se necesita una dosis más elevada que otro fármaco para obtener un efecto. Al menor CE 50 mayor potencia, ya que necesitamos menos dosis para producir un efecto.

2. Eficacia máxima.

La capacidad de un fármaco de producir un efecto está relacionada con su afinidad por el receptor, y por la capacidad para activarlo para producir una respuesta biológica. El grado (proporción del máximo) en el cual un fármaco activa a un sistema biológico se conoce con el nombre de actividad intrínseca o eficacia.

La eficacia de un fármaco se valora por el máximo efecto farmacológico que se puede obtener, por encima del cual, a pesar de que se incrementen las dosis, no se obtiene un efecto mayor. La eficacia no está relacionada con la potencia, ni por lo tanto con la dosis (15).

3. Pendiente de la curva.

La pendiente de la curva está relacionada con el número de receptores que deben ser ocupados para producir un efecto determinado. Los fármacos con pendientes verticales requieren de una cuidada dosificación con el fin de evitar grandes variaciones en la respuesta o en la aparición de efectos adversos ya que pequeños cambios en las dosis producen grandes cambios en las consecuencias terapéuticas y tóxicas.

B. Factores que afectan a la farmacodinamia.

Los factores que afectan a la farmacodinamia son:

- Peso. No existen datos que sobre la influencia del peso en la relación de la concentración-efecto.
- Edad. Es conocido por todos los anestesiólogos la necesidad de disminuir las dosis en los ancianos respecto a los jóvenes, aunque pueden ser atribuidas también a la farmacocinética (13).
- Sexo. Andrade y colaboradores (16) en los años 90, estudiaron el efecto sedativo de la administración de propofol en ambos sexos a través de los potenciales evocados auditivos. Demostraron que el grado de sedación en los hombres era más elevado, mayor profundidad anestésica, que en las mujeres a pesar de haber recibido la misma dosis de propofol.
- Variaciones idiosincrásicas. Las variaciones farmacogenéticas podrían estar en la base de las diferentes respuestas terapéuticas que se registran tras la administración de un mismo fármaco a dos pacientes aparentemente de similares características, pero aún queda camino por recorrer antes de que el estudio genético pueda ayudarnos a personalizar adecuadamente la administración de fármacos.

- Formulaciones farmacéuticas. Cambios en la formulación farmacéutica de un fármaco también pueden generar alteraciones en la farmacodinamia. Al modificar la formulación del propofol, sustituyéndola por una solución libre de lípidos modifica las características farmacodinámicas del compuesto (17).
- Hipotermia. Según los estudios en animales, la hipotermia produce una disminución de la potencia de la morfina. La afinidad de la morfina por el receptor μ va disminuyendo según va descendiendo la temperatura (17).

III. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA FC/FD.

El estudio de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos sirve para tratar de predecir la dosis de anestésico que debemos administrar a un paciente, de tal manera que su concentración se mantenga dentro de un intervalo que garantice la ausencia de respuesta a la agresión terapéutica o diagnóstica. Además podemos conocer el comportamiento de los fármacos, y de esta forma controlar el comienzo y cese de sus efectos según convenga al tiempo de la intervención. El comienzo lo controlamos conociendo la dosis y la Ke0 del fármaco. El cese del efecto lo controlamos conociendo la vida media en el contexto sensible (VMDC) de los diferentes fármacos.

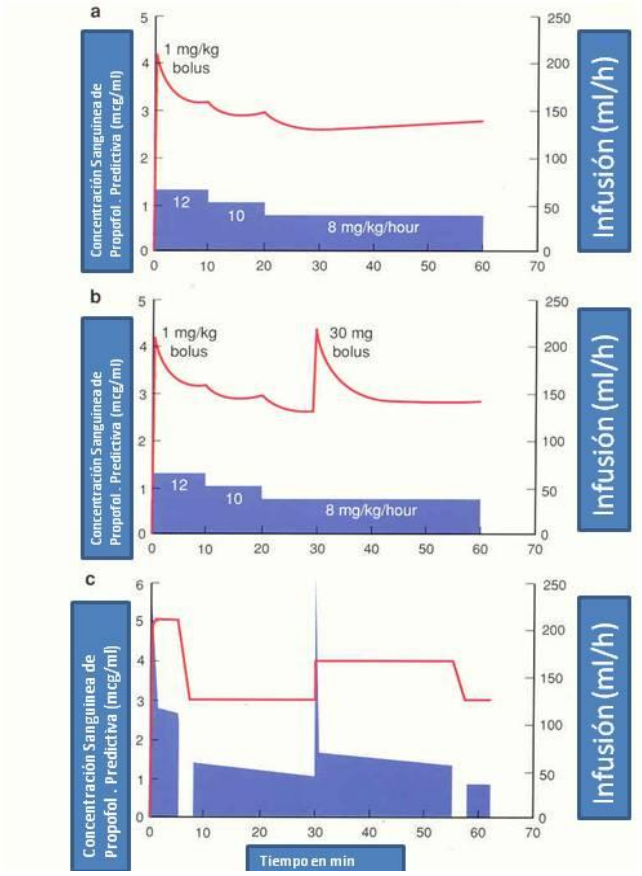


Figura 8. Diferentes formas de administración de propofol. (138)

El conocimiento y desarrolla de estos parámetros FC/FD han facilitados la aplicación clínica de los sistema de administración de CP diana (TCI) los cuales utilizando diferentes modelos permiten mantener la CP en la ha sido prefijada mediante el control por parte de la bomba de perfusión de la velocidad de infusión (Fig. 8).

El desarrollo de nuevas pautas de dosificación, de nuevos sistemas de infusión y el estudio de la cinética poblacional constituyen uno de los grandes avances de la anestesia intravenosa.

IV. FARMACOLOGIA DE LA SEDACION

A continuación se revisarán los conceptos farmacológicos fundamentales sobre los hipnóticos intravenosos, incidiendo especialmente sobre su uso clínico durante la sedación monitorizada tanto en el área quirúrgica como fuera de quirófano.

A. Benzodiacepinas.

Las benzodiacepinas (BZP) (Fig. 9) interactúan con receptores específicos en el sistema nervioso central localizados predominantemente en el bulbo olfatorio, córtex, cerebelo, hipocampo, sustancia negra y región estriado. Son parte del complejo receptor

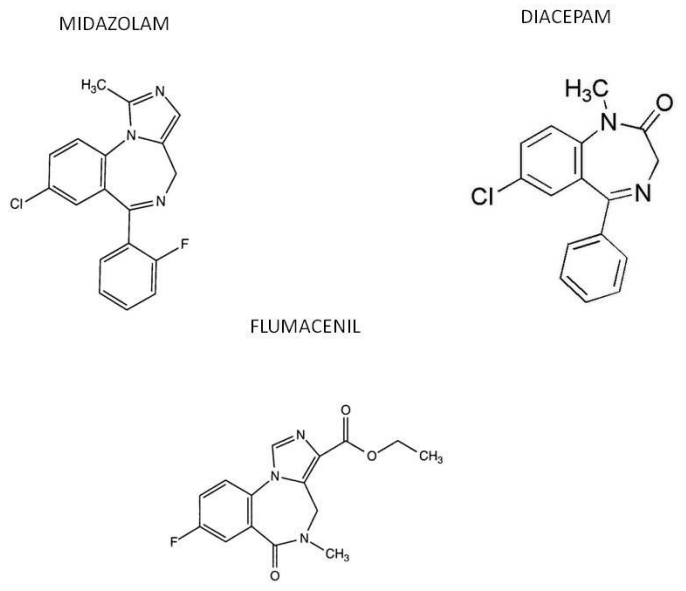


Figura. 9 .Estructura química de las benzodiacepinas y su antagonista.

del ácido gamma-aminobutírico (GABA), neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central. La ocupación del receptor $GABA_A$ en la sinapsis por las benzodiacepinas produce un aumento del reclutamiento de receptores y un cambio en la conformación del complejo GABA que aumentada su afinidad por el neurotransmisor inhibitorio. Como consecuencia de esta facilitación se favorece la apertura de los canales neuronales para el cloro, dando lugar a una hiperpolarización celular e inhibición de la transmisión nerviosa. Los receptores $GABA_A$ tienen una gran heterogeneidad estructural, estando compuesto en su mayoría por subunidades α, β y γ. Las distintas conformaciones otorgan diferencias en la afinidad para el GABA, en la cinética de los canales y en sus propiedades farmacológicas (Fig. 9)

Las acciones clínicas de las BZP están asociadas a subtipos específicos de receptores y diferentes localizaciones en el sistema nervioso. El porcentaje de ocupación de receptores también define los efectos, estimándose que una ocupación del 20 % de los mismos produce efecto amnésico, del 30 -50% produce sedación y por encima del 60 % pérdida de consciencia (18).

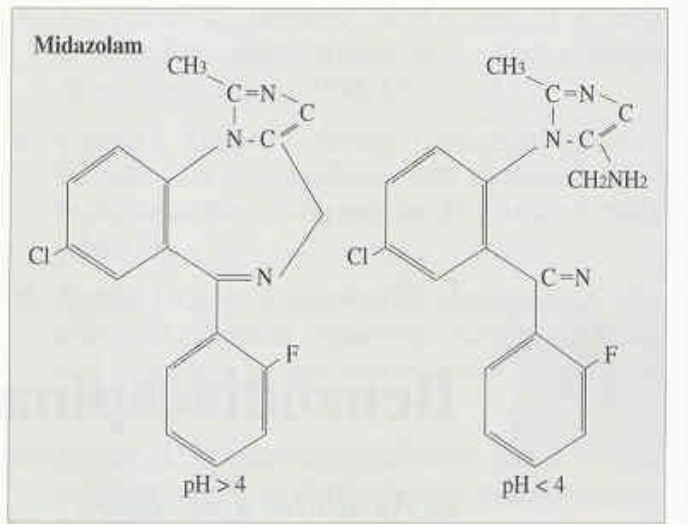


Figura. 10 Estructura química del midazolam al modificarse según pH. Adaptado de Aguilera L. **(135)**

Las BZP constituyen un grupo numeroso de compuestos divididos en tres clases farmacológicas: los agonistas (diacepam, loracepam y midazolam) los antagonistas (flumazenilo) y los agonistas inversos (20).

Desde 1976, el midazolam ha desbancado al resto de benzodiacepinas para su uso como hipnótico en anestesia al tratarse de un fármaco hidrosoluble, de rápido inicio de acción y una eliminación relativamente corta. Todas las BZP tiene una estructura común, el núcleo 1-4 benzodiacepina, pero el midazolam tiene la particularidad de modificar su estructura química según el pH. A pH inferior a 4 es hidrosoluble (su forma de presentación), mientras a pH fisiológico cierra su anillo imidazólico y se convierte en liposoluble y en forma no ionizada que atraviesa fácilmente las membranas (19) (Fig. 10).

Todas las benzodiacepinas siguen modelos bi o tricompartimentales en cuanto a su farmacocinética. Tras su inyección intravenosa se fijan en alta proporción a las proteínas plasmáticas, y por su elevada liposolubilidad se distribuyen por todas los órganos y alcanzan el sistema nervioso central de forma rápida, no existiendo grandes diferencias entre ellas. La redistribución a los tejidos determina la desaparición de parte de sus efectos, con una T1/2 de 3 – 10 min para el loracepam, 3 – 38 para el midazolam y 9 – 130 min par el diacepam. Tras la administración de dosis repetidas o infusión continua es el aclaramiento plasmático el que determina la duración del efecto farmacológico de las

diferentes benzodiacepinas. El diacepam tiene un aclaramiento de 0,2-0,5 ml/kg/min, el loracepam de 0,8 – 1,8 ml/kg/min y el midazolam de 6 – 11 ml/kg/min. El midazolam estaría indicado para la inducción y el mantenimiento ya que su vida media de eliminación según contexto, tras una hora de infusión, es de 30 minutos y alcanza los 60 minutos tras infusiones de 4 horas de duración, lo que repercute sobre la calidad de la recuperación postoperatoria.

El metabolismo de las benzodiacepinas tiene lugar en el hígado por mecanismo de oxidación y conjugación, hay que tener en cuenta que aunque pueden dar lugar a metabolitos inactivos, en algunos casos, dan lugar a metabolitos, incluso más activos que la molécula original, como en el caso del metabolismo del diacepam, y que prolongan su efecto sedante. En el metabolismo del midazolam los metabolitos son menos activos y de rápida eliminación.

Las BZP, a los 2 -3 minutos de ser administradas por vía intravenosa, producen en primer lugar sedación y disminución de la conciencia y, posteriormente, sueño, todo ello en relación con la dosis. La amnesia anterógrada se presente precozmente tras la inyección. Antes de que la sedación sea profunda, aparece verborrea y desinhibición psicomotriz que en algún caso puede llegar a reacciones paradójicas de excitación (Fig. 11).

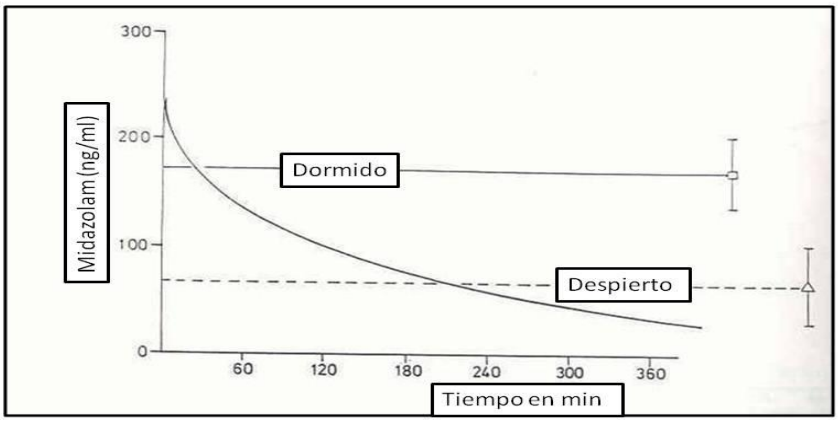


Figura.11.Efecto de la concentración plasmática del midazolam sobre la conciencia del paciente. (19)

La acción ansiolítica es mayor con diacepam que con midazolam, el cual tiene una mayor acción amnésica.

La intensidad del efecto farmacológico de las BZP es proporcional a la ocupación de los receptores específicos y por tanto a la concentración plasmática del agente. Esta proporcionalidad es constante para cada paciente, es decir con una determinada concentración se alcanza una intensidad de efecto similar; sin embargo las concentraciones si varían entre pacientes, para obtener los mismos efectos pueden precisarse dosis diferentes en dos pacientes.

Las BZP disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y del consumo cerebral de oxígeno y por lo tanto mantienen la relación entre ambos factores. Otras ventajas reconocidas es su acción anticonvulsivante (20).Su efecto sobre el EEG es semejante para todas ellas pero más corto para midazolam, con el que las modificaciones aparecen 2 min después de la inyección y son máximos en 5 a 10 minutos. La perturbación del EEG permanece 2 a 3 horas con midazolam y 5 a 6 horas con diacepam (21) (22).

La reversión de los efectos de las BZD con el antagonista especifico de los receptores benzodiacepinicos, flumazenilo, provoca un incremento de la PIC en modelos experimentales y también en pacientes con traumatismos craneal (23).

Se ha visto que con dosis de midazolam de 0,2 mg /kg mínimos cambios en los registros de potenciales somatosensoriales evocado tras la estimulación nervio mediano, lo cual nos permitiría monitorizar los efectos de la benzodiacepinas en cualquier paciente durante la anestesia (24).

Las BZD no tienen propiedades analgésicas aunque potencian los opiáceos y reducen sus requerimientos, al igual que reducen la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios y las dosis necesarias de cualquier depresor del sistema nervioso central (SNC).

Se han empleado para procedimientos fuera de quirófano en combinación con opiáceos o ketamina proporcionando un nivel de sedación fácilmente ajustable, sin efectos hemodinámicos indeseables, con mínima depresión respiratoria y buena recuperación (25).

Estarían especialmente indicado en pacientes hemodinámicamente inestables, ya que tienen poco o nulo efecto depresor sobre la contractilidad miocárdica ni la poscarga (26) (27). Pueden reducir el gasto cardiaco y la presión arterial por aumento de la capacitancia venosa y disminución del retorno venoso. El midazolam no provoca vasodilatación y el flujo es proporcional al consumo de oxigeno. En estos pacientes inestables hemodinámicamente hay que prestar especial atención al acumulo de metabolitos en perfusiones de larga duración, a las modificaciones farmacocinéticas por patología renal o hepática y a las interacciones con los múltiples fármacos usados en estas unidades, a fin de evitar situaciones de sedaciones demasiado profundas que alargan la duración de la ventilación mecánica, favorecen las complicaciones y prolonga la estancia (28).

Las BZD tienen un alto margen de seguridad pero deben evitarse en situaciones

de shock, taponamiento cardiaco, embolia pulmonar grave o hipertensión intracraneal.

Las BZD son depresores respiratorios pues deprimen la respuesta ventilatoria al CO2 incluso a dosis bajas. La depresión es dosis-dependiente. A dosis sedantes e hipnóticas pueden causar hipercapnia e hipoxia, obstrucción respiratoria y apnea y debe monitorizarse siempre la respiración y oxigenación. El volumen corriente disminuye un 40 % y la frecuencia respiratoria aumenta, disminuye la ventilación alveolar y aumenta la presión parcial de CO2 en sangre arterial. Estos efectos aparecen en voluntarios sanos a dosis de 0,05 – 0,2 mg/kg (29).

La dosis de inducción de midazolam es de 0,2 -0,4 mg/kg, obteniéndose la hipnosis en 1 -2 minutos, aunque el efecto máximo se alcanza en 3 -4 min. Factores como la edad avanzada, la hipoalbuminemia, la hipovolemia, o un estado físico precario reducen las necesidades de inducción en al menso un 20 % y acortan la latencia (30). La combinación con opiáceos o ketamina reduce la variabilidad y tiene acción sinérgica respecto a la hipnosis (31).

El despertar tras una dosis única de midazolam depende fundamentalmente de la redistribución inicial del fármaco. Con una dosis 0,15 mg/kg (70 kg = 10.5 mg) la apertura de ojos y respuesta a preguntas sencillas se evidencia en unos 17 minutos, y en 30 minutos con 0,3 mg (70 kg = 21 mg) La recuperación psicomotora completa puede retrasarse unas dos horas debido a la recirculación de midazolam desde los tejidos menos perfundidos (32) (33).

B. Propofol.

El propofol actúa sobre el complejo del receptor $GABA_A$ en un lugar diferente al de las benzodiacepinas produciendo hipnosis, aunque su mecanismo de acción no es del todo conocido. También se cree que tiene acciones a nivel de los receptores nicotínicos de acetilcolina, los receptores de glicina, los receptores muscarínicos M_1 y los canales de sodio del córtex cerebral. También en los receptores dopaminérgicos tipo 2 explicaría sus efectos antieméticos (34) (35) (36).

El propofol pertenece al grupo de los alquil-fenoles (2,6 diisopropilfenol) insoluble en agua pero altamente liposoluble. Se presenta en forma de emulsión lipídica con triglicéridos de cadena larga y la solución tiene un pH de 7 y es estable a temperatura ambiente. Esta emulsiones lipídicas tienen el inconveniente de ser fácilmente contaminables, por lo que deben extremarse las medidas de asepsia en su manipulación y consumirse en corto tiempo una vez cargadas (37).

Se fija en alta proporción a las proteínas plasmáticas (96 – 99%) y por su alta liposolubilidad alcanza rápidamente el sistema nervioso central dando lugar al efecto hipnótico. La T½ de equilibrio entre el plasma y el cerebro es de 1, 5 – 3,3 min, con un tiempo de efecto pico EEG de 92 seg. Tras una dosis única de propofol la eliminación es trifásica. La concentración plasmática pico se alcanza y desaparece muy rápidamente debido a la redistribución inicial a los tejidos bien vascularizados (T1/2α 1,3- 3,9 min) La

segunda fase se caracteriza por un aclaramiento metabólico rápido (T1/2β 25 – 37 min) seguida por una tercera fase de eliminación lenta (T1/2 γ 140 – 760 min) dominada por el retorno del fármaco al plasma desde los compartimientos periféricos. Cuando se mantiene una perfusión continua, la última fase puede prolongarse como consecuencia de cierto grado de acumulación en tejido graso.

Después de infusiones de 4 horas la T1/2 de eliminación según el contexto es de 20 minutos. El metabolismo es esencialmente hepático, por procesos de conjugación, dando lugar a metabolitos no activos que se eliminan por el riñón. Una mínima proporción se elimina en forma inalterada y, posiblemente, otra pequeña cantidad se metaboliza por vía extra hepática (38).

Es necesario señalar que la farmacocinética de propofol puede verse influenciada por distintos factores, que deberán tenerse en cuenta para la correcta dosificación del mismo (edad, peso, enfermedades sistémicas, otros anestésicos administrados, etc.).

En cuanto a la edad, los pacientes ancianos (> 65 años), comparados con adultos jóvenes, presentan un aclaramiento corporal total menor, mostrando asimismo un menor volumen de distribución inicial que, al parecer, podría explicarse por un gasto cardiaco y flujo sanguíneo hepático más bajos (39), lo que se traduce a nivel clínico, en una reducción de las dosis de propofol necesarias para la inducción y mantenimiento de la anestesia, en el paciente anciano (40).

Pacientes con cirrosis moderada no presentan gran afectación en la farmacocinética de propofol, administrado en bolo único (41) o en perfusión continua, sugiriendo que, en estos casos el metabolismo extra hepático puede tener un papel más importante en la eliminación de propofol que en los pacientes que no tienen afectación hepática.

El sexo no parece influir, de una forma marcada, en la farmacocinética de propofol, presentando hombres y mujeres unos valores comparables, tanto para los volúmenes de distribución como para las vidas medias, de distribución y eliminación, y para el aclaramiento del fármaco (42).

El propofol proporciona sedación, amnesia e hipnosis de forma dosis y velocidad de administración dependiente. Actúa aumentando la transmisión mediada por el GABA en receptores diferentes a los de la BZD. Sobre el EEG produce inicialmente un incremento del ritmo alfa que se desplaza progresivamente a frecuencias deltha y theta. La perfusión continúa de propofol, por encima de los 9 mg/kg/h, se asocia con fase de desaparición de las descargas periódicas. Propofol actúa aumentando la latencia y disminuyendo la amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales y auditivos. Produce vasoconstricción arterial cerebral disminuyendo el flujo sanguíneo cerebral (FSC), la presión intracraneal (PIC) y consumo metabólico cerebral de O2. Preserva la autorregulación cerebral, así como la respuesta cerebrovascular al CO2 (43).

A dosis subhipnóticas (10-15 mg) posee un efecto antiemético, superior al de otros agentes inductores de la anestesia, y reduce sustancialmente el prurito ocasionado por la colestasis hepática y los opiáceos por vía espinal (44).

El propofol es un potente depresor de la respiración. Tras la dosis de inducción

produce una disminución del volumen corriente y un aumento de la frecuencia respiratoria. Provoca la aparición de apnea en la mayoría de pacientes (50- 80 %) y su incidencia es superior a la de otros agentes hipnóticos. Este efecto depende de factores como la dosis, velocidad de administración, premedicación, presencia de hiperoxia e hiperventilación. La respuesta ventilatoria al CO2 se encuentra disminuida (45).

El propofol causa una disminución de la presión arterial sistemática y pulmonar. Sobre la frecuencia cardíaca posee efectos variables, con tendencia marcada a la reducción significativa. Igualmente reduce las resistencias vasculares sistémicas, el índice cardíaco, el volumen sistólico y el índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo. Estos efectos hemodinámicos parecen deberse a una vasodilatación directa y a un efecto inotrópico negativo (46). La depresión de la contractilidad miocárdica parece ser dosis dependiente. (47).

No provoca toxicidad hepatorrenal. Los pacientes afectados de alcoholismo crónico, sin cirrosis hepática requieren dosis superiores de propofol a las recomendadas (48).

El propofol proporciona una rápida recuperación de las funciones cognitivas y psicomotoras, y baja incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, por lo que se ha convertido en el anestésico iv de elección en intervenciones cortas y cirugía mayor ambulatoria, permitiendo el alta hospitalaria en unas tres horas (49). También es beneficioso en la sedación consciente para procedimientos quirúrgicos y diagnósticos de adultos.

Las especificaciones del producto no recomiendan su uso para la anestesia en pacientes obstétricas y en niños menores de un mes. Además contraindica su empelo en sedación de menores de 16 años en las unidades de cuidados críticos por el riesgo de síndrome de infusión de propofol que provoca desenlaces fatales hasta en un 8 – 11 %, duplicando la mortalidad de otros sedantes (50). En la población infantil se ha utilizado en pacientes de todas las edades, incluidos neonatos, siendo un fármaco útil para la inducción y mantenimiento de la anestesia en todo tipo de cirugía y en sedación monitorizada para procedimientos diagnósticos y terapéuticos (51).

No podemos decir que existan contraindicaciones absolutas al uso del propofol, excepto la alergia al mismo o a su disolvente. Su seguridad ha sido probada en porfirias y en hipertermia maligna. Las contraindicaciones vendrían determinadas por sus efectos secundarios cardiovasculares, que podrían deteriorar situaciones hemodinámicas inestables. En pacientes con shock de cualquier origen no es la mejor elección como inductor anestésico. En pacientes cardiópatas y ancianos debilitados debe emplearse con medida, reduciendo la premedicación y realizando una inducción lenta.

Los efectos clínicos son concentración dependiente. La variabilidad interindividual es tan importante como con las BZD, siendo la CP50 para la hipnosis de 3,3 – 44 µg/ml y la CP95 entre 5,4- 7,8 µg/ml (52).

Además, factores como la edad, la velocidad de inyección, el estado de salud del paciente, gasto cardíaco o premedicación con otros fármacos, influyen sobre la dosis de inducción. En mayores de 60 años, la dosis de 1,5 – 1,7 mg / kg, mientras que en niños se

eleva a 2,5 a 3,5 mg/kg. Cuando la duración de la inyección de una dosis de propofol de 2 mg/kg se prolonga desde 20 hasta 60 segundos, el tiempo de inducción se incrementa desde 35 hasta 60 segundos.

La concentración plasmática de propofol necesaria para mantener la hipnosis con seguridad durante la intervención quirúrgica, va a depender de la intensidad de los estímulos y de los anestésicos asociados. Se han estudiado las concentraciones de propofol, solo o con opiáceos, necesarias para evitar las respuestas motoras o hemodinámicas ante estímulos habituales. La asociación de propofol con los diferentes opiáceos actúa de forma sinérgica sobre las respuestas somáticas y hemodinámicas frente a los diferentes estímulos quirúrgicos, y aunque el propofol no posee propiedades analgésicas, reduce los requerimientos de opiáceos intraoperatorios (53) El empleo de monitores de profundidad anestésica facilita mucho la dosificación y la selección del cambio más apropiado (54).

Se puede usar sistema de TCI para la inducción y mantenimiento de la anestesia tanto con modelos para adultos como niños. Con una concentración plasmática diana de 5 µg/ml se alcanza la hipnosis en el 90 % de los casos en un tiempo de 100-150 segundos. Aumentando la concentración diana a 6,7 y 8 µg/ml se acorta el tiempo de inducción a 131, 80 y 69 segundos respectivamente, con total seguridad de conseguir la hipnosis. Una vez conseguida ésta, la concentración diana se debe reducir, ya que no representa la verdadera concentración en biofase. La concentración diana de mantenimiento de propofol en combinación con un opiáceo y oxigeno aire suele oscilar entre 1-5- 4 µg/ml y no debemos bajar de 1- 1,2 µg/ml para evitar el despertar intraoperatorio (55) (54).

El tiempo de recuperación después de una anestesia con opiáceos y propofol depende fundamentalmente del opiáceos empleado y en menor medida de la duración de la intervención. Con remifentanilo, el despertar y la recuperación postoperatoria van a depender fundamentalmente del descenso en la concentración del propofol y serán rápidos y predecibles independientemente de la dosis del opiáceo y de la duración de su administración. La apertura de ojos y la extubación se consiguen en 7 -10 minutos, y a los 20 -30 minutos los pacientes tienes puntaciones del test de Aldrete mayores de 9 tras intervenciones de 2 horas. El riesgo de depresión respiratoria en el postoperatorio es prácticamente nulo y la incidencia de náuseas y vómitos reducida en comparación con otros opiáceos (53) (54).

C. Remifentanilo.

Es un derivado fenipiperidina y actúa sobre los receptores opioides mu.
La activación de los receptores opioides reduce:

- La actividad espontánea de la neurona,
- La capacidad de respuesta neuronal cuando es estimulada, y
- La capacidad para liberar neurotransmisores específicos, sean activadores o inhibidores. (56).

El remifentanilo (Fig. 12) es un opiáceo agonista puro que interactúa fundamentalmente con los receptores μ. Entre sus efectos farmacológicos produce analgesia, euforia, depresión respiratoria, miosis, aumento de la presión en vías biliares, grados crecientes de sedación en función de la dosis y náuseas y vómitos. Este fármaco se utiliza fundamentalmente en la anestesia total intravenosa (TIVA) como analgésico, aunque también se utiliza en la sedoanalgesia como agente único o junto con propofol

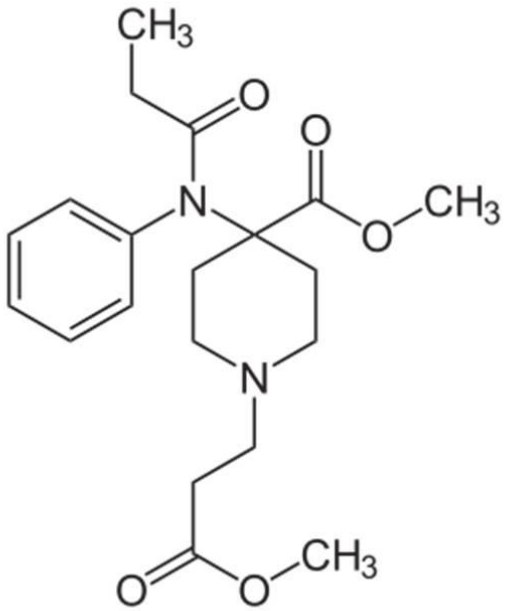


Figura. 12. Estructura del remifentanilo

El efecto más importante sin duda es la reducción de la intensidad del dolor y de la respuesta emocional al mismo, mediante la interacción sobre los receptores μ situados en el córtex anterior del cíngulo, el córtex prefrontal lateral y la sustancia gris periacueductal y periventricular (57).

La analgesia producida es dosis-dependiente y no presenta techo analgésico aunque, en la práctica, su eficacia está limitada por los efectos secundarios (sobre todo somnolencia, estupor, coma y depresión respiratoria). En cualquier caso, en el curso de una anestesia general, situaciones como la depresión respiratoria no suponen un problema siempre que en la educción el paciente esté en adecuadas condiciones. Este problema se podría dar en el seno de una sedoanalgesia para un procedimiento fuera de quirófano.

El remifentanilo en inyecciones de dosis única de 1,0µg/kg y en perfusión continuas de 0,1 µg/Kg/min durante 4 horas puede administrarse a voluntarios sano normales sin que aparezca depresión respiratoria clínica (Sp > 90 %, frecuencia respiratoria < 8 rpm). Después de una perfusión continua de 4 horas, la recuperación de la respuesta ventilatoria

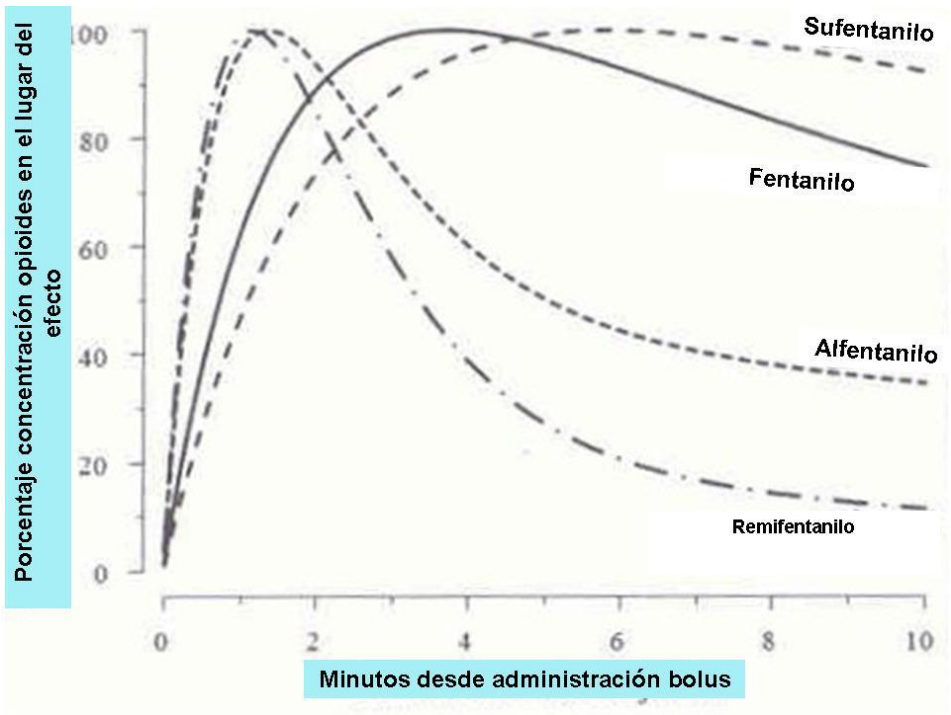


Figura. 13. Gráfica porcentaje de la concentración pico en el lugar de acción del opioide frente a los minutos tras la inyección de un bolo. Simulación de la evolución de la concentración a nivel del lugar de acción después de un bolo. Adaptado de Shafer SL **(136)**.

hipercárbica se produjo con mayor rapidez y con menor variabilidad tras finalizar la administración de remifentanilo en comparación con la administración de alfentanilo (Fig. 13).

Tiene una potencia analgésica similar al fentanilo. Es el clorhidrato del ester metílico del ácido3- (4 – metoxicarbonil – 4 - (1- oxopropil)- fenilamino)-1- piperidina) propanoico. El cambio de un grupo metil-ester en la cadena N-acil del anillo de la piperidina aumenta la susceptibilidad para el metabolismo por las esteraras y condiciona el rápido fin de su efecto. El remifentanilo tiene una duración de acción mucho más corta que el fentanilo, alfentanilo y sufentanilo por ser rápidamente inactivado por las esterasas no específicas de la sangre y de otros tejidos. Este tipo de metabolización le podría relacionar con el metabolismo del suxametonio por las butiriltransferasas (pseudocolinesterasas), pero por lo que se ha visto no se afecta su metabolismo por el déficit de esta enzima o por los anticolinérgicos (60) (Fig. 14).

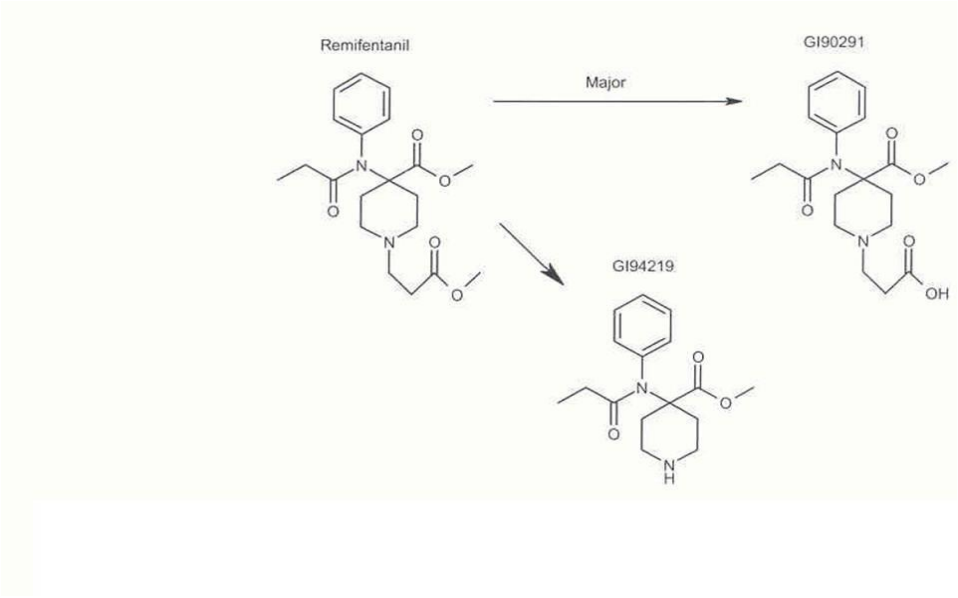


Figura. 14. Vía de metabolización del remifentanilo. Adaptado de Egan TD, Lemmens HI, Fiset P el al. **(139)**

Su inicio de acción aparece en 30 segundos, con un efecto pico en 3 – 5 min y una duración del efecto de 5 – 10 min. Su semivida es muy corta, de 3 – 10 min, e independiente de la función hepática o renal (61).

La farmacocinética del remifentanilo se ha descrito como un modelo tricompartimental. El aclaramiento es de 60 a 65 l/min/kg y el volumen de distribución en la fase de equilibrio estable de 300 a 500 ml/kg independientes de la dosis. La semivida de las tres fases de eliminación fue aproximadamente de 0,5; 2 a 4 y 8 a 20 minutos, respectivamente. El tercer compartimiento tenía una contribución inferior al 1 % del área bajo la curva, por lo que carecía de significación clínica (58).

Remifentanilo es un opioide que se degrada con tanta rapidez que permite que una sobredosis tenga un efecto relativamente escaso en la recuperación del paciente. Su principal metabolito aparece en la orina en un 90 % y carece de actividad clínica. El efecto de acumulación del remifentanilo es mínimo comparado con el resto de los opiáceos (Fig. 15, 16).

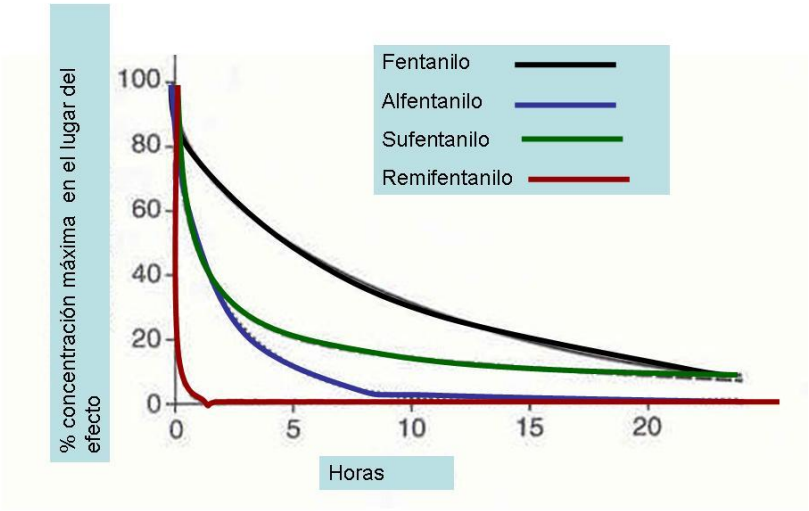


Figura. 15. Disminución de la concentración en el lugar del efecto después de 24 h de infusión. Se expresa como porcentaje del efecto máximo. Shafer S. University of Stanford CA USA para una mujer de 80 años, peso 80 kg y mide 170 cm. Con infusiones de remifentanilo de 0,15 mcg/kg/min, sufentanilo 1 mcg/kg/h. alfentanilo 1,5 mg/h y fentanilo de 0,2 mg/h.

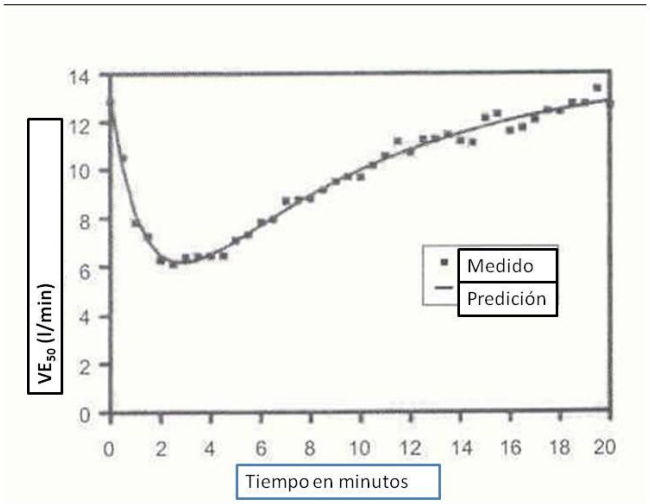


Figura 16. Regresión bi-exponencial no lineal del remifentanilo . Adaptado de Babenco HD. Conard PF, Cross JB. **(140)**

La duración de una perfusión de remifentanilo no tiene casi influencia en el tiempo necesario para que se reduzca un 50% la concentración plasmática o la concentración en el lugar en el que se produce el efecto.

Parece que no serán necesarios ajustes importantes en la dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

El tiempo necesario para la recuperación no se ve influido de manera importante por la dosis y a pesar de las diferencias de entre 10 y 20 veces en la rapidez de perfusión, el tiempo transcurrido hasta la reanudación de la ventilación espontánea difirió tan sólo en un período de 1 a 3 minutos (63).

Su gran ventaja es poder obtener un efecto opioide intenso y disponer de una recuperación rápida. Muchas situaciones en las que se produce un dolor intenso, pero a pesar de ello es necesaria una recuperación rápida, como las intervenciones de cirugía mayor ambulatoria, pueden realizarse con un estrés mínimo para el paciente, sin que sea vea dificultado el restablecimiento de la ventilación y sin que se produzca una depresión respiratoria (59).

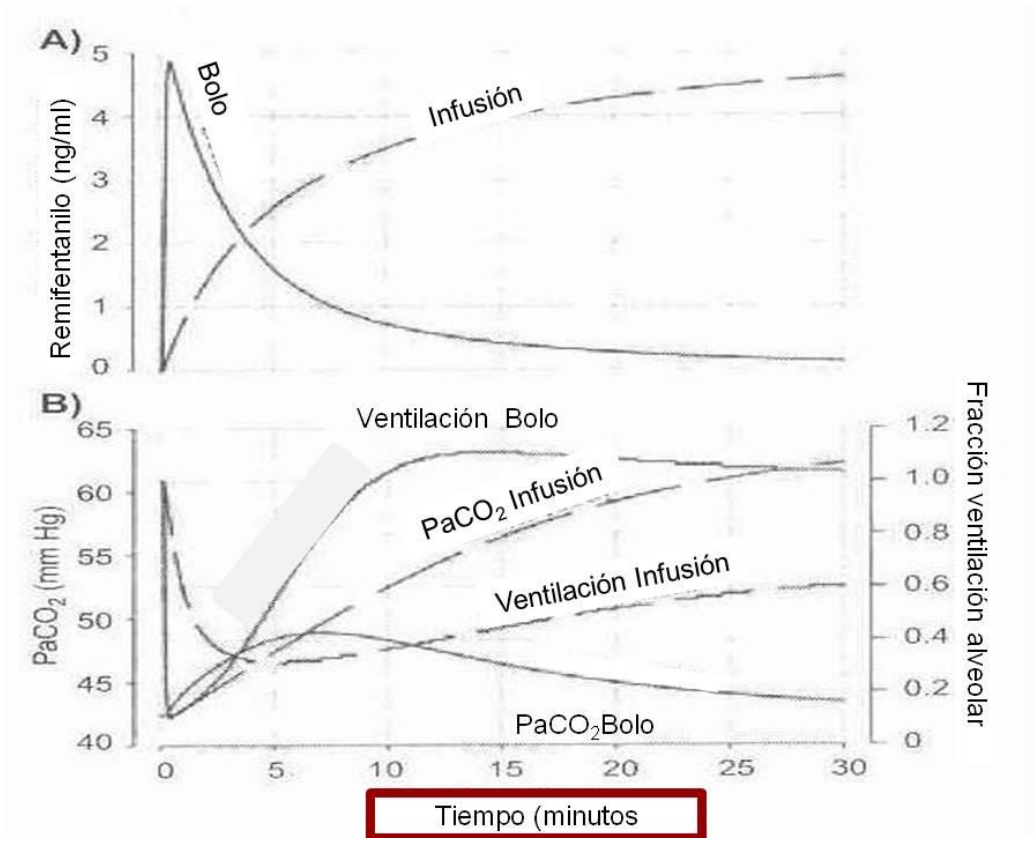


Figura.17. Relación concentración-efecto del remifentanilo para la depresión respiratoria depende de la proporción de infusión. Adaptado Bouillon T, Bruhn J Radu-Radulesan L et al **(141)**

Algunos posibles inconvenientes son: la necesidad de una fiabilidad absoluta en la administración mediante técnicas de perfusión y la ausencia de efecto analgésico residual que pudiera hacer que un paciente se encontrara más cómodo en el postoperatorio.

Está contraindicado su uso por vía epidural o intratecal, debido a que contiene glicina.

La distribución inicial de remifentanilo era extraordinariamente rápida, con una T½ de aproximadamente 0,5 min, seguida de una T½ de eliminación intermedia de 2 a 4 minutos. La T½ eliminación final aumentó en promedio, pasando de aproximadamente 10 minutos el grupos de 2 µg/kg a 20 minutos en el grupo de 30 µg/kg. Esto es debido exclusivamente por la mejor determinación analítica y no a la falta de linealidad en la farmacocinética del remifentanilo (60).

El remifentanilo es de 20 a 30 veces más potente que el alfentanilo. El efecto analgésico pico se produce de 1 a 3 minutos después de su administración. No se recomienda el uso de remifentanilo a altas dosis para producir pérdida de consciencia por la alta incidencia de rigidez muscular.

El comienzo de acción y el aumento de la semivida están alargados en el paciente anciano por lo que deben reducirse las dosis de remifentanilo en un 50 %, sin embargo, tras el ajuste de dosis se observa que el tiempo de recuperación no está prolongado en los ancianos.

Se produce una reducción de la presión arterial del 17 al 32% a dosis de 1 µg/kg en la inducción junto con el tiopental y propofol. Utilizando remifentanilo a dosis de 0,5 -1 µg/kg con propofol, la incidencia de hipotensión está en el 2 – 3 %.

Velocidades de infusión de 0,1µg/kg/min permiten la respiración espontanea en pacientes despiertos, a 0.05 µg/kg/min en pacientes anestesiados con isoflurano y menos de 0,05 en pacientes anestesiados con propofol. Puede aparecer rigidez muscular en el 9 % de los pacientes después de la utilización del remifentanilo (similar a la del fentanilo) (Fig. 17). La utilización de un hipnótico potente o un relajante muscular la reduce al 1 %. Aparecen náuseas y vómitos en más del 10 % de los pacientes. Los escalofríos, bradicardia, apnea y depresión respiratoria aparecen del 1 al 10 %.

El remifentanilo tiene una alta Ke0 con un T1/2 Ke0 pequeño, que junto a los valores farmacocinéticos de volúmenes pequeños de distribución con Cl metabólico elevado, le otorgan un perfil muy favorable para la TIVA.

La concentración plasmática efecto se consigue prácticamente en 1 minutos con una concentración plasmática del 32 %. Los cambios de concentración plasmática, que se reflejan enseguida al variar el ritmo de infusión, tienen a su vez una rápida correlación en la biofase (alta Ke0).

La administración ideal es un bolo de carga seguido de una infusión continua. Los cambios en CP se equilibran rápidamente en la biofase. La administración de bolos de 0,5 -1 µg/kg permite profundizar la analgesia en poco tiempo sin riesgo de acumulación o efecto residual. También se han descrito fenómenos de tolerancia e hiperalgesia, que parecen ser menos frecuentes si no se sobrepasan una perfusión continua superior a 0,20 – 0,25 µg/kg/min (66).

D. Generalidades de técnicas anestésicas.

El concepto de anestesia describe un fenómeno en el cual los pacientes, mediante unos fármacos anestésicos (descritos los que más no interesan en los párrafos anteriores: midazolam, propofol, remifentanilo) se hacen insensibles a un estímulo quirúrgico. La acción de los anestésicos infundidos de un forma determinada (sistema de infusión controlada por ordenador, sistemas TCI) se efectúa sobre el sistema nervioso central, produciendo inconsciencia y a mayores concentraciones inhibiendo el movimiento frente a un estimulo quirúrgico. Hasta ahora la adecuación del acto anestésico, en quirófano o fuera de él, se evaluaba con unos pocos parámetros clínicos indirectos: reflejo palpebral, lagrimeo, movimientos (de los miembros, deglución.....), estabilidad hemodinámica(presión sanguínea y frecuencia cardíaca), oxigenación, ventilación, estado ácido-base, bloqueo neuromuscular, concentración de anestésico inhalatorio en el compartimiento alveolar y, últimamente, la concentración estimada de propofol en el compartimento sanguíneo central. Sin embargo, no se mide directamente el efecto de los anestésicos administrados en el órgano diana.

El término "profundidad anestésica" siempre ha sido un tema difícil y complicado, complejidad que se deriva de los múltiples conceptos que definen profundidad anestésica. El término "adecuación anestésica" puede describir mejor los diferentes componentes de la anestesia: inconsciencia o hipnosis, inmovilidad y analgesia ya que cada uno puede tener diferentes grados. Este término ha variado según varía la definición de anestesia desde los estados de Guedel, pasando por los de Woodbrigde llegando por último al de Stanski que diferencia los términos anestesia y profundidad anestésica. Define la primera como falta de respuesta y de recuerdos frente a estímulos nocivos y la profundad anestésica adecuada se alcanzaría cuando la concentración de agente(s) anestésico(s) es suficiente para conseguir la mezcla de efectos clínicos necesarios para el bienestar del paciente y el curso de la intervención quirúrgica.

Los anestésicos actúan en el SNC en dos sitios de acción bien diferenciados: la médula espinal y el cerebro (61) (62) la acción de los anestésicos sobre el cerebro sería responsable de la pérdida de consciencia y del recuerdo intraoperatorio; el resultado de la acción medular de los anestésicos determina la ausencia de respuesta al estímulo nociceptivo. La acción cerebral del anestésico (inconsciencia y ausencia de recuerdo) explica la ausencia de respuesta al estímulo no doloroso y la amnesia. La ausencia de respuesta al estímulo doloroso mediada por el efecto espinal del anestésico explica la inmovilidad, la estabilidad hemodinámica y la estabilidad endocrina.

V. MODELOS FARMACOCINÉTICOS.

En el contexto de las bases teóricas de los modelos farmacocinéticos y la creciente tecnología de los microprocesadores, se desarrollaron durante las dos últimas décadas, diversos sistemas de infusión para la administración de agentes endovenosos. Schütler con CATIA(Computer Assisted Total Intravenous Anesthesia), Shafer con CCIP (Computer Controlled Infussion Pump), Jacobs con CACI(Computer Assisted Continuous Infusion), Tackley con TIAC (Titration of Intravenous Agents by Computer) y Kenny con TCI (Target Controlled Infusion). Todos desembocaron en el actual TCI (Target-Controlled Infusion System).

El lanzamiento del "Diprifusor" en 1996, el primer sistema TCI comercializado para la administración de propofol, representó la culminación de ese período de investigación para la aplicación práctica de la técnica de TIVA (Anestesia Total Intravenosa) (63).

Se ha demostrado que la capacidad en conseguir y mantener una concentración terapéutica determinada se adquiere con mayor facilidad utilizando dosis variables de infusión continua en el lugar de la administración de bolus intermitentes (64). Además, conseguimos mayor estabilidad hemodinámica del paciente, mayor rapidez al despertar, menor incidencia de efectos secundarios y dosis totales más bajas de fármacos administrados (Fig. 18).

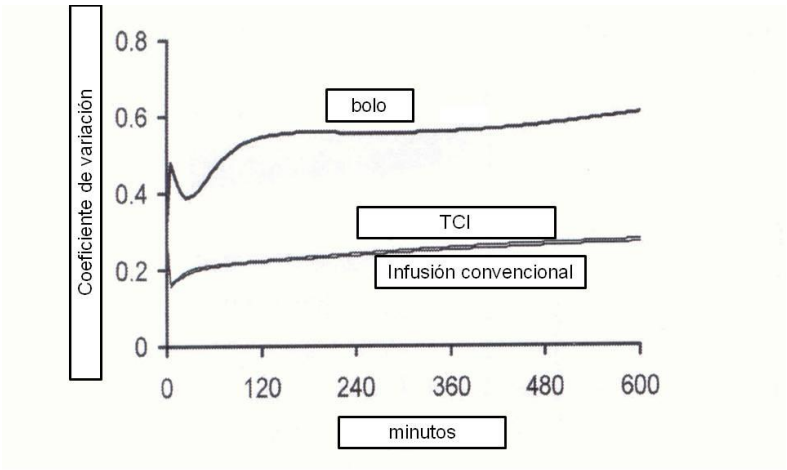


Figura. 18. Coeficiente de variación de una simulación entre bolos y TCI

A. Modalidades de Infusión para un control manual de TIVA.

1. Bolos endovenosos intermitentes en la inducción y mantenimiento anestésico

Su ventaja reside en su fácil aplicación junto a un coste del equipo realmente económico. Pero, la constante variación de la concentración del fármaco en el tiempo y de su efecto terapéutico, no lo convierten en el método más adecuado. La administración de una dosis única de un fármaco daría lugar a una concentración plasmática alta e incontrolada (pico) seguida de un descenso rápido en el tipo por redistribución (valle). El resultado que se obtendría consistiría en una excesiva concentración plasmática en el momento del pico y unas concentraciones insuficientes para determinados estímulos quirúrgicos en el momento del valle. En cualquier caso, el nivel anestésico sería inadecuado con posibilidad de recuerdo al despertar e importantes efectos indeseados dosis dependientes, tanto a nivel hemodinámico como ventilatorio (Fig. 19).

Durante el mantenimiento anestésico, la concentración estimada del fármaco se desconoce de manera objetiva y el régimen de re-administración está totalmente sujeto a la experiencia y al conocimiento farmacológico del anestesiólogo.

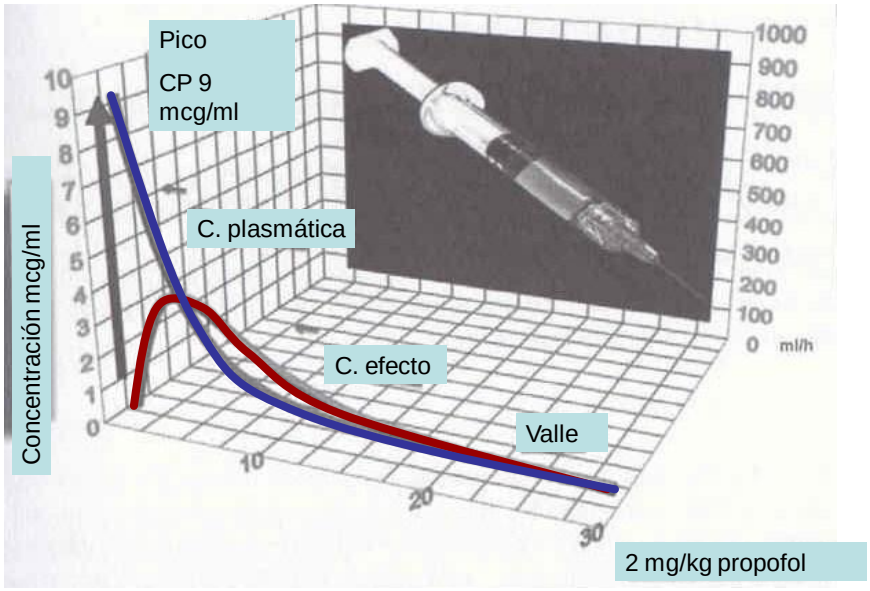


Figura. 19. Bolo endovenoso. Adaptado de Aguilera L, Abad A. **(137)**.

La concentración plasmática de un fármaco no se considera una medida del efecto de dicho fármaco hasta que se establezca un equilibrio entre el plasma (concentración plasmática) y la biofase (concentración efecto)(Fig. 20).

Otro aspecto importante es la velocidad de administración. Si es demasiado rápida, la dosis final puede ser excesiva cuando todavía no se ha obtenido un efecto clínico (65).

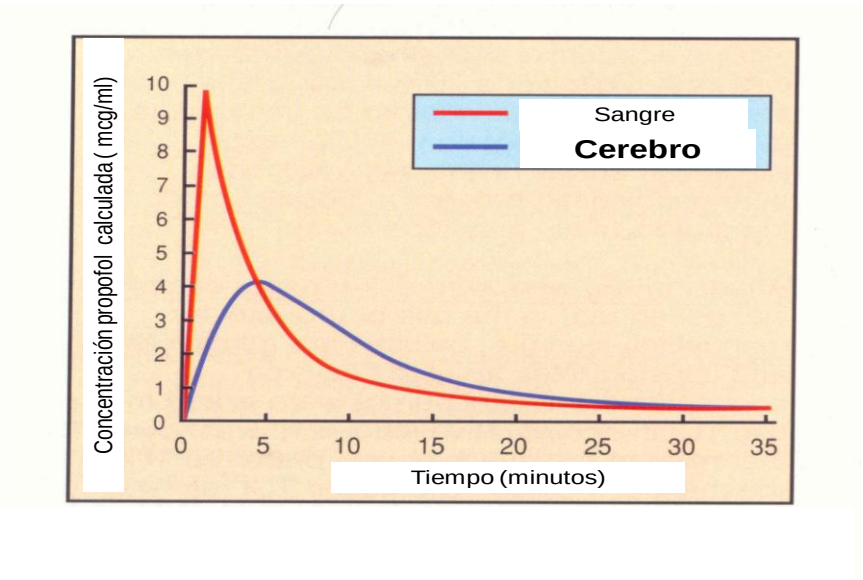


Figura 20. Concentración sanguínea calculada y en el lugar de acción de propofol 2,5 mg/kg en 60 segundos

En resumen la técnica de bolos endovenosos intermitentes es un técnica sencilla, sin la incorporación de tecnología compleja, su utilización es preferible en procedimientos de corta duración, riesgo de recuerdo al despertar entre las dosis de bolus (efecto valle) y una mayor inestabilidad hemodinámica ya que es más difícil la dosificación.

2. Sistemas manuales para ritmos de infusión constante.

Dos tipos de administración (Fig. 21):

1. Bolo endovenoso inicial seguido de una infusión constante: Precisamos de un bolo endovenoso inicial con la consiguiente inestabilidad hemodinámica dosis dependiente, un sistema rígido y lento si se pretende modificar con rapidez la profundidad anestésica.
2. Ritmo de infusión constante sin bolo inicial. Es un sistema carente de flexibilidad y desfasado con el estimulo quirúrgico y las necesidades del paciente.

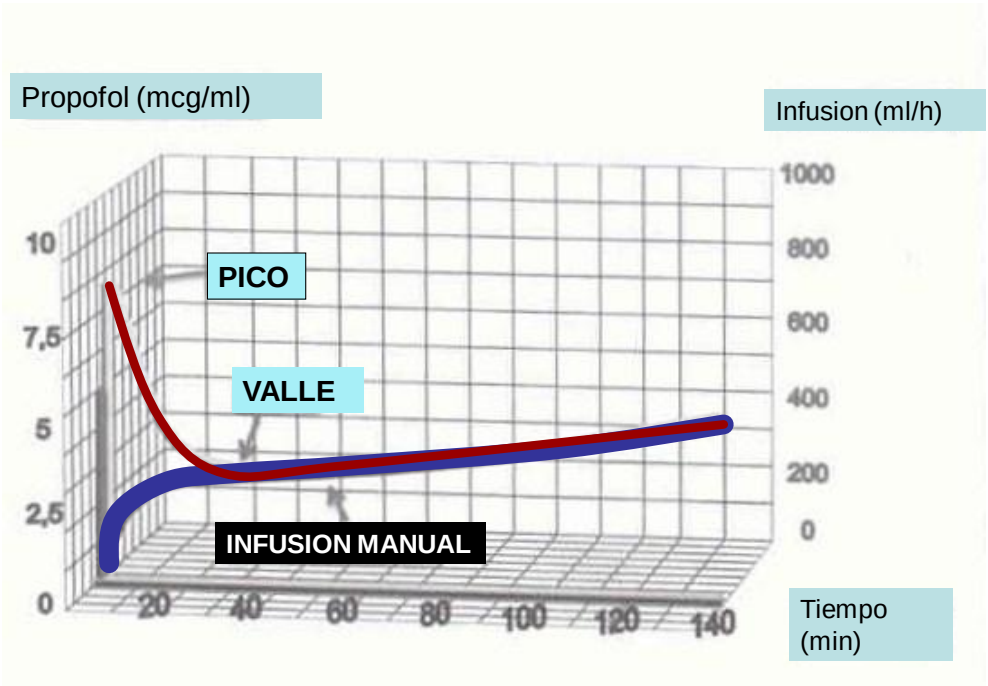


Figura 21. Bolo mas infusión continúa. Aguilera L. Abad A. **(137)**

El siguiente paso fue incorporar una calculadora dentro del sistema, capaz de realizar simples cálculos aritméticos a partir del peso y la concentración del fármaco. El anestesiólogo puede administrar el fármaco a partir de una dosis/ kg o bien, dosis/kg/unidad de tiempo. En la actualidad, se ha perfeccionado el sistema mediante un programa informático que añade la posibilidad de seleccionar un número determinado de fármacos y la concentración a la que se administran. Por lo tanto, se necesita un modelo de fácil manejo, flexible y con un sistema de actuación rápido y preciso.

B. Sistemas TCI: Sistemas de infusión controlada por ordenador.

Los sistemas TCI (Target Controlled Infusion) han sido desarrollados para mejorar y asegurar un manejo anestésico adecuado durante el empleo de técnicas de anestesia total intravenosa. Deben conseguir una inducción suave, mantener una concentración constante durante determinados periodos de tiempo o bien, ser capaces de modificarla de manera rápida y precisa, todo ello, con el fin de lograr una pronta recuperación de las funciones autonómicas.

El principio básico es que el anestesiólogo selecciona una concentración objetivo a nivel plasmático o efecto y el sistema controla los regímenes de dosificación, ajustándolos automáticamente para conseguir y mantener dicha concentración (Fig. 22)

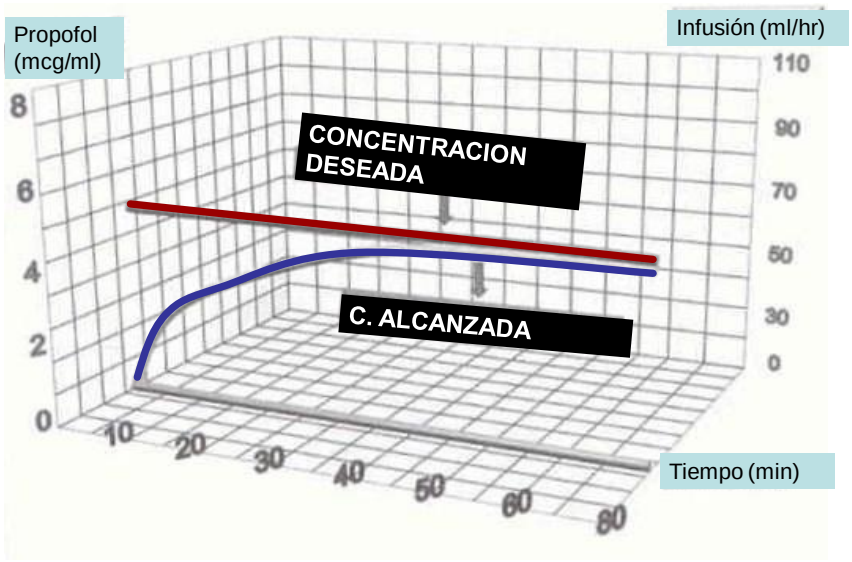


Figura 22. Concentración Alcanzada mediante TCI. Adaptado de Aguilera (137)

Los sistemas TCI se componen de un ordenador que se une a un equipo de infusión de jeringa o de sistema de infusión mediante un puerto de comunicación, actualmente estos sistemas de infusión tienen integrado el software. El software contiene un simulador farmacocinético y un algoritmo de infusión. El anestesiólogo introduce la concentración deseada y unos parámetros biométricos (edad, peso, talla y sexo), también de introducir la concentración del fármaco que está utilizando. A partir de entonces, el programa informático realiza una simulación basada en las propiedades farmacocinéticas del fármaco y la dosis a administrar para conseguir el objetivo preestablecido. El sistema dispone de un modelo matemático que predice con un margen de error aceptable la

concentración plasmática diana u objetivo, la concentración plasmática calculada y la concentración efecto prácticamente a tiempo real (Fig. 23).

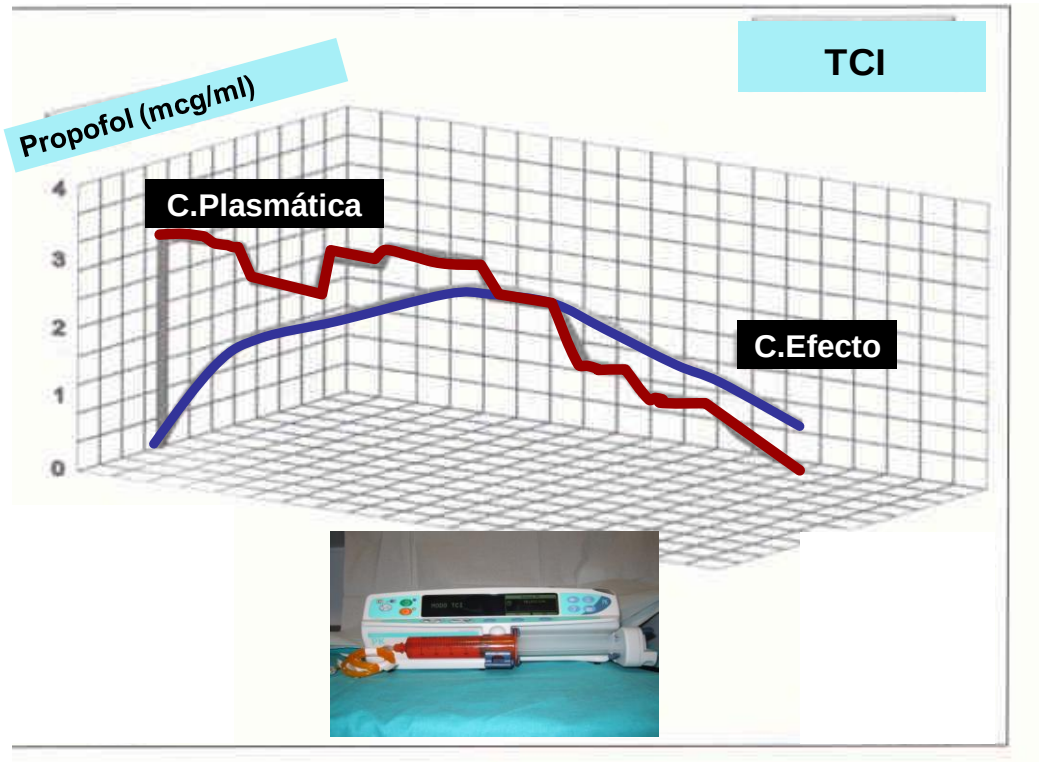


Figura 23. Representación de Concentración mediante infusión de TCI . Aguilera L, Abad A. (137)

Existen diferentes modelos FC para los diferentes fármacos que mejor se adapta a este tipo de sistema de infusión: para el propofol, los modelos de Marsh y Schnider; para el remifentanilo el modelo de Minto; para el sufentanil el modelo de Grepts (Fig. 24).

Como hemos dicho anteriormente el programa de software se basa en estudios farmacocinéticos realizados en una población sana. Esto hace que el sistema por definición pueda considerarse impreciso, ya que no contempla la susceptibilidad individual de cada paciente., aunque se han realizado diferentes comparaciones de la concentración plasmática calculada por el sistema y las obtenidas en muestras sanguíneas del paciente de distintos pacientes. Consideramos que el error medio de predicción (representa la infra o sobreestimación de la medición de la concentración plasmática predicha) es aceptable entre un 10- 20 %. Otro parámetro seria el error medio absoluto de precisión, que indica el porcentaje de error en predecir la concentración plasmática. Su valor debe ser inferior al 30 %.

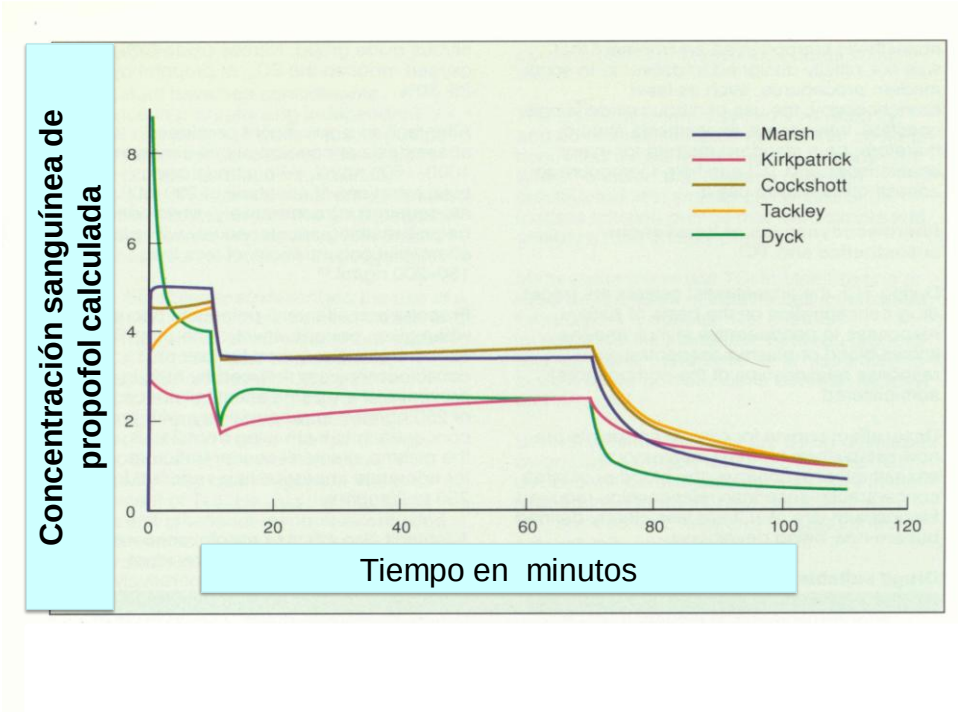


Figura. 24 Diferentes modelos predictivos de concentración del propofol siguiendo el Modelo de Marsh con una concentración plasmática de 5 mcg/ml durante 10 min seguido de una concentración de 3,5 mcg/ml durante 60 minutos.

Datos que deben proporcionarse al sistema TCI.

En sistema hay que introducir:

- Datos identificativos del paciente.
- Parámetros biométricos:
  - Edad: desde 15 a 100 años.
  - Peso: de 30 a 150 kg.
  - Sexo
  - Talla.
  - Por defecto calcula a superficie corporal y el índice de masa corporal (IMC).

Aspectos técnicos de las bombas de TCI

Entre ellos se encuentran:

- Número de canales TCI (propofol, remifentanilo, sufentanilo).
- Límites de concentración de los fármacos para TCI: Propofol: 0 – 15 microg/ ml. Remifentanilo de 0 a 20 ng/ml.
- Posibilidad de emplear fármacos genéricos.
- Identificación del tipo de jeringa según volumen y casa comercial a la que pertenece.
- MODOS de infusión:

- TCI efecto (concentración por objetivo en biofase o efecto a nivel cerebral).
- TCI plasma (concentración por objetivo plasmático)
- TCI entrenamiento (programación en flujo de ml/h o mg/kg/min, visualiza las concentraciones plasmáticas y en el efecto correspondiente).

- Modos de visualización TCI:
  - Tendencias de la concentración plasmática y efecto,
  - Valores de las concentraciones plasmáticas y efecto,
  - Flujo de la bomba de jeringa en ml/h y flujo de infusión,
  - Totalizador del volumen y dosis desde el inicio de la infusión,
  - Dosis a infundir en los próximos 15 minutos.
- Monitorización de la presión:
  - El historial de evolución de la presión durante toda la infusión.
  - Ajustes de alarma y pre-alarma de oclusión de presión.
- Grabación del historial:
  - Gráficos de concentración plasmática y efecto,
  - Sumario de dosis infundida por fármaco.
  - Lista de eventos por drogas, visualización del gráfico de flujo y volumen por droga.
- Control de alarmas de infusión: alarmas y pre-alarmas debidas a paradas de infusión, pre-alarma de dos canales, desconexión de módulo.

Se precisan otros parámetros farmacocinéticos para aumentar la seguridad y precisión del sistema como el tiempo de equilibrio plasma-cerebro (depende de la Ke0; cuanto mayor sea su valor, con mayor rapidez el fármaco accederá y también abandonará el compartimiento efecto), el T1/2 Ke0 (tiempo en el que la concentración en el órgano receptor alcanza el 50% de la concentración plasmática) nos sirve para calcular el estado de equilibrio (3 – 4 veces T1/2 Ke0). En este sentido nos interesan fármacos cuya Ke0 sea elevada ya que obtendremos un inicio rápido de su efecto, y T1/2Ke0 pequeño para que en poco tiempo de perfusión se alcance la situación de equilibrio plasma-biofase. Otro parámetro que nos va ayudar a decir que fármacos podemos utilizar en esta modalidad es la vida media sensible al contexto, entendido como el tiempo requerido para que la concentración plasmática de un fármaco administrado en un tiempo variable, se reduzca al 50 % una vez finalizada la infusión. Los fármacos que muestran un mejor perfil son el propofol, remifentanilo y sufentanilo.

C. Beneficios del sistema TCI.

La utilización de los sistemas TCI permite:

- amplios márgenes en la velocidad de infusión durante la inducción y el mantenimiento anestésico,
- proporciona una inducción anestésica suave y confortable para el paciente y

- mejora la estabilidad hemodinámica durante todo el acto anestésico.

No debemos pensar en un número mágico de concentración plasmática ya que ésta será modificada en respuesta a los signos clínicos, índices biespectrales (BIS), potenciales evocados auditivos, etc. que nos orienten sobre la profundidad anestésica. Todo ello contribuye a que se ajusten mejor la dosis y que permita al paciente una incorporación más rápida a su ambiente socio-laboral.

En conjunto, la utilización de los modelos TCI reduce la incidencia de complicaciones como depresión respiratoria, confusión postoperatoria, somnolencia, agitación y menor dolor a la inyección.

D. Interacciones farmacológicas en los sistemas TCI.

Un adecuado plano anestésico precisará unas concentraciones plasmáticas diferentes en función del estímulo quirúrgico: concentraciones elevadas en el momento del inicio del procedimiento, concentraciones menores al finalizar el mismo. Es importante remarcar que cada paciente presentará un efecto diferente concentración administrada. Deberemos adecuar las dosis a sus necesidades, o a los estímulos quirúrgicos, teniendo en cuenta la variabilidad interindividual, peso, edad, enfermedades asociadas o ASA del paciente (66) (67).

No existe ningún fármaco ideal que proporcione todos los componentes de la anestesia (hipnosis, amnesia, analgesia, relajación muscular.....). La premedicación con midazolam reduce significativamente los requerimientos de propofol durante la inducción, puede no obstante retrasar la recuperación anestésica si se administra a dosis elevadas (68).

E. Aplicaciones de los sistemas TCI.

1. TCI y Analgesia.

Los fármacos más adecuados son aquellos que poseen tiempos cortos de equilibrio entre la concentración plasmática y la concentración efecto asegurando un efecto rápido cuando las concentraciones plasmáticas se incrementan durante el procedimiento.

Los más adecuados son alfentanilo, remifentanilo y sufentanilo.

Las ventajas que ofrecen para la analgesia intra y postoperatoria con sistemas TCI son numerosas:

- Permiten alcanzar rápidamente concentraciones plasmáticas analgésicas de fármacos, que por sus propiedades farmacocinéticas se caracterizan por tiempos cortos de equilibrio sangre-cerebro.
- Se evita la acumulación y por tanto se obtiene una buena analgesia con

mínimos efectos adversos.

- Se consigue modificar el nivel de analgesia de forma rápida y eficaz

Analgesia post-operatoria

En PCA (analgesia controlada por el propio paciente) donde el paciente dispone de un pulsador conectado a un sistema de TCI. Si precisa aumentar su nivel de analgesia, el sistema identificará un incremento de 5 ng/ ml de alfentanilo cuando pulse el botón dos veces en un intervalo de 1 segundo. El remifentanilo también puede incorporarse como opiáceo a utilizarse con buenos resultados.

2. **PCS: Sedación controlada por el propio paciente:**

Se encuentra en fase experimental.

3. **TCI fuera del área quirúrgica.**

Debido a la creciente experiencia en la utilización de sistemas TCI se han investigado nuevos campos de interés en la aplicación de técnicas de TIVA fuera del área quirúrgica. La modalidad TCI está dando unos excelentes resultados en sedaciones durante exploraciones radiológicas, en aquellas que pueden asociarse a una anestesia local o locorregional fuera del área quirúrgica, en las sedaciones conscientes durante procedimientos digestivos (gastroscopias, colonoscopias, etc.) y también en la sedación en las unidades de críticos.

F. TCI Y "CLOSED LOOP" Control de la anestesia.

Los sistemas de infusión "closed loop" o de asa cerrada son aquellos sistemas que miden el efecto farmacológico y son capaces de proporcionar esta información al sistema de infusión del medicamento para que el modelo se pueda actualizar a partir de la medida que se ha observado del efecto del fármaco. Estos sistemas cerrados deben ser capaces de detectar niveles de conciencia y de modificar la concentración del agente endovenoso administrado, asegurando una adecuada profundidad anestésica durante todo el procedimiento quirúrgico (75).

El paciente estará monitorizado mediante un sistema que sea capaz de medir con fiabilidad la profundidad anestésica y por tanto, capaz de estimar el efecto que el fármaco produce en la biofase. La valoración de este efecto será evaluada mediante un algoritmo que controle el esquema de dosificación del fármaco teniendo en cuenta parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Así pues, el paciente recibirá automáticamente una dosis ajustada a un efecto deseado según la monitorización de profundidad anestésica sin que en este proceso intervenga el anestesiólogo.

Los beneficios que proporciona son:

- Capacidad de modificar el nivel de profundidad anestésica según las necesidades

del paciente de forma totalmente individualizada.

- Conseguir la concentración adecuada para cada paciente según la respuesta obtenida en lugar de una concentración predefinida.
- Reducir el riesgo de sobre o infradosificación.

El monitor de profundidad anestésica debe cumplir los siguientes requisitos para poderse utilizar en este tipo de sistema de TCI:

- Mantener una adecuada estabilidad cardiovascular y respiratoria.
- No detectar artefactos, como los movimientos del paciente o los ruidos externos.
- Evitar recuerdo o despertar intraoperatorio.
- Registrar valores similares para diferentes tipos de agentes anestésicos a dosis equipotentes.
- Mantener valores afines durante la recuperación anestésica respecto a los obtenidos antes de la inducción.
- Proporcionar cambios apropiados durante los estímulos quirúrgicos.
- No afectarse por las modificaciones del sistema cardiovascular o fármacos cardioactivos.
- Identificar de manera clara la señal entre consciencia e inconsciencia.
- Responder de manera inmediata o de forma rápida ante cualquier cambio en el nivel anestésico (en los primeros 30 segundos).

Serán necesarios futuros estudios que permitan desarrollar o perfeccionar sistemas inteligentes de monitorización anestésica capaces de detectar al mismo tiempo niveles de hipnosis, analgesia y relajación muscular e integrarlos a equipos de infusión controlados por ordenador que respondan a las necesidades del paciente durante el procedimiento quirúrgico (69).

G. Equipamiento y precauciones para la práctica de la anestesia intravenosa mediante TCI.

Infundir es el arte de administrar lenta pero continuadamente fármacos, sueros o derivados sanguíneos en el interior del organismo para el diagnóstico, tratamiento o reposición de cualquier déficit del funcionamiento fisiológico (70). Para ello precisamos de:

1. El paciente con su fisiología (FC/FD) y sus diferentes vías de administración (subcutánea, intravenosa, intramuscular.....).
2. Los fármacos o sustancias a infundir y su preparación así como la farmacocinética de los mismos.
3. El material para el acceso intravascular: catéteres, accesorios y equipos de infusión:

alargaderas, llaves de tras pasos, jeringas y sistemas de infusión tipo volumétricos, de jeringa o TCI.

Las vías periféricas suelen ser las más utilizadas por tener un abordaje más sencillo y el equipo habitual es catéter endovenoso tipo "abocath". En la etiqueta del producto se facilita el flujo máximo de infusión en ml/h. Este depende de la longitud y diámetro interno teniendo en cuenta la colocación del suero de infusión a la altura de un metro por encima del catéter endovenoso.

En cuanto a las jeringas, podrán ser de dos tipos: las estándar para inyección "Luer-Slip" o las "Luer-Lock" para infusión. Las jeringas con cono Luer-Lock para infusión están disponibles en diferentes tamaño (5, 10, 20, 50 y 60 ml) y todas tienen tres partes: cuerpo, émbolo y goma de sellado. Se presentan con una conexión macho Luer-Lock que sólo se podrá conectar con otra conexión Luer-Lock hembra (catéter, alargaderas, llaves de tres pasos...) con mínimo riesgo de desconexión accidental. La fuerza necesaria para mover el émbolo dentro del cuerpo de la jeringa tiene en cuenta la presión con la que trabaja la bomba de infusión.

En lo siguiente que vamos valorar son las alargaderas. Dispositivos de gran importancia que podrán modificar el tiempo de inducción anestésica de manera considerable. Una alargadera es una línea prolongadora, habitualmente de poli cloruro de vinilo, opaca o transparente con conexión Luer-Lock macho en un extremo y hembra en el otro.

El tiempo necesario para que un fármaco acceda desde la bomba de perfusión al flujo sanguíneo depende del "volumen muerto" que se acumula en la alargadera y la velocidad de infusión. El volumen muerto puede calcularse con la siguiente fórmula: $V = r^2 * \pi L$. (L longitud de la alargadera, r diámetro interno de la alargadera).

El último accesorio que nos queda por valorar es la llave de tres pasos Luer-Lock o conectores de múltiples infusión con válvulas antirreflujo.

Otro aspecto no menos importante es la manipulación de los fármacos y la técnica para realizar la infusión de los fármacos a administrar, se tendrá que valorar:

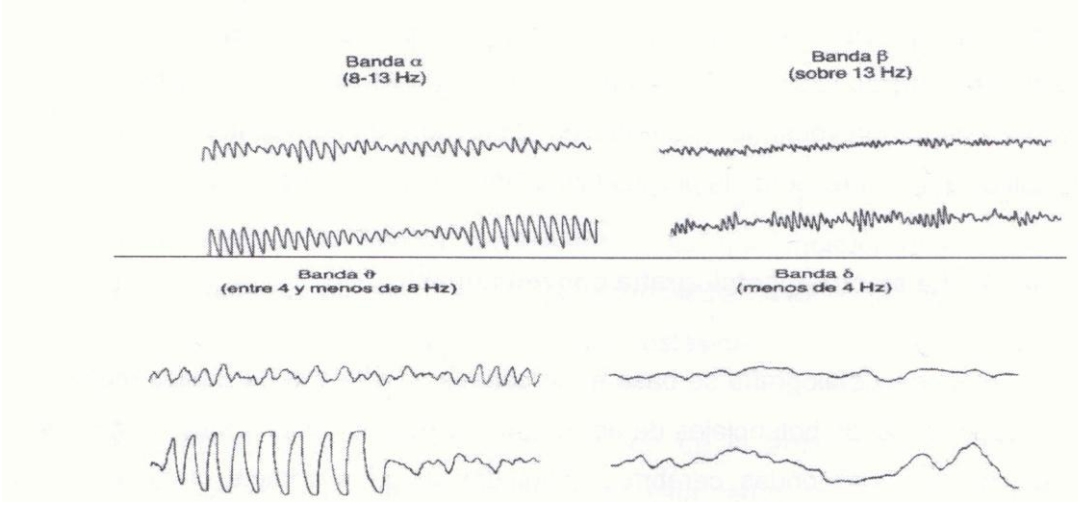
- Una correcta asepsia y evitar riesgos de contaminación lo cual llevaría a evitar la reutilización de los equipos de TIVA entre los pacientes (71).
- Utilizar siempre válvulas antirreflujo.
- El purgado del sistema para evitar la formación de pequeñas burbujas de aire en las jeringas o en las líneas de infusión, ya que podría infundirse al paciente, raramente produce problemas clínicos. Pequeñas burbujas de aire (10 -70 µl) se depositan en el disco sensor de presión que constituye un elemento de seguridad de los sistemas de infusión de jeringa.
- La conexión del fármaco a infundir lo más cerca posible del paciente para evitar el espacio muerto.

VI. PROFUNDIDAD ANESTESICA.

Existen diferentes métodos para valorar la "adecuación anestésica", como la contractilidad esofágica inferior, la electroencefalografía procesada y parámetros derivados (BIS – el sistema más utilizado y más extendido en la práctica anestésica y con el cuál vamos a trabajar -, PSI, NARCOTREND INDEX, INDICE DE ESTADO CEREBRAL, ENTROPIA ESPECTRAL DE ESTADO Y DE RESPUESTA, ESPECTRO FRACTAL), potenciales auditivos evocados de latencia media, arritmia sinusal respiratoria, electromiografía facial, plestimografía digital.

El EEG es un monitor que procesa la actividad de la corteza cerebral y que requiere de personal especializado para su obtención e interpretación (fig 25).
Sin embargo, gracias a la aparición de los EEG procesados, cuya tecnología se basa en

Figura .25 Ejemplos de morfología de diferentes ritmos electroencefalográficos. Adaptado de Simon O. Enlectroencefalografía. Introducción y atlas. **(74)**



la digitalización y la computarización, se ha simplificado la interpretación del EEG durante el acto anestésico. El EEG se puede considerar una medida de la profundidad anestésica por varias razones (72). Representa la actividad eléctrica de la corteza cerebral, derivada de la suma de actividades excitatorias e inhibitorias postsinápticas, controlada por los núcleos subcorticales talámicos. La actividad eléctrica presenta una correlación fisiológica directa y relevante para la profundidad anestésica. El flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral están relacionados con su grado de actividad. Los fármacos anestésicos afectan tanto a la fisiología cerebral, como a los patrones EEG, por lo que pueden ser indicadores de la función cerebral cuando el paciente está anestesiado.

Pero, aunque EEG identifica con precisión los diferentes estados de la actividad cerebral, desde el estado de conciencia al coma, la correlación entre EEG y profundidad anestésica está menos clara.

En los últimos años, se han desarrollado diferentes métodos de análisis cuantitativo del EEG para poder ser utilizados en la práctica clínica. Con un doble objetivo, tratar de presentar datos continuos que puedan ser utilizados por el anestesiólogo y reducir el número de datos a interpretar sin limitar la información inicial.

Los métodos desarrollados son:

- el análisis espectral,
- el análisis aperiódico y
- el análisis biespectral.

El análisis espectral se basa en el principio según el cual una señal aleatoria, como la señal del EEG, puede ser asimilada en una suma de funciones simples. Se usa un ordenador para realizar una transformación de Fourrier que convierta las ondas irregulares del EEG en ondas sinusoidales equivalentes, con frecuencia y amplitud conocidas. En la representación tridimensional puede verse el tiempo y la amplitud en el eje vertical y las frecuencias en el eje horizontal; es el denominado análisis espectral comprimido. Se han descrito varios parámetros para intentar cuantificar la evolución de la valoración numérica en el curso del tiempo: la frecuencia espectral limite, que es aquella en la que se sitúan el 95% del espectro de resultados; o bien, la frecuencia media que divide el espectro en dos partes iguales.

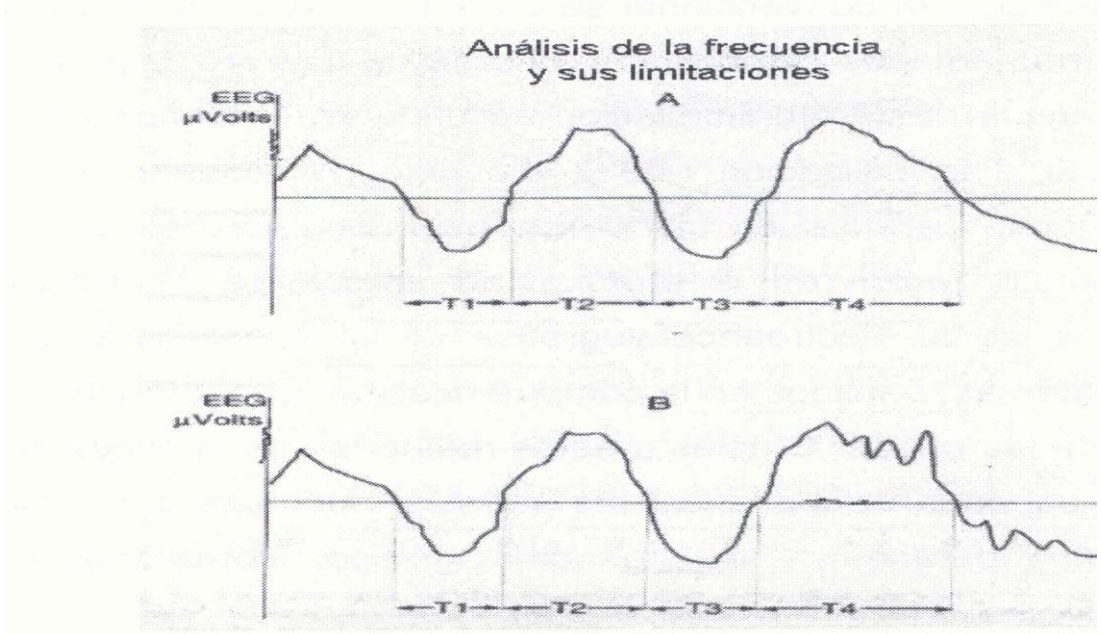


Figura. 26. Medida de la frecuencia según el algoritmo basado en aquellas ondas que cruzan la línea de cero. Es un método sencillo, pero con limitaciones, ya que no distingue dos tipos de ondas diferentes como es el caso A y B Adaptado de Rampil I (74)

El análisis aperiódico se realiza también promedio de un ordenador. Se trata de un análisis onda a onda que determina los picos, valles y las intersecciones con la línea isoeléctrica. Para mayor precisión, el análisis de las ondas rápidas es diferente del de las ondas lentas. Así mismo, se ha intentado describir ciertos parámetros que resuman el trazado, como el número total de ondas por segundo, o la frecuencia que comprenda el 90 % de los resultados.

El análisis biespectral es una técnica de análisis de la señal EEG que consiste en un cálculo cuyo principio es cuantificar las intersecciones entre las diferentes componentes sinusoidales de un trazado de EEG y diferenciar un sistema lineal, en el que las ondas son independientes unas de otras, de otro no lineal donde las ondas son dependientes (Fig. 26).

Los patrones del EEG son bastantes constantes y permiten una clara identificación. En el individuo despierto, la frecuencia de base usual se encuentra en un intervalo determinado (>13 Hz). Esta frecuencia alta y, por lo general de amplitud baja, es común en el estado de vigilia. Si el individuo cierra los ojos, en el registro aparecen de inmediato señales comprendidas en otro intervalo de frecuencias (8 a 13 Hz), cuya amplitud es más alta. Cuando ocurren eventos que hacen que el cerebro genere frecuencias más altas, se dice que el EEG está activado y si las frecuencias son más bajas (ondas θ de 4 a 7 Hz y ondas δ < 4 Hz) se habla de EEG "deprimido".

El BIS (índice biespectral) es un índice derivado empíricamente que es dependiente de la medida de la "coherencia" entre los componentes de la electroencefalografía cuantitativa y ha sido obtenido a partir de la observación de cómo variaban los diferentes parámetros procesados de le electroencefalografía cuantitativa convencional en individuos que pasaban por el proceso de pérdida de consciencia.

El cálculo del BIS se basa en cuatro subparámetros básicos del EEG procesado En el cálculo del BIS se utilizan dos medidas "ad hoc" basados en la morfología de la onda del EEG: tasa supresión de descargas y el índice QUAZI supresión.

- **Tasa de supresión de descargas.** El patrón de supresión de descargas (BS) se define como los periodos mayores de 0,5 segundos en los que el voltaje del EEG no excede de ± 5,0 µV. La tasa de supresión de descargas (TS) es la fracción de la época (período de tiempo de análisis de 2 segundos) en que el EEG es "isoeléctrico" (no excede de ± 5,0 µV).
- **Índice de Quazi:** El índice de supresión de Quazi fue diseñado para detectar la presencia de patrones de supresión de descargas en presencia de voltaje "errante" de la línea de base. Quazi incorpora información sobre ondas lentas (< 1 Hz), derivada del análisis espectral, y sirve para detectar actividad de supresión de descargas sobreimpuestas a estas ondas lentas que pueden contaminar el algoritmo original del TS excediendo los criterios de voltaje establecidos para definir el "silencio eléctrico". Con este índice derivado se puede detectar ciertos períodos de supresión que no podrían haberse detectado con los criterios estrictos de silencia eléctrico (± 5,0 µV) impuesto por la definición de la tasa de

supresión de descargas (TS).

- **Tasa relativa beta:** El parámetro derivado del análisis en el dominio de la frecuencia utilizado por el BIS es la tasa relativa beta que se define como Log ($P_{30\text{-}47Hz}$/ $P_{11\text{-}20\ Hz}$) es decir el logaritmo del cociente entre las sumas de la potencia o energía espectral (amplitud de onda expresada en voltaje al cuadrado o potencia) de dos bandas de frecuencia.
- **Sincronización rápida/lenta:** El parámetro derivado del análisis biespectral utilizado por el BIS es la sincronización rápida y lenta (Synchfastslow) definida como el logaritmo del cociente entre la suma de todos los picos de biespectro en el área de 0,5 a 47 Hz y la suma del biespectro en el área del 40 al 47.

El número del BIS se obtiene de la suma ponderada de los cuatro subparámetros que se han descrito: BSR, índice de supresión QUAZI, tasa relativa beta y la sincronización rápida/lenta a los que se aplica un modelo estadístico multivariante y se combinan utilizando una función no lineal (73).

Cada uno de estos subparámetros ha sido elegido por representar un rango específico de efecto anestésico. La sincronización rápida/lenta se correlaciona mejor con las respuestas durante la sedación moderada o la anestesia superficial. Este subparámetro también se correlaciona bien con los estados de activación del EEG (fase de excitación) y durante los niveles quirúrgicos de hipnosis. La tasa relativa beta es el parámetro dominante en el algoritmo de cálculo del BIS durante la sedación superficial. El BSR y el índice Quazi detectan anestesia profunda.

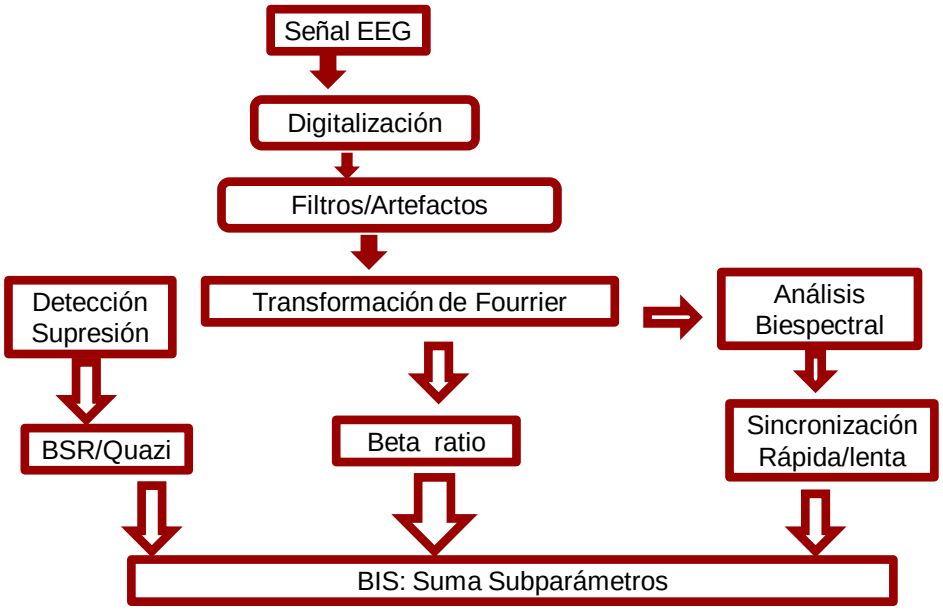


Figura. 27. Esquema de cálculo del índice biespectral (BIS). Adaptado de Rampil I. **(74)**

El algoritmo que obtiene el BIS ha sufrido un proceso de desarrollo progresivo a medida que las series de voluntarios y pacientes han aumentado la base de datos original y se han puesto de manifiesto carencias y deficiencias del algoritmo, se trata de un proceso dinámico en continuo desarrollo (Fig. 27). Los opioides describen una curva en la que el 80 % de probabilidad de no movimiento corresponde un BIS superior a 80, mientras que el isoflurano, y el propofol para la misma probabilidad de no movimiento se corresponde con valores de BIS de 30 y 10 respectivamente.

Uno de nuestros objetivos es evitar todo tipo de recuerdo del procedimiento realizado. El BIS predice con elevada probabilidad la pérdida de conciencia. En la escala del BIS elaborada empíricamente aunque se acota el límite de la pérdida de conciencia (entendida como la ausencia de respuesta a un comando verbal) en 60, el intervalo real en el que se produce con una elevada probabilidad esta transición con independencia de la técnica anestésica empleada depende del intervalo de probabilidad analizados, BIS 50 (67 – 77) y BIS 95 (62 -50) es decir, el rango de valores en los que el 50% y el 95% de los pacientes respectivamente pierden la consciencia. Tabla I

Tabla 1.Graduación de la profundidad anestésica respecto al BIS

BIS	Nivel anestésico
100	Despierto
100-70	Sedación moderada. Educción anestésica
70-60	Sedación profunda o anestesia ligera
60	Inconsciencia
60-40	Profundidad anestésica adecuada
40-0	Anestesia muy profunda-supresión EEG

La Cochrane Collaboration ha realizado una revisión del índice biespectral (74) reconociendo que BIS tiene evidencia tipo 1A para evitar el despertar intraoperatorio con recuerdo en paciente de alto riesgo y que, actualmente, es la única monitorización de la conciencia que ha demostrado que puede reducir la incidencia de dicho problema, siendo la única que posee indicación de la FDA al respecto.

Lo más relevante de todos estos estudios reside en que la escala de BIS nos proporciona una referencia ligada al recuerdo, una característica clínica de la capacidad del córtex cerebral, y hace que el índice biespectral sea útil para titular la dosificación de hipnóticos. Cuanto mayor sea el BIS por encima de 60, mayor riesgo de despertar intraoperatorio y cuanto menor sea por debajo de 60, mayor probabilidad de sobredosificación. Este tipo de referencia no existe en ninguna otra tecnología de monitorización de hipnosis.

Las limitaciones del BIS.

EL BIS se obtuvo a partir de una base de datos de pacientes anestesiados en los que se excluyeron a pacientes con patología cerebral difusa, en tratamiento con fármacos con acción sobre SNC (tratamiento psicotrópico crónico) edades extremas y pacientes con abuso conocido de alcohol o drogas. Aunque FDA norteamericana ha homologado ya su empleo en pacientes pediátricos el resto de los pacientes excluidos no han sido evaluados mediante este índice y por lo tanto no conocemos la bondad del ajuste del BIS a este tipo de pacientes. Los fármacos bloqueantes neuromusculares disminuyen el valor del BIS al reducir el EMG facial. Otro tipo de artefactos no eléctricos sino mecánicos también pueden dar lugar a valores anómalos del BIS, es el caso del calentador de aire caliente forzado Bair- Hugger® que cuando está conectado y colocado sobre el paciente da lugar a lectura erróneas anormalmente altas de BIS.

La hipotermia altera los valores del BIS pues disminuye el metabolismo cerebral de la glucosa y por ende la actividad del EEG. El BIS disminuye 1,12 unidades por cada grado centígrado de descenso de la temperatura corporal durante la hipotermia inducida en la circulación extracorpórea (75).

La detección de la variabilidad interpersonal de la profundidad de la hipnosis es otro de los beneficios aportados por el BIS. Pacientes sometidos al mismo protocolo anestésico presentan valores diferentes de BIS en los mismos momentos de la intervención quirúrgica, lo que permite individualizar la dosis de anestésicos en cada paciente basándose en los valores del BIS (76).

VII. PRUEBA DIAGNÓSTICA DIGESTIVA. COLONOSCOPIA.

Desde la introducción del concepto de protección de la salud como el criterio que rige las actuaciones de todos los profesionales sanitarios. El número de técnicas diagnósticas y terapéuticas han aumentando considerablemente. Dentro de este campo, el número de técnicas diagnósticas y terapéuticas realizadas con sedoanalgesia han aumentado de manera exponencial debido en parte a los avances tecnológicos producidos, como antes hemos comentado y también por la preocupación de la sociedad del bienestar que trata de proteger al paciente del sufrimiento que se asocia a la enfermedad o al diagnóstico y/o tratamiento de la misma.

Las exploraciones endoscópicas en mayor o menor grado son invasivas, molestas, desagradables y su tolerancia por parte del paciente es variable. Por dicho motivo y en consonancia con las tendencias de la sociedad del bienestar, los pacientes solicitan cada vez más la sedación/analgesia para poder tolerar mejor estas exploraciones, tal como se aconsejan en la gran mayoría de guías de sociedades científicas endoscópicas. (77). En medicina todo procedimiento es más seguro cuanto más simple sea, todo acto médico que se sobreañade al acto básico en sí, acumula riesgos.

La colonoscopia es un procedimiento de gran precisión en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades colónicas y, por tanto, se ha convertido en una exploración habitual y masivamente solicitada. Cuando se realiza correctamente y se utiliza sedoanalgesia, es segura, fiable y bien tolerada. La técnica permite visualizar la mucosa de todo el colon y el íleon terminal si la preparación es adecuada y el explorador experto. Durante ésta es posible tomar muestra de biopsia de la capa mucosa y aplicar procedimientos terapéuticos, de los que la resección de pólipos es el más frecuente. La colonoscopia y los tratamientos asociados a ella han reducido de forma sustancial la necesidad de intervenciones quirúrgicas, lo que ha significado un avance crucial en la calidad de vida de los pacientes. Esta exploración es el método de elección en la mayoría de los pacientes adultos con síntomas intestinales, anemia por déficit de hierro, estudios radiológicos anormales del colon, pruebas positivas de cribado del cáncer colorrectal, vigilancia después de la polipectomia previa, control tras la cirugía por cáncer colorrectal y evaluación de los pacientes con enfermedad intestinal (EII) y en los que se sospechan masas abdominales.

La efectividad de la colonoscopia depende de la correcta visualización de todo el colon, de la aceptación del procedimiento por parte del individuo y de la capacidad para realizar la exploración por parte del endoscopista. Por tanto, la preparación del colon, todo aquello que mejore la tolerancia y la experiencia técnica del explorador serán factores decisivos en la calidad y el coste de ésta (78).En los últimos años, la frecuencia en la indicación y la realización del procedimiento ha significado un colapso considerable de las unidades de endoscopia y ha incrementado las listas de espero, sobre todo en los sistemas de acceso abierto a la endoscopia. Todo esto ha justificado la aparición de diferentes guías para determinar factores de calidad de la indicación y la realización de

esta técnica endoscópica, donde se incluye las indicaciones para la sedación. (79).

A modo de resumen, mostramos los indicadores de calidad de la colonoscopia:

- Indicación apropiada.- Conseguir que las indicaciones inapropiadas sean inferiores al 20 %. (80). Lista de indicaciones de la ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) han sido aceptadas por consenso. Tabla 2
- Tiempo de espera. Inferior a 4 semanas.
- Intervalos de vigilancia. Dependiendo de la patología que presente el paciente. Cribado del cáncer colorrectal , resección de adenoma, después de cirugía de cáncer colorrectal, colitis por enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución,
- Preparación del colon buena o muy buena(aquella en la que se tenga la impresión de haber podido observar con precisión aceptable la existencia de pólipos de tamaño igual o mayor de 5 mm):
  - >95%.
  - Impresión de haber excluido con aceptable precisión la presencia de pólipos iguales o superiores a 5 mm.
- Tiempo medio de inserción: < 10 min.
- Intubación cecal por endoscopista:
  - > 90 % del total de la colonoscopia.
  - > 95% (excluidos mal preparados y ocluidos).
- Adenomas detectados: Total >20% (mujeres: > 15%, hombres: 25%).
- Tiempo medio de retirada: >6 min.
- Sedación: el 95 % de los pacientes satisfechos o muy satisfechos.
- Obtención de biopsias de colon en estudio de diarrea crónica. Si.
- Número y distribución de biopsias en la EII: una biopsia de cada 10 cm.
- Resección de pólipos < 2 cm sin necesidad de cirugía: SI.
- Control de recogida de las complicaciones:
  - Perforación relacionada con la colonoscopia:
    - < 1/500 colonoscopias totales.
    - < 1 /1000 colonoscopias de cribado.
  - Hemorragia postpolipectomia< 1%.
  - Control endoscópico de la hemorragia postpolipectomia: >90%.

1. *Evaluación en una prueba radiológica de una anormalidad que se clínicamente relevante: defecto de repleción, estenosis, etc.*
2. *Evaluación de hemorragia gastrointestinal inexplicada.:*
    a. *Hematoquecia.*
    b. *Melena después de haber excluido origen en el tracto digestivo alto.*
    c. *Presencia de sangre oculta en heces.*
3. *Anemia por déficit de hierro inexplicada.*
4. *Cribado y vigilancia de neoplasia de colon.*
5. *Enfermedad inflamatoria del colon si para el manejo inmediato del paciente requiere un diagnóstico más preciso o bien determinar la extensión de la enfermedad.*
6. *Diarrea clínicamente relevante de origen inexplicado.*
7. *Identificación intraoperatoria de una lesión no aparente durante la cirugía (localización de un punto de hemorragia y determinar la localización de un punto de inserción de un pólipo.*
8. *Tto de la hemorragia de malformaciones vasculares, ulceraciones, neoplasias y puntos de inserción de polipectomia.*
9. *Extracción de cuerpos extraños.*
10. *Resección de pólipos.*
11. *Descompresión de dilatación aguda del colon o de vólvulos colónicos.*
12. *Dilatación de estenosis colónicas(p.ej. estenosis anastomóticas).*
13. *Tratamiento paliativo de la obstrucción o hemorragia por lesiones neoplásicas del colon (por ejemplo, láser, electrocoagulación y prótesis de colon)*
14. *Marcado del punto de localización de lesiones (tatuaje y clips).*

Tabla 2. Indicaciones Apropiadas de las colonoscopias.

Existen diferentes documentos que se dan las directrices de la sedación/analgesia en endoscopia donde hay diferentes criterios que vamos a destacar en este documento, como la monitorización, complicaciones de la sedación, el alta del paciente y, no debemos olvidar, el concepto de sedación.

En 2001, la JCAHO (Joint Commision on Accreditation of Health Care Organizations) creó unas guías clínicas de sedación en un intento por definir el espectro de sedación y analgesia de forma cualitativa. (81)Define los siguientes grados de sedación:

- Sedación consciente: es el estado equivalente a la ansiolisis, en el que el paciente responde normalmente a órdenes verbales. Las funcione respiratoria y cardiovascular suelen estar intactas.
- Sedación moderada: describe un estado de depresión del nivel de consciencia durante el cual el paciente responde a órdenes verbales intensas, aisladas o acompañadas de leves estímulos táctiles. La ventilación espontánea es adecuada, y la función cardiovascular generalmente está mantenida.
- Sedación profunda: se refiere a una depresión del nivel de consciencia durante la cual el paciente es difícil de despertar con órdenes verbales o táctiles discretas, siendo necesaria la presencia de estímulos dolorosos repetidos para lograr una respuesta. En esta fase, el sujeto puede requerir asistencia ventilatoria para mantener la normoventilación; la función cardiovascular suele estar respetada. Este es el estado óptimo durante algunos procedimientos invasivos como gastroscopia, colonoscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, cardioversión eléctrica, etc.
- Sedación disociativa: Consiste en un estado de trance o catalepsia, inducido por un agente disociativo, la ketamina, que proporciona amnesia y analgesia, con la particularidad de que los reflejos y permeabilidad de la vía aérea están conservados, y la ventilación espontánea mantenida, así como la estabilidad hemodinámica.

OBJETIVOS

Los objetivos principales de nuestro trabajo son:

- valorar la eficacia de la infusión controlada por ordenador de remifentanilo fijando la concentración plasmática en 3 ng/ml para la realización de las colonoscopias diagnósticas vs terapéuticas,
- valorar la eficacia de la monitorización de la profundidad anestésica mediante el BIS;

Como objetivo secundario valorar la satisfacción del profesional como del paciente tras la realización de la colonoscopia.

MATERIAL Y MÉTODOS.

I. Selección de sujetos del estudio. Criterios de Inclusión y Exclusión.

Para la recogida de los datos que se analizarán se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron todos pacientes (ASA I-III) que fueron programados entre enero y marzo del 2009 para la realización de una colonoscopia en nuestro centro siempre que precisase sedación para la realización de la misma. La indicación de la sedación se realizó por el médico que indicó la colonoscopia según la ESGE (80). En la indicación de la sedación para la colonoscopia no intervino el servicio de Anestesiología-Reanimación.

Previo a la realización de la prueba diagnóstica- terapéutica, los pacientes fueron vistos en la consulta de preanestesia donde se realizó una breve historia clínica, una exploración clínica dirigida, además de asignarle al paciente una clasificación de riesgo ASA (clasificación de riesgo de la Sociedad Americana de Anestesiología) (tabla3) (84) (85), se le explicó la técnica y se solicitó el consentimiento informado (anexo I). En el mismo se incluye un párrafo para la utilización de los datos médicos y clínicos para el estudio que realizamos.

ASA	Pacientes
I	Sano
II	Paciente con patología sistémica leve sin limitación funcional
III	Paciente con patología sistémica grave con limitación funcional definida
IV	Enfermedad sistémica grave, amenaza constante para la vida.
V	Paciente moribundo, improbable que sobreviva 24 horas con o sin intervención
VI	Paciente para explante

Tabla 3. Clasificación de estado físico ASA. (84) (85)

En ese momento, nuestro centro hospitalario no contaba con un comité de ética ni de investigación clínica por lo que fue imposible solicitar la aprobación del estudio prospectivo, en cualquier caso se utilizó una técnica anestésica estándar para la realización de procedimientos médicos o quirúrgicos que precisan sedación. En nuestro estudio prospectivo, la seguridad del paciente siempre estuvo garantizada ya que en ninguno de los pacientes estudiados se utilizaron fármacos fuera de las indicaciones clínicas que vienen recogidas en su ficha técnica, como se ha descrito en la introducción tanto el remifentanilo, el midazolam y el propofol son fármacos que pueden ser utilizados normalmente en cualquier Unidad de Endoscopia Digestiva de cualquier centro hospitalario, así como en cualquier guía clínica para la sedación en colonoscopias.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes programados sólo para la realización de una colonoscopia.
- Pacientes mayores de 18 años que se les haya asignado un riesgo anestésico comprendido entre ASA I y ASA III
- Pacientes que firmen el consentimiento informado y accedan a la recogida de los datos médicos y clínicos que surgen del estudio.

Se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de:

- Patología neurodegenerativa.
- Estenosis aórtica severa.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa.
- Alergia reconocida a los fármacos que se utilizaban para la sedación.

Y todos aquellos pacientes que informaron de su negativa a ser recogidos sus datos médicos como clínicos.

II. Muestra.

Durante el período de estudio que fue de enero a marzo del 2009 se programaron a 122 pacientes para la realización de pruebas diagnóstica en la Unidad de Endoscopia del Hospital Infanta Cristina. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión como exclusión fueron 50 pacientes programados para la realización de una colonoscopia diagnóstica-terapéutica.

III. Protocolo de actuación.

Al paciente se le proporcionó una cita a través del servicio de admisión de nuestro centro hospitalario para acudir en un día determinado y a una hora precisa a la sala de endoscopia. A su llegada a la sala de endoscopia, el personal auxiliar de la sala de endoscopia comprobaba la identificación del paciente, preguntaba sobre la preparación realizada por el paciente así como las ayunas. Se ratifica la presencia de los diferentes consentimientos informados para la colonoscopia como para la sedación (ver anexo 5.1) y la correspondiente firma tanto de los pacientes como de los facultativos. Una vez realizados los trámites administrativos, se acompañaba al paciente al vestuario de la sala

de colonoscopia indicándole la preparación para la colonoscopia, en cuanto a la vestimenta.

En la sala de endoscopia se solicitó al paciente que se tumbase en una camilla donde se realizaría la colonoscopia. Una vez situado el paciente, se procedió a la canalización de una vía venosa ("abocath" 20 G en el miembro superior no dependiente) y a la monitorización estándar. La monitorización estándar o básica se realizó con un monitor Phillips MP 20 BIS que consta de:

- ECG continúo de cinco derivaciones.
- Saturación periférica de oxígeno de forma continúa.
- Tensión arterial no invasiva cada 5 minutos. (Tensión arterial sistólica / Tensión arterial diastólica).
- Modulo adicional para la monitorización de la profundidad anestésica mediante el análisis de Índice Biespectral (BIS), como un elemento añadido para la seguridad en la realización de la sedación en la Unidad de Endoscopia Digestiva de nuestro centro hospitalario. En cada uno de los pacientes se utilizó un sensor BIS Quatro (Coviden AG. USA).Fig. 28.

Figura.28. Sensor BIS Quatro (Coviden AG.USA)

Durante este período preparatorio para la colonoscopia, el paciente permaneció en decúbito supino. A todos los pacientes se les administró una fuente suplementaria de oxígeno mediante un ventimask al 50 % (flujo de oxígeno de 15lpm) desde la fase preparatoria hasta el traslado a la unidad de recuperación.

Los datos recogidos en cada uno de los pacientes fueron, a parte de los datos demográficos (edad, peso, talla, sexo):

- Frecuencia cardiaca.
- Tensión arterial sistólica/diastólica.
- Saturación periférica de oxígeno.
- Índice Biespectral (BIS).

Se denominó tiempo 0 ó basal a la primera medición que se realizó al paciente en decúbito lateral derecho, posición en la cual se realizó la colonoscopia por indicación del especialista de medicina digestivo. A partir de ese instante se fueron recogiendo los diferentes parámetros cada 5 minutos hasta llegar a los 30 minutos, denominándolos tiempo 5,10, 15,20 ,25 ,30. Por la relevancia clínica que tiene la visualización del ciego por parte del endoscopista se realizó una medición extra, que denominamos tiempo ciego.

Todos los datos obtenidos del paciente se transcribían a una hoja de recogida de datos, ver anexo 5.2, además de los datos anteriores descritos se incluían los datos antropométricos que nos proporcionaba la bomba de infusión (TCI) como son: el IMC (Índice de Masa Corporal) y el IMM (Índice Masa Magra).

El plan anestésico que se realizó fue:

- Oxígeno suplementario mediante ventimask al 50 %.
- Premedicación con midazolam 1mg iv. durante la fase preparatoria.
- Sistema de infusión TCI (Alaris PK, Asena PK). Remifentanilo al 2 %. En una jeringa de 50 cc. (BD con salida luer-lock) conectada a una alargadera convencional se administra remifentanilo a una concentración de 20 µg/ml. La programación de la bomba de infusión se realiza en la fase preparatoria con los datos demográficos del paciente. Se fijó la concentración plasmática (Cp) en 3 ng/ml y un tiempo de inducción de 60 segundos. Se conecta a la vía venosa del paciente en el tiempo 0.
- A partir de ese momento se mantuvo la Cp en 3ng/ml. Sólo se realizarían cambios en la misma por:
    - Modificaciones hemodinámicas, descenso de un 10% de la tensión arterial sistólica a tiempo 0 (basal) y/o
    - Modificaciones de la saturación periférica de oxigeno por debajo de 90 mantenida durante más de 1 minuto, en cualquier momento del procedimiento.

Si aparecieran cualquiera de los eventos descritos anteriormente el anestesiólogo debería disminuir la concentración plasmática de remifentanilo en 0.5 ng/ml hasta el control del evento; si se mantuvieran los datos de tensión arterial o saturación periférica de oxígeno por debajo de los límites marcados durante más de 5 minutos se volvería a descender en 0.5 ng/ml, manteniendo la concentración plasmática en 2ng/ml el resto de la prueba si fuera necesario.

- Si el paciente se moviera, o el endoscopista indicará que no puede continuar con la exploración digestiva, se administrarían bolus de propofol (30 mg) cada 2 minutos hasta conseguir el objetivo: la inmovilidad del paciente y/o la realización de la colonoscopia.

- Para valorar la calidad de la colonoscopia se midió el tiempo de visualizar el ciego, denominaremos tiempo de ciego (véase introducción punto 6 criterios de calidad de la colonoscopia, (80)).

- Una vez visualizado el ciego, no se realizan cambios en los parámetros farmacológicos de la bomba de infusión. La finalización de la perfusión de remifentanilo se realiza cuando el endoscopista considera realizada la colonoscopia.

- Los parámetros recogidos durante la realización de la colonoscopia fueron los siguientes:

    - Parámetros hemodinámicos, respiratorios, índice biespectral (BIS) según el tiempo determinado en el estudio.

    - Dosis total administrada de remifentanilo, como dosis administrada hasta la visualización del ciego.

    - Bolus administrados de propofol, como agente anestésico de rescate.

    - Necesidad o no de ventilación asistida por depresión respiratoria y/o hipoxemia, definida como la presencia de una saturación periférica de oxígeno por debajo de 90 durante más de 1 minuto que precisa una mascarilla facial conectada a una bolsa reservorio y con una fracción inspiratoria de oxigeno de 1 para recuperarse, debida a los agentes anestésicos.

Al finalizar la exploración digestiva se solicitó de forma verbal al endoscopista que evaluase la satisfacción de la técnica anestésica, mediante la escala de 0 a 10 (0 = imposible de realizar la prueba, 10 = máxima facilidad para la realización de la colonoscopia), dato que se incluyó en la hoja de datos del paciente (ver anexo 5.2).

El paciente se colocó en decúbito supino y fue trasladado a una sala del hospital de día para la recuperación anestésica y su posterior alta a su domicilio. Durante el traslado a la sala del hospital de día se administró oxigeno suplementario mediante ventimask al 35

%. En la sala del hospital de día se registraron las constantes vitales hasta el despertar del paciente y una vez despierto y recuperado de la colonoscopia se procedía al alta según la escala de Aldrete y la escala de Alta al Domicilio (86) (87) (tabla 4, tabla 5), datos que se recogían en la hoja del hospital de día (ver anexo 5.3). Previamente el personal de enfermería, de forma verbal, solicitó el grado de satisfacción del paciente con la técnica anestésica, mediante la siguiente escala: no contesta, malo, regular, bueno, muy bueno, excelente. Como puede verse en el anexo 5.3.

Criterios	Puntuación
Signos vitales	
Presión arterial y pulso +/- 20% del basal	2
Presión arterial y pulso 20% - 40 % del basal	1
Presión arterial <40 % basal	0
Nivel de actividad	
Paso firme, sin marearse o alcanzar el nivel basal	2
Necesita ayuda	1
Incapaz de deambular	0
Nauseas y vómitos	
Mínimo: Tratado eficazmente con medicación iv.	2
Moderado: tratado eficazmente con medicación oral	1
Grave: persiste a pesar del tratamiento	0
Dolor	
Mínimo	2
Moderado	1
Grave	0

Alta por encima de 6 y ningún 0 en algún ítem.

Tabla 4. Escala de Aldrete (86)

CRITERIOS	PARAMETROS
Neurológicos	
	Completamente despierto
	Orientado temporo-espacialmente
	Responde a órdenes verbales.
Respiratorios	
	Saturación de Oxígeno > 95 % en condiciones Basales ó
	Saturación no inferior al 10 % del valor previo
Hemodinámicos	
	Presión arterial y frecuencia cardíaca dentro de los valores normales ó +/- 20% valores basales
Movilidad	
	Recuperación de la capacidad de ambular al nivel previo.
Ausencia de síntomas como	
	Nauseas o vómitos persistentes no tratables con medicación oral
	Cefalea intensa
	Sensación de inestabilidad
	Dolor intenso

Tabla 5. Escala de Alta del paciente. (87)

En la fase preparatoria, el anestesiólogo introdujo los datos demográficos necesarios para el funcionamiento correcto del sistema de TCI. Los datos introducidos fueron:

- Edad en años.
- Talla en cm.
- Peso en kg.
- Sexo: mujer / hombre.

En la figura 29 se muestran los datos anteriormente reseñados, en el momento se introduce el peso junto con el rango de utilización del peso (en nuestro sistema entre 30 -139 kg), en definitiva nos muestra los límites entre los cuales puede utilizarse el sistema TCI con seguridad.

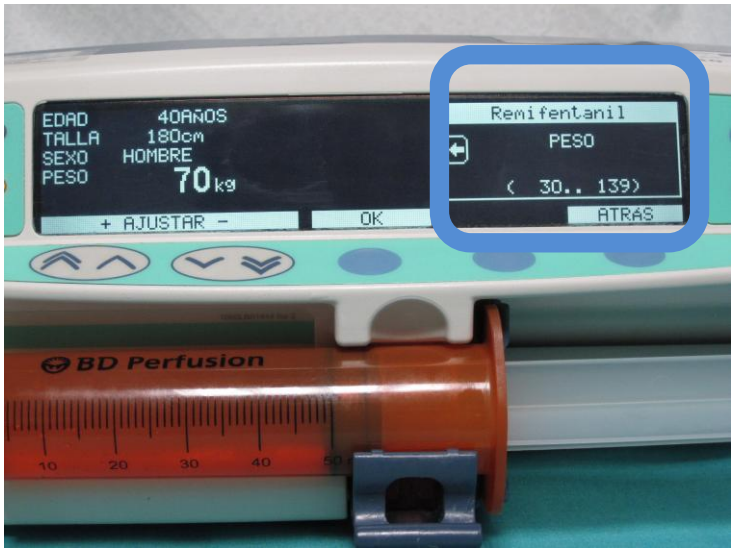


Figura. 29. Pantalla de bomba TCI (Alaris PK) con los datos del paciente: edad, peso, sexo, talla. En la pantalla vemos los límites del peso (30 a 139 kg)

La figura 30 muestra los diferentes pasos que siguió el anestesiólogo para configurar la bomba de infusión, en ese instante es la concentración de remifentanilo, nuevamente muestra los limites de uso de la dilución de remifentanilo (entre 20 µg/ml y 50 µg/ml).

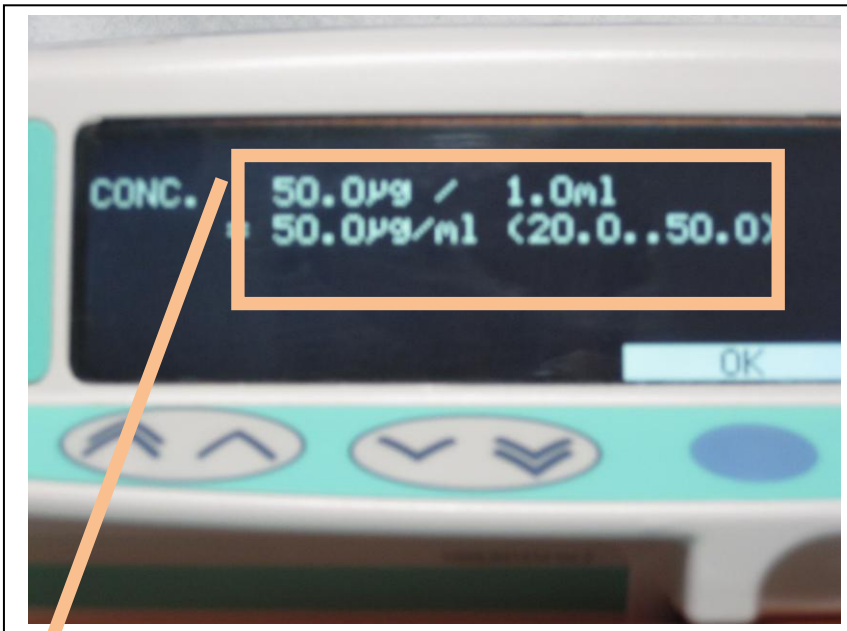


Figura. 30. La pantalla de la bomba de TCI muestra la concentración del remifentanilo y los límites de uso.

En la figura 31, la pantalla nos muestra los diferentes parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que nos proporciona el sistema TCI, como:

- Concentración plasmática programada (Cpt) (ng/ml).
- Concentración plasmática del paciente (Cp) (ng/ml).
- Concentración efecto (Ce) (ng/ml).
- Dosis de infusión en ml/h como en µg/kg/min.
- Como el tiempo esperado para llegar a una concentración plasmática de 1ng/ml.

En la parte de la derecha de la pantalla aparece el gráfico que nos muestra en las abscisas la concentración plasmática prefijada en la abscisas respecto al tiempo de infusión; siendo el área rallada como va se va alcanzando dicha concentración en el lugar el efecto en el paciente.

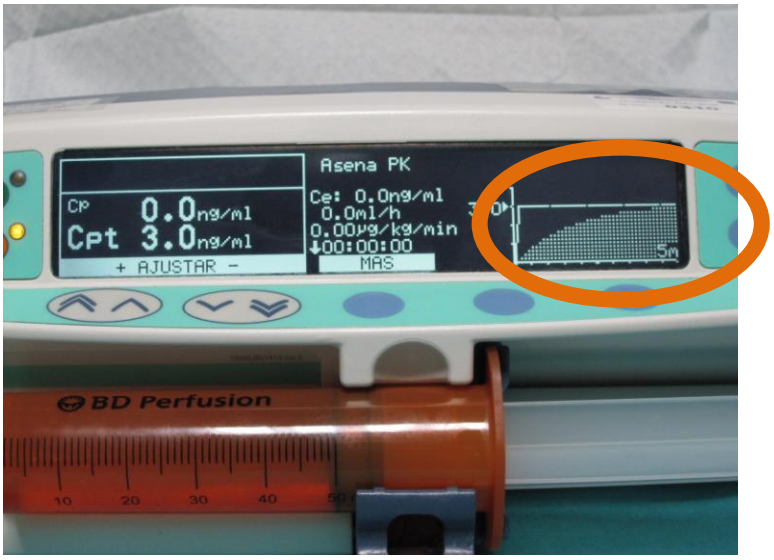


Figura.31. La pantalla de la bomba de infusión TCI nos muestra los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que utiliza el sistema: concentración plasmática programada(cpt), concentración plasmática alcanzada en el paciente(cp), concentración efecto (Ce), dosis de infusión en ml/h como en µg/kg/ml, como el tiempo esperado para disminuir la concentración plasmática a 1 ng/ml. En la zona de la derecha nos muestra un gráfico con la evolución en un eje de cocentración plasmática –tiempo del concentración plasmática programada y la concentración plasmática del paciente (zona rayada)

En cado uno de los pasos realizados el anestesiólogo tiene que confirmar en la bomba los parámetros que introdujo.

La figura 32 muestra los datos del paciente de ese momento, así como cual es la situación operativa de la bomba. En la imagen resalta las palabras "EN ESPERA", situación de espera para infundir. Como en imágenes anteriores vemos los siguientes parámetros:

- Dosis de inducción (prefijada por el modelo farmacocinético elegido, Minto).
- El tiempo de inducción en segundos.
- El flujo de administración en ml/h como la cantidad en ml.

- El flujo de mantenimiento en ml/h.

El sistema TCI nos muestra en cualquier momento todos los datos que hemos ido introduciendo en el mismo, lo podemos ver en la figura 33. En ella vemos una pantalla

Figura. 32. Pantalla de bomba de TCI con los parámetros de concentración plasmática y concentración efecto programados. Datos de inducción y mantenimiento en ml/h y tiempo. Según el modelo de Minto y para nuestro paciente de ese momento. En la parte izquierda muestra la situación operativa de la bomba de infusión "EN ESPERA".

resumen con todos los datos demográficos del paciente, en el lado izquierdo, como los datos farmacocinéticos en el lado derecho:

Datos demográficos: Edad en años, talla en cm, sexo, peso en kg, IMM (Índice Masa Magra), IMC (Índice de Masa Corporal).

Datos del fármaco utilizado: Modelo farmacocinético: Minto, fármaco utilizado: remifentanilo, concentración del fármaco: 20 µg/ml.

En la pantalla de la derecha nos muestra:

Tiempo de infusión: 00 h: 00 m: 00 s.

Mililitros administrados: ml

Dosis administrada: µg

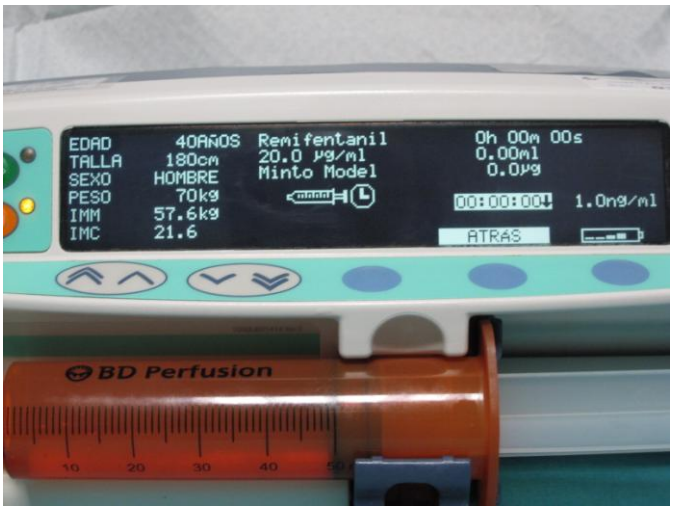


Figura. 33. Pantalla resumen de los datos de paciente antes de iniciar la infusión.

Una vez verificados todos los datos de la bomba de infusión se confirman al apretar el botón verde de la izquierda y la bomba cambia su situación funcional pasando a "INFUDIENDO", como nos muestra la figura 34.

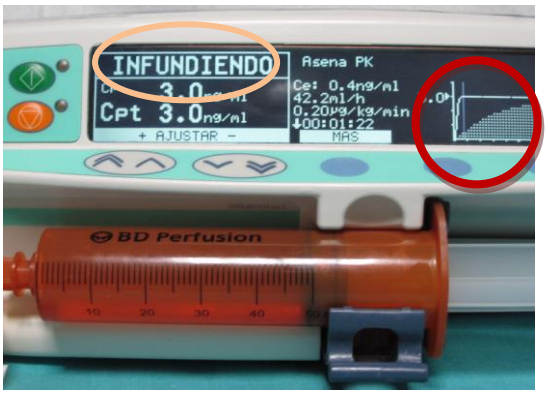


Figura. 34. Pantalla de bomba de infusión TCI en situación de "INFUDIENDO" donde nos muestra la concentración plasmática programada de 3ng/ml como la concentración efecto 0.4 ng/ml, el flujo de infusión de 42,2 ml/h / 0,20 µg/kg/min. Un tiempo esperado de alcanzar una concentración plasmática de 1ng/ml de 1 min y 22 seg.

Una vez alcanzada la concentración efecto (Ce) de 3,0 ng/ml se inicia la colonoscopia. En la figura 33 nos muestra la pantalla de la bomba de TCI en ese mismo instante. En la misma podemos ver como el gráfico de la derecha (marcado en la figura con un círculo rojo) muestra la coincidencia de las líneas que representa la concentración plasmática de remifentanilo programada y la concentración plasmática de remifentanilo del paciente (Ver figura 35, señalado círculo rojo).

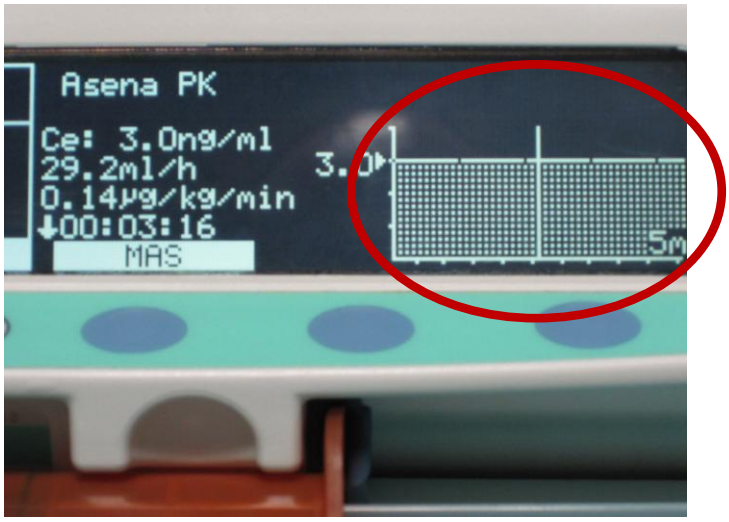


Figura. 35. En la pantalla de la bomba de TCI vemos la concentración efecto (Ce) 3.0 ng/ml con el flujo actual de infusión a 29,2 ml/h (dosis 0,14 µg/kg/min) y tiempo esperado de alcanzar 1ng/ml de 3 min 16 seg. En el gráfico vemos con coinciden la curvas de concentración plasmática programada y la del paciente. Lo señalamos con un círculo rojo.

Cuando el endoscopista refiere la finalización de la colonoscopia, el anestesiólogo detiene la infusión de remifentanilo (botón verde de la izquierda) dejando la bomba en situación "EN ESPERA" para visualizar el tiempo esperado de despertar y recoger los datos de:

- Tiempo de infusión en hh:mm:ss
- Dosis administrada en ml.
- Dosis administrada en µg.

La figura 36 nos muestra inicialmente el cambio operativo de la bomba con los parámetros farmacocinéticos del paciente realizado.

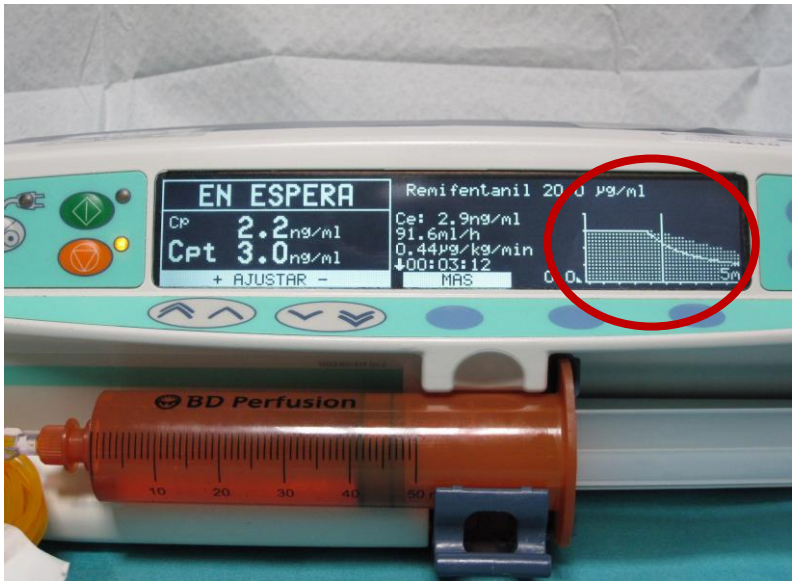


Figura. 36. Pantalla en situación operativa de "EN ESPERA" tras finalización de la colonoscopia con los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración plasmática del paciente (Cp) 2,2 ng/ml, concentración efecto (Ce) 2,9 ng/ml. Flujo de infusión a 91.6 ml/h (0.44 µg/kg/min) y tiempo esperado de concentración 1 ng/ml de 3 min 12 segundos. En la parte de la derecha la gráfica muestra las curvas de concentración plasmática del paciente (rayada) y la concentración plasmática programada (marcado círculo rojo).

El sistema TCI nos muestra una pantalla resumen el caso realizado, figura 37. En el podemos ver todos los datos demográficos, farmacocinéticos del pacientes. Nos muestra:

- Datos demográficos: Edad (años), talla (cm), sexo, peso (kg), IMM (Índice Masa Magra), IMC (Índice de Masa Corporal).
- Modelo utilizado: Minto.
- Fármaco utilizado y concentración: Remifentanilo 20 µg/ml.

- Duración de la perfusión con los parámetros farmacocinéticos descritos.
- Datos de nuestro paciente: tiempo de infusión, ml administrados, µg administrados.

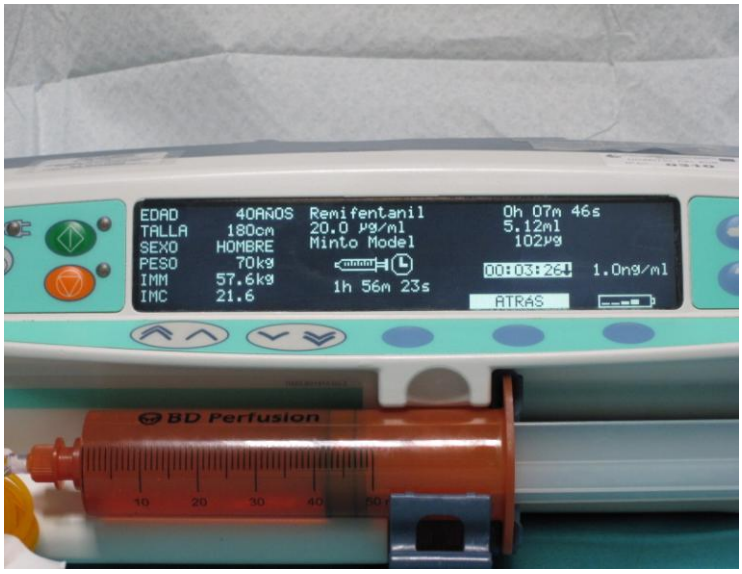


Figura.37. Pantalla resumen tras finalizar la prueba a un paciente. En la izquierda muestra los datos demográficos del paciente (edad, talla, sexo, peso, IMM, IMC). El modelo utilizado (Minto) fármaco utilizado (remifentanilo) y su concentración 20 µg/ml. El tiempo de infusión que tenemos de 1 h 56 m 23 s según los datos predeterminados. En la zona de la derecha tenemos los datos farmacocinéticos: tiempo de infusión 0 h 07 m 46 seg. Dosis administrada en ml (5,12) y en µg (102). El tiempo de despertar de 3 min 26 seg.

IV. Análisis Estadístico.

Los datos obtenidos en cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se archivaban al día siguiente de la colonoscopia en una base de datos de SPSS 10.0 (SPSS, California, EEUU) para su posterior tratamiento estadístico. Se definieron las siguientes variables:

- Edad.
- Sexo.
- Talla.
- Peso.
- IMC (índice de masa corporal)
- TAS (tensión arterial sistólica)
- TAD(tensión arterial diastólica)
- TAM (tensión arterial media)
- FC (frecuencia cardiaca).
- Sat. O2 (Saturación periférica de oxígeno).
- Índice Biespectral(BIS)
- Número de bolos administrados de propofol.
- Dosis total de propofol administrado.
- Ventilación asistida (si/no).
- Dosis total de remifentanilo.
- Número de desaturaciones (periodos de tiempo con saturación por debajo de 90 %).

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media y desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias absolutas. Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizaron mediante pruebas

paramétricas, utilizando la t de Student. El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se realizó mediante la Chi cuadrado.

Las variables TAS, TAD, TAM, FC, BIS en los momentos 0, 5, 10, 15, 20, 25,30 y tiempo ciego se analizaron mediante el análisis de la varianza (ANOVA) de un factor con la corrección de Bonferroni para detectar diferencias individuales. Se consideró significativo el resultado cuando se alcanzaron valores de $p < 0,05$ con un rango de confianza del 95%.

RESULTADOS.

Durante los meses de enero a marzo del 2009 se incluyeron 50 pacientes programados para colonoscopias en nuestro centro que cumplían con los criterios de inclusión del estudio.

Según datos demográficos y la clasificación ASA (véase tabla 3) de los 50 pacientes enrolados 32 mujeres (64 %) y 18 hombres (36 %). Se clasificaban, según el ASA, en:

- ASA I (paciente sano sin patología) 18 pacientes (34 %),
- ASA II (pacientes con patología sistémica sin afectación funcional) 24 pacientes (48%),
- ASA III (pacientes con patología sistémica con afectación funcional) 8 pacientes (16 %),(véase fig.38)
- ASA IV, V y VI eran un criterio de exclusión del estudio.

En las mujeres, el mayor grupo estaban entre los ASA I y II, 11 y 16 respectivamente; el resto eran ASA III. Entre los hombres, los ASA III eran 3 pacientes y los ASA I y II eran 7 y 8 pacientes, respectivamente. (Fig.39).

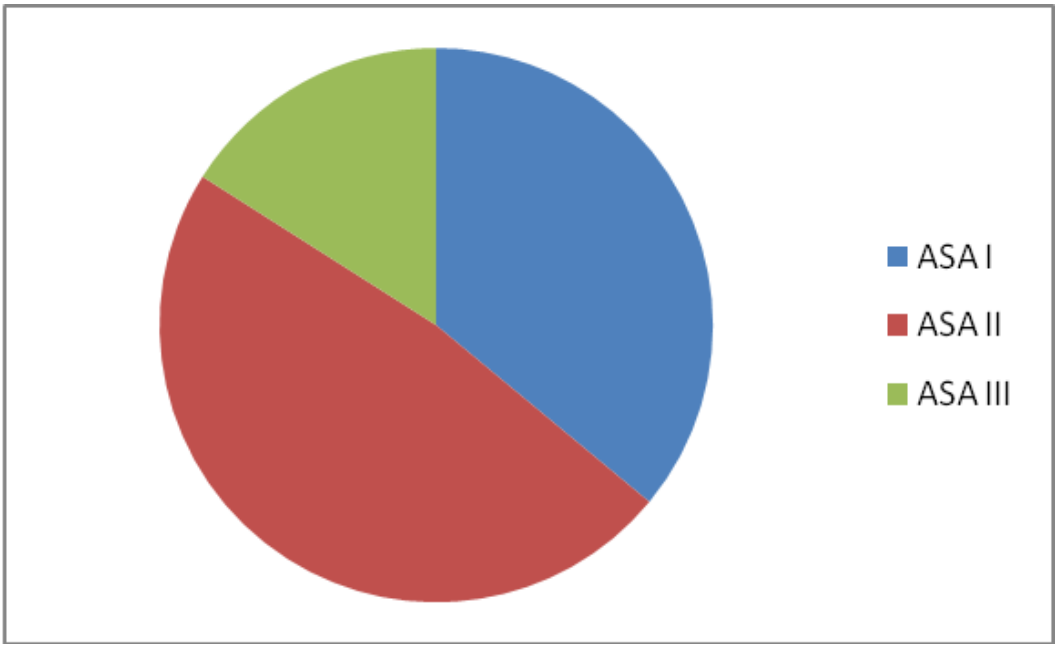


Figura.38. Distribución de pacientes según clasificación ASA (Sociedad Americana de Anestesiología) (84)(85)

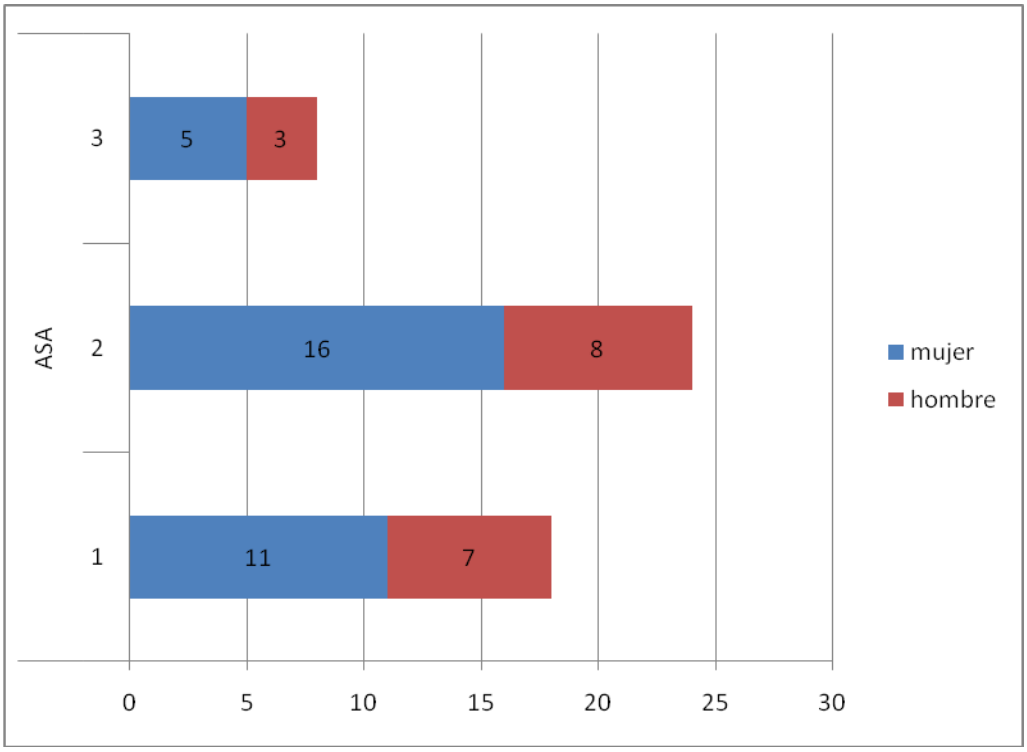


Figura. 39. Clasificación de la ASA según el sexo de los pacientes. Vemos en la gráfica que el mayor porcentaje con ASA II. ASA IV criterio de exclusión del estudio.

Las características de las variables demográficas de nuestra muestra son:

EDAD

La muestra tiene una edad media de 48,98 años con un rango entre 19 y 79 años.

PESO

Los pacientes tenían un peso medio de 72.83 kg con un rango entre 50 y 110 kg.

TALLA

De nuestros datos, la talla media era de 163,46 cm con un rango de 150 a 180 cm.

Con los dos anteriores valores se obtuvo el IMC (índice de masa corporal) promedio de 26,65 con un rango entre 17,30 y 41,80. Si consideramos que por encima de 25 se considera sobrepeso, pero todos ellos están dentro de los límites del sistema TCI (véase 5.2.1 aspectos técnicos del sistema TCI)

En la tabla siguiente se muestra en forma resumida los datos demográficos de nuestra muestra.

	Número de pacientes	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EDAD	50	60,00	19,00	79,00	48,98	15,96
PESO	49	60,00	50,00	110,00	72,83	13,96
TALLA	50	30,00	150,00	180,00	163,46	6,91
IMC	49	24,50	17,30	41,80	26,65	4,57

Tabla 6. Datos demográficos de los pacientes del estudio.

Como se ha reseñado en el protocolo de actuación del estudio (ir al capítulo anterior, protocolo de actuación), una vez que el paciente acudía a sala de endoscopia y se procedía a la preparación para la colonoscopia se almacenaban los datos denominados basales o tiempo 0. En este tiempo 0 se reunían las siguientes variables:

- Tensión arterial sistólica.
- Tensión arterial diastólica.
- Frecuencia cardiaca.
- Saturación periférica de oxigeno.
- El Índice Biespectral (BIS).

Para poder analizar mejor los datos hemodinámicos, algunos de ellos se transformaron en otros parámetros hemodinámicos, como por ejemplo la tensión arterial media. La tensión arterial media se define como la tensión arterial diastólica mas la diferencia entre la tensión arterial sistólica y diastólica divido todo ello entre 3.

En este tiempo 0 teníamos a los pacientes pre-medicados con 1 mg de midazolam iv. en decúbito supino en la camilla de exploración con una vía venosa canalizada con oxígeno suplementario al 50%. Los datos hemodinámicos almacenados en ese instante son:

Tensión arterial media 92 mmHg con un rango de 65 a 124 mmHg.

Frecuencia cardiaca 79 latidos por minutos (47 y 118 lpm)

Saturación periférica de oxígeno 99 % con un rango de (81 – 100). En algún paciente obtuvimos datos erróneos por mala señal del pulsioxímetro, todos los pacientes tenían una saturación periférica de oxigeno superior a 90 % a su llegada a la sala de endoscopia.

Índice Biespectral (BIS). El primer dato recogido correspondía al paciente con la premedicación previa verificación del todo el sistema del BIS. En nuestra población de pacientes sometidos a colonoscopia la mediana era de 98, paciente en estado de vigilia.

En la tabla 7 se muestran los datos hemodinámicos, respiratorios y de profundidad anestésica en tiempo 0 (pacientes en decúbito supino previo a la realización de la colonoscopia)

		TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	TAM (mmHg)	FC (lpm)	SAT (%)	BIS
Número de pacientes	Válidos	50	50	50	50	50	47
	Perdidos	0	0	0	0	0	3
MEDIA		132,00	72,86	92,60	79,28	99,00	95,48
MEDIANA		130,50	71,50	91,33	76,00	100,00	98,00
DESVIACION ESTANDARD		18,71	14,56	14,41	15,37	2,94	7,67
Rango		76,00	70,00	58,67	71,00	19,00	50,00
Minima		99,00	45,00	65,33	47,00	81,00	48,00
Maxima		175,00	115,00	124,00	118,00	100,00	98,00

Tabla 7. Datos del tiempo 0 ó basal.
TAS= Tensión arterial sistólica, TAD = Tensión arterial diastólica, TAM= Tensión arterial media, FC= Frecuencia cardiaca; SAT= Saturación periférica de oxigeno. BIS= Índice Biespectral.

Atendiendo a las recomendaciones de la Sociedad Española de Gastroenterología en su guía de calidad para la realización de la colonoscopia (79), el tiempo de visualización del ciego es un criterio de calidad de la realización de la colonoscopias. En nuestro caso el tiempo de llegada o visualización del ciego desde de 11,42 minutos con un rango entre 3,50 y 16,59 minutos, este tiempo en nuestro caso es el recogido en la bomba de infusión TCI que representa el tiempo desde que se inicio la perfusión de remifentanilo hasta la llegada del colonoscopio al ciego existiendo un tiempo en el cual no se ha introducido todavía el colonoscopio dentro del paciente. Si el tiempo recomendado de visualización del ciego era inferior a 10 minutos todos nuestros pacientes cumplen el criterio de calidad marcado por la Sociedad Española de Gastroenterología. Otro dato que se

reunió en todos los pacientes era el tiempo total de la colonoscopia (definido como el tiempo desde el inicio de la perfusión de remifentanilo hasta el tiempo de fin de la perfusión de remifentanilo, donde el endoscopista daba por finalizada la colonoscopia), este tiempo fue de 20,01 minutos con unos límites de 9,35 como la colonoscopia más corta y 39,30 como la colonoscopia más prolongada. Reseñamos aquí que la diferencia se debe a la no selección de los pacientes, como hemos reseñado en la muestra obtenido son pacientes programados para la realización de una colonoscopia diagnóstica y/o terapéutica.

El endoscopista nos indicaba el fin de la colonoscopia y en ese momento el anestesiólogo encargado del estudio, según el protocolo de actuación del estudio paraba la perfusión del remifentanilo en la bomba de TCI. Se evidenciaron los siguientes datos referentes a la perfusión de remifentanilo:

Tiempo de perfusión: 8,46 minutos con unos límites de 3,88 minutos y 22 minutos.

Dosis total de infusión de remifentanilo: 166,63 µg con un rango entre 77,60 y 400 µg de remifentanilo.

Dosis administrada hasta la visualización del ciego: como media de 127,21 µg de remifentanilo.

Como hemos recalcado en varias ocasiones el tiempo de la llegada al ciego es un punto esencial en la exploración del colon, a continuación mostramos los datos farmacológicos de ese punto en relación al tiempo de perfusión, dosis administrada respecto al total administrado.

		Rango	
	Media	Mínimo (min)	Máximo (min)
Tiempo perfusión a Ciego (min)	11,42	3,50	16,59
Dosis de remifentanilo a tiempo de ciego (µg)	127,21	68,90	284
Dosis total de remifentanilo (µg)	166,63	77,60	400

Tabla 8. Datos farmacológicos: tiempo, dosis administradas en punto de visualización del ciego respecto al total de la colonoscopia.

Durante la realización de la técnica endoscópica se evidenciaron desaturaciones (definidas en nuestro protocolo de actuación como periodo en los cuales la saturación periférica de oxigeno descendía por debajo de 90 % durante un periodo superior a 1 minuto) en un promedio de 0,78 episodios en la muestra. En el conjunto de los pacientes:

- 23 pacientes no tuvieron ningún episodio de desaturación.
- 16 pacientes (36 %) presentaron un episodio de desaturación.
- 6 pacientes (2%) mostraron 2 episodios de desaturación.
- 3 pacientes sufrieron 3 episodios de desaturación.

En ningún de los pacientes que exhibieron un episodio de desaturación fue necesario la intubación orotraqueal ni la ventilación mecánica, los episodios de desaturación se controlaron con ventilación asistida con mascarilla facial y bolsa reservorio no superando los 5 minutos y en ningún caso fue necesario interrumpir la realización de la colonoscopia. Los episodios de desaturación (hipoxemia) se muestran en la figura 40.

Figura. 39. Distribución de los episodios de desaturación (Saturación periférica de oxigeno por debajo de 90 % durante un tiempo superior a 1 minuto).

Durante la realización de la colonoscopia se presentaron otro evento ya definido en el protocolo de actuación, la incapacidad para el endoscopista para la realización de la colonoscopia por los movimientos del paciente o por dolor. Estas situaciones, según el protocolo de actuación, se resolvían mediante la administración de bolos de propofol (30 mg de propofol se esperaban dos minutos y se administran otro bolo o los necesarios para la realización de la colonoscopia por parte del endoscopista). Se administraron

Bolos administrados una media de 1,84 bolus con un máximo de 4 bolus y un mínimo de 1 bolo.

Dosis administradas de propofol durante toda la colonoscopia, una media de 72,85 mg de propofol con un máximo de 120 mg y mínimo de 30 mg.

Si lo exponemos en relación a los pacientes

- Sólo 8 pacientes no precisaron ningún bolo extra de propofol.
- 12 pacientes (24%) necesitaron 1 bolo de propofol.
- 13 pacientes (26%) precisaron 2 bolus de propofol
- 14 pacientes (28%) requirieron tres bolus de propofol.
- 3 pacientes demandaron cuatro bolus de propofol para finalizar la realización de la colonoscopia. Ver figura 41

En todos los pacientes se mantuvo la concentración plasmática programada de remifentanilo en 2,5 ng/ml.

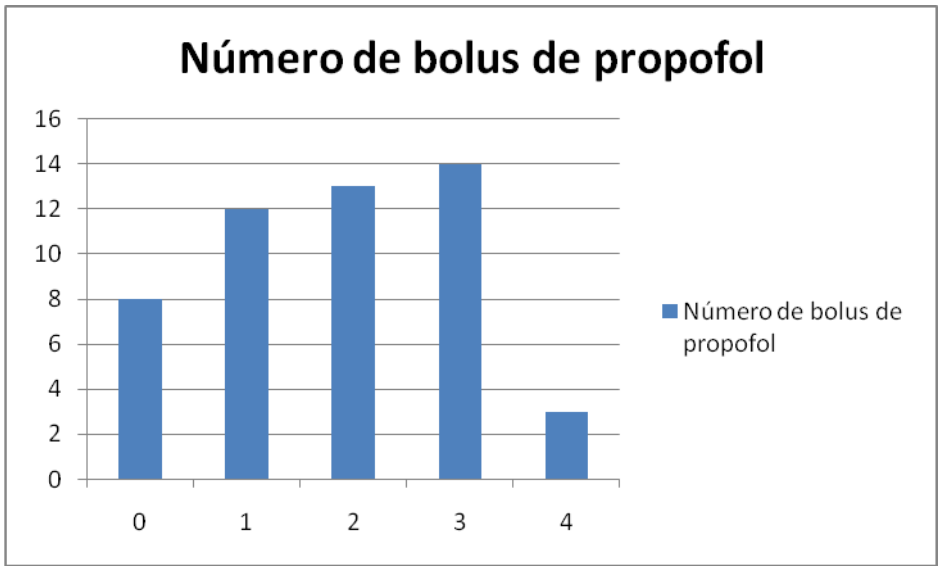


Figura.41. Gráfica que muestra la distribución de pacientes según el número de bolus de propofol que ha recibido durante la realización de la colonoscopia y con una infusión en sistema TCI de remifentanilo con una concentración plasmática programada de 2,5ng/ml

Al no haber seleccionado la indicación de la colonoscopia lo cual induce una dispersión en los tiempos de realización de la misma. El tiempo medio total para la realización de la colonoscopia fue de 20,01 minutos con un límite inferior de 9,35 y un límite superior de 39,30 minutos lo que nos define una distribución de pacientes en el tiempo de pacientes que iban finalizando la colonoscopia. Figura 42

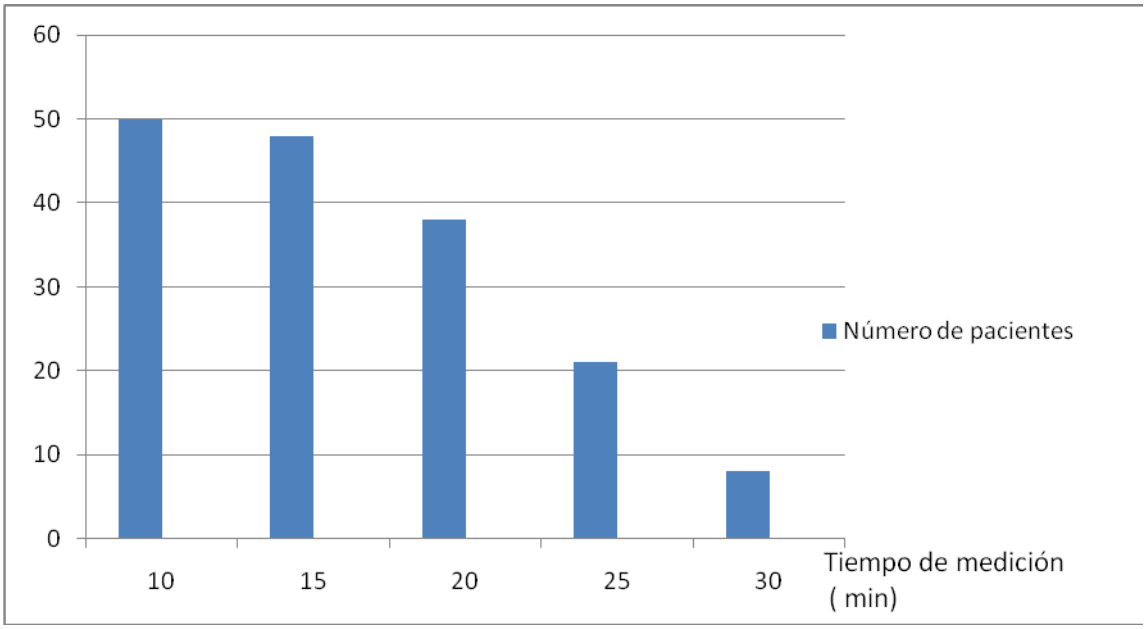


Figura.42. Distribución de pacientes según el tiempo de finalización de la colonoscopia, teniendo como referencia los tiempos de medición de los datos hemodinámicos.

La gráfica anterior nos muestra como a los 15 minutos sólo 2 pacientes habían concluido la colonoscopia, a los 20 minutos teníamos a 38 pacientes que continuaban con la exploración, a los 25 minutos recogíamos datos de 21 pacientes y a los 30 minutos sólo había 8 pacientes que manteníamos la sedación para concluir la exploración digestiva. El sesgo en la distribución de tiempo se produce por la no elección de la patología a estudiar al ser un estudio prospectivo abierto.

Como se señaló en el protocolo de actuación (ir a punto 3. de material y métodos) los datos hemodinámicos, respiratorios y de profundidad se recogían desde el tiempo 0 cada 5 minutos hasta el minuto 30. De los pacientes incluidos en el presente trabajo podemos apuntar que no hay cambios significativos en los parámetros hemodinámicos (definida como cambios de la basal por encima del 10 %). En las figuras 43,44 y 45 que nos muestran la evolución de los parámetros de tensión arterial sistólica, diastólica, media y la frecuencia cardiaca.

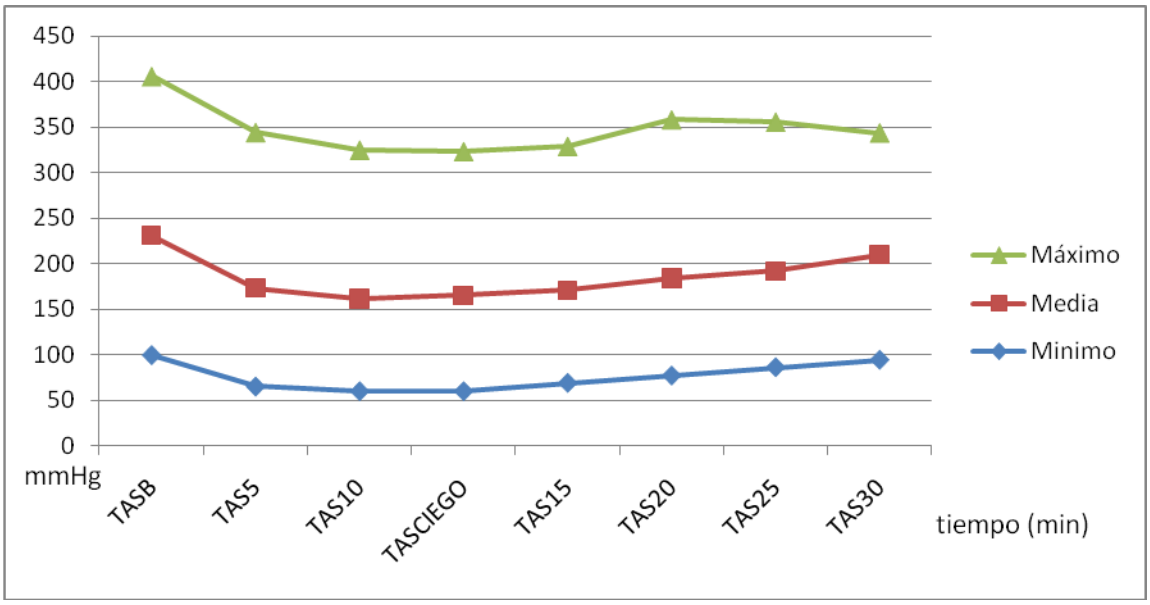


Figura.43. Datos hemodinámicos. Tensión arterial sistólica (TAS) evaluada en diferentes tiempo de la colonoscopia con un leve descenso en los primeros de la infusión de remifentanilo y a continuación en el mantenimiento de la perfusión estable hemodinámicamente.

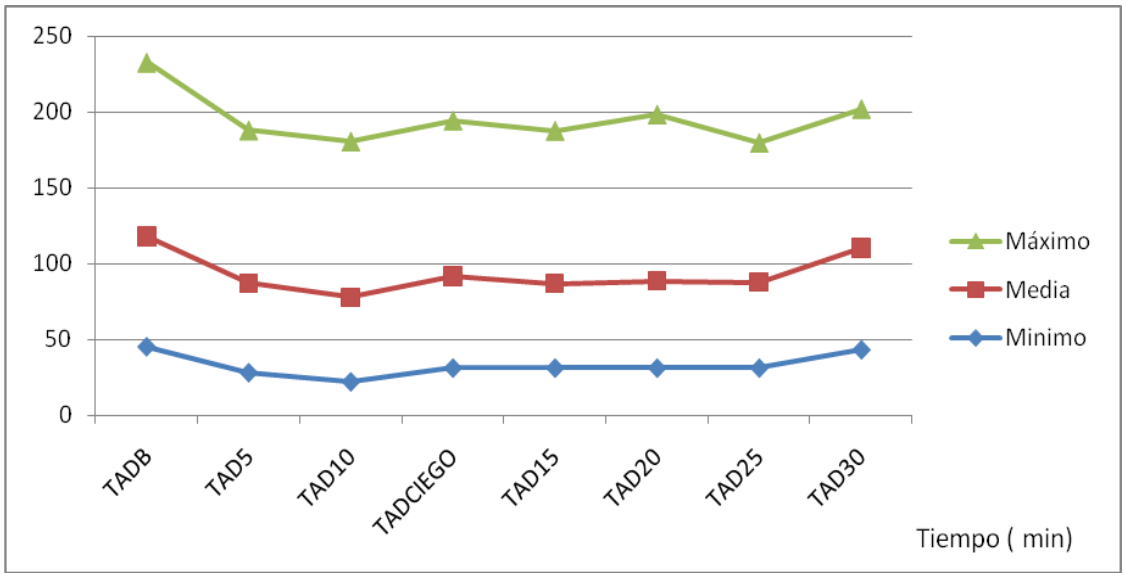
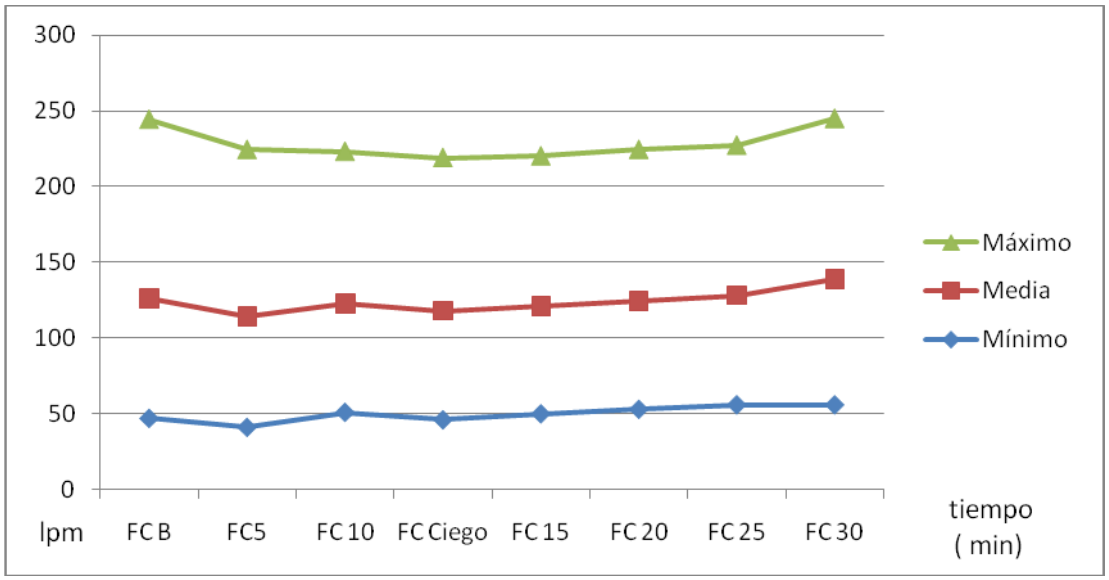


Figura.44. Datos hemodinámicos: Evolución de la tensión arterial diastólica (TAD) en función de las determinaciones realizadas durante la exploración digestiva. Nos muestra un ligero descenso tras la inducción de la sedación continuando con una fase de estabilidad hemodinámica.



Figuara.45. Datos hemodinámicos: el gráfico nos muestra la evolución de los datos de la frecuencia cardiaca (FC) obtenidos a lo largo de la exploración digestiva. Advirtiendo un leve descenso tras el inicio de la perfusión de remifentanilo y una posterior estabilización durante el mantenimiento de la misma.

Como ya hemos señalado la visualización del ciego es un punto crucial en el desarrollo de la colonoscopia, ya que es un criterio de calidad de la realización de la misma (79). En la tabla 9 mostramos de una forma resumida los datos recogidos en ese mismo instante en los pacientes incluidos en el estudio.

	N° pacientes	Media	Minima	Máximo	Desviación Standard
Tiempo CIEGO (min)	50	12,77	3,50	30,15	5,50
TAS	50	105,00	60,00	158,00	20,63
TAD	50	60,58	31,00	103,00	15,60
FC	50	71,92	46,00	101,00	12,45
SAT	50	96,22	82,00	100,00	4,53
BIS	50	67,54	25,00	99,00	18,67

Tabla 9. Datos recogidos en tiempo ciego, tiempo de visualización del ciego por parte del endoscopista. TAS= tensión arterial sistólica, TAD= tensión arterial diastólica,FC= frecuencia cardiaca, SAT= Saturación periférica de oxígeno. BIS= índice biespectral.

En los datos respiratorios recogidos durante el transcurso de la exploración digestiva observamos un descenso en los valores de la saturación periférica de oxígeno a los 20 minutos del inicio de la perfusión de remifentanilo, coincidiendo con un descenso del BIS esto es debido a la administración de bolos extras de propofol para el control de los movimientos del paciente al finalizar la colonoscopia, debemos recalcar nuevamente las distintas indicaciones que tenían los pacientes para realizarse una colonoscopia pudiera ser que se estuvieran realizando polipectomia o tomas de biopsia de la mucosa colónica. Ver figura 46.

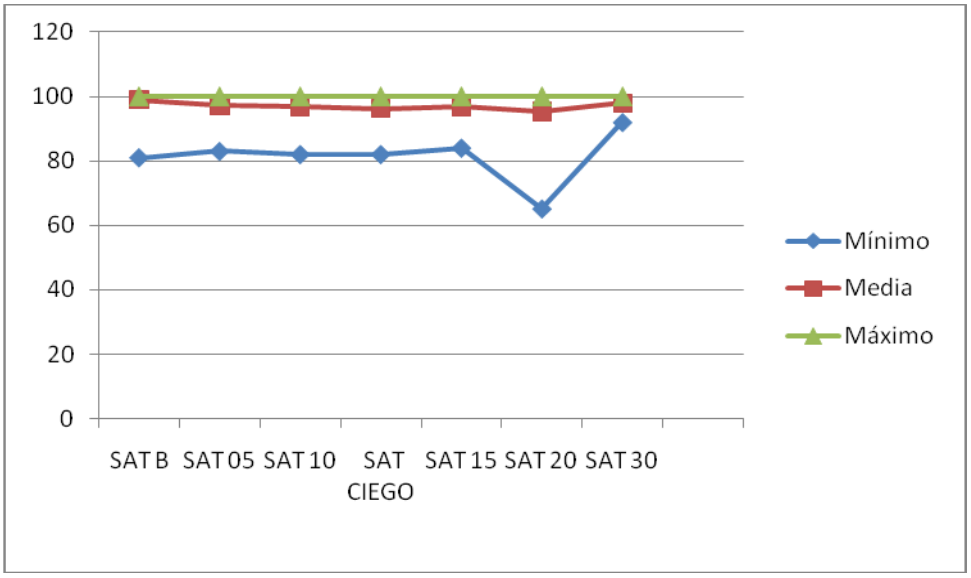


Figura.46. Datos respiratorios nos muestra la evolución de la saturación periférica de oxigeno (SAT) en los puntos de recogida de datos. Existiendo un marcado descenso a los 20 minutos coincidente con la administración de bolus extras de propofol.

La evolución clínica del índice biespectral (BIS) nos resume mejor como ha ido desarrollándose la exploración digestiva. En un primer inicio de la prueba observamos un cierto descenso del BIS no descendiendo por debajo de 60, siendo la marca según la literatura (ver tabla 1) de inconsciencia. Posteriormente existe un descenso significativo llegando hasta línea de 0 coincidiendo con la administración de los bolus de propofol, fármaco que si produce una alteración significativa en la profundidad anestésica. Figura 47. Debemos comentar que se produce aproximadamente unos 20 pacientes, son los pacientes que todavía no ha finalizado la colonoscopia en el minuto 25 de registro. A partir de ese punto el valor del BIS va en ascenso ya que el estimulo doloroso de la colonoscopia va descendiendo, nos encontramos en la fase de retirada del colonoscopia y el endoscopista está revisando la parte final del colon-sigma-recto.

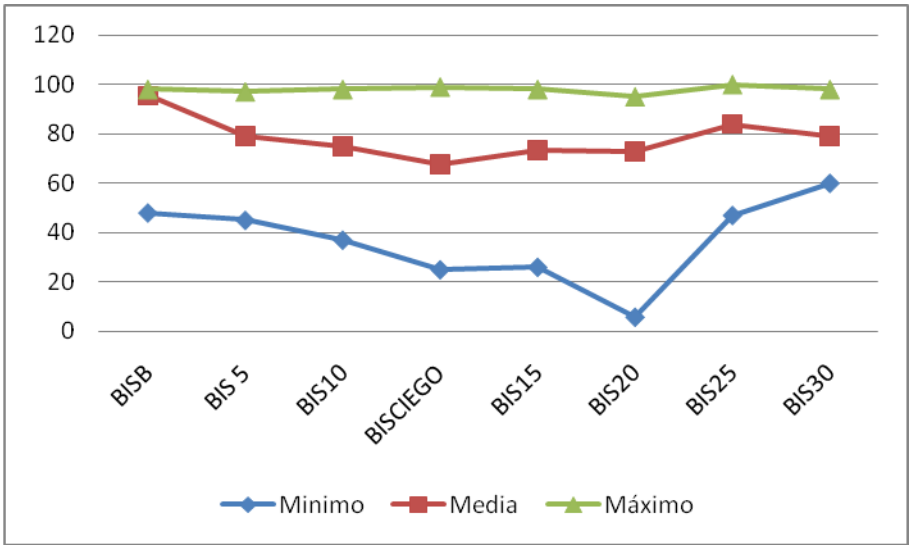


Figura. 47. Datos de la profundidad anestésica media durante distintos momentos de la colonoscopia valorada según el índice biespectral (BIS). Observamos un descenso paulatino hasta la visualización del ciego por uso de bolus de propofol, seguido de un descenso más brusco por administración de más propofol para el control de los movimientos del paciente y al final una fase ascenso o despertar tras la realización de las técnicas durante la colonoscopia.

Tras la finalización de la colonoscopia el paciente se sitúa en decúbito supino si es preciso o se le mantiene en decúbito lateral, se verifican que mantiene una ventilación espontánea, una buena saturación periférica de oxígeno con el ventimask al 50% y unas cifras de BIS por encima de 60 (punto de inconsciencia).Si cumple los criterios anteriores se traslada a la sala de recuperación del hospital del día donde permanecerá hasta su alta domiciliaria.

En el hospital de día se continúa con la misma monitorización que en la sala de endoscopia salvo con la sonda de profundidad anestésica. Durante este periodo las enfermeras recogían en una serie de parámetros clínicos incluidos en la escala de Aldrete modificada (86), como la presión arterial, el nivel de actividad, la presencia de náuseas y vómitos, el dolor y el grado de sedación (ver tabla 10). Mediante la escala de Aldrete se determinaba el momento para el alta del paciente a su domicilio, siempre superior a 12 y en ninguno de los valores podría existir una puntuación de O. Los pacientes permanecieron en el hospital del día por un período que no fue superior entre 1 y 2 horas. El equipo de enfermería cuando el paciente se encontraba a punto de irse de alta le realizaba una encuesta de satisfacción, preguntando el grado de satisfacción de la técnica anestésica recibida con la siguiente escala de valoración: malo, regular, buena y

excelente. El 90 % de los pacientes referían un grado de satisfacción excelente y un 10 % bueno.

Tabla 10. Escala de Aldrete Modificada.

1. *Signos vitales:*
    a. *Presión arterial ± 20 % del basal . 2 puntos.*
    b. *Presión arterial y pulso 20 % - 40 % del basal. 1 punto*
    c. *Presión arterial y pulso > 40 % basal . 0*
2. *Nivel de actividad*
    a. *Paso firme, sin marearse o alcanzar el nivel basal. 2 puntos.*
    b. *Necesita ayuda 1 punto.*
    c. *Incapaz de deambular. 0 puntos*
3. *Náuseas y vómitos:*
    a. *Mínimo: tratado eficazmente con medicación iv. 2 puntos.*
    b. *Moderado: tratado eficazmente con mediación. 1 punto*
    c. *Grave: persiste a pesar del tratamiento.*
4. *Dolor:*
    a. *Mínimo : 2 puntos.*
    b. *Moderado: 1 punto.*
    c. *Grave: 0 puntos.*
5. *Grado de sedación:*
    a. *Responde rápidamente al oír su nombre en tono normal. 5 puntos.*
    b. *Respuesta letárgica al oír su nombre en tono normal .4 puntos*
    c. *Sólo responde al decir su nombre en voz alta o repetidamente. 3 puntos.*
    d. *Sólo responde al pellizcar el trapecio. 2 puntos.*

Al finalizar la colonoscopia y antes del inicio de la siguiente exploración digestiva se solicitaba la valoración por parte del endoscopista de su satisfacción de la técnica anestésica para la realización de la colonoscopia mediante una escala de 0 a 10, siendo 0 imposibilidad para la realización de la colonoscopia y 10 máxima facilidad para la

realización de la técnica. Esta variable se transformó en una escala más sencilla con las siguientes puntuaciones:

- Malo: valores entre 0 y 3
- Regular: valores entre 4 y 6
- Bueno: valores entre 7 y 8.
- Excelente: valores entre 9 y 10.

Con esta escala de valoración, la técnica anestésica se evalúo con excelente en el 78 % de los casos y como buena en el 22%. Tenemos que reseñar que durante todos los casos el endoscopista fue la misma persona, que no conocía la técnica anestésica que estábamos realizando a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Ya hemos reseñado que durante el transcurso de la colonoscopia por movimientos del paciente o por despertar del mismo se utilizaron bolus extras de propofol, se reportaron en el 84 % de los pacientes la administración de propofol junto con la perfusión de remifentanilo en el sistema de TCI con un concentración plasmática de 3 ng/ml. Además en el 54 % de los casos fue preciso realización una ventilación asistida con mascarilla facial y fracción inspiratoria de oxigeno del 1 para control de la hipoxemia. Clínicamente puede existir una correlación entre los bolus de propofol y la necesidad de ventilación asistida pero estadísticamente no existe tal correlación ($p > 0,05$).

Se estimó si existía una correlación entre la utilización de bolus de propofol, ventilación asistida al paciente y la satisfacción del endoscopista no habiendo una correlación negativa entre ambos parámetros estudiados.

La profundidad anestésica se evaluaba mediante un monitor que nos proporcionaba el índice biespectral (BIS), durante la realización de la colonoscopia, un valor numérico. El valor numérico del BIS lo transformamos en una escala de valoración, con los siguientes puntos:

- BIS NORMAL: Valor numérico por encima de 90.
- BIS DE SEDACIÓN: Valores del índice biespectral entre 60 y 89.
- BIS DE SOBREDOSIFICACION: Valores inferiores a 59.

Los datos recogidos en los pacientes sometidos a la colonoscopia nos muestran la siguiente distribución:

- BIS NORMAL: 9 pacientes,
    - de los cuales 5 pacientes no precisaron ni ventilación asistida, ni bolus extras de propofol.

- 3 pacientes no precisaron ventilación asistida pero si bolus de propofol para finalizar la colonoscopia.
- En un paciente fue necesario el uso tanto de la ventilación asistida como de los bolus extras de propofol.

- BIS SEDACIÓN: 23 pacientes,
  - En dos pacientes no se realizaron ninguna maniobra extraordinaria ni ventilación asistida ni bolus de propofol para la realización de la prueba digestiva.
  - En 1 paciente sólo fue necesario el uso de la ventilación asistida.
  - En seis pacientes se precisaron bolus extras de propofol para la conclusión de la colonoscopia.
  - Y en 14 pacientes se efectuaron ambas maniobras extraordinarias la administración de bolus extras de propofol como de ventilación asistida.
- BIS DE SOBREDOSIFICACION: En este grupo de pacientes registramos unos valores del BIS inferiores a 60, fueron 18 pacientes.
  - Sólo en 7 pacientes fue necesario la utilización de ventilación asistida para control de la hipoxemia.

Estos datos se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Correlación entre el nivel del BIS agrupado en NORMAL(Bis superior a 90), SEDACION(Bis entre 60 y 90) y SOBREDOSIFICACION (Bis inferior a 60) y la utilización de bolus de propofol y ventilación asistida.

BIS			BOLUS DE PROPOFOL		Total
			NO	SI	
normal	Ventilación asistida	NO	5	3	8
		SI		1	1
sedación	Ventilación asistida	NO	2	6	8
		SI	1	14	15
sobredosificación	Ventilación asistida	NO		7	7
		SI		11	11

Si analizamos la satisfacción del endoscopista como elemento que evalúa la técnica anestésica con el grado de sedación evaluado mediante el índice biespectral (BIS) podemos realizar las siguientes afirmaciones:

- 23 pacientes tienen un BIS DE SEDACIÓN (se encuentra el valor numérico del BIS entre 60 y 89), de ellos 17 pacientes fueron evaluados por el endoscopista como excelente y 6 como buena la satisfacción de la técnica anestésica.

- 9 pacientes se incluyen en un BIS NORMAL (un BIS superior a 90). El grado de satisfacción del endoscopista fue excelente en 8 pacientes y bueno en uno.

- En los pacientes con un BIS DE SOBREDOSIFICACION (BIS INFERIOR A 60) que representa 28 % de los pacientes del estudio, sólo en 14 pacientes se evalúo la técnica anestésica como excelente.

En resumen, podemos afirmar que de los 50 pacientes a los cuales se les realizó una colonoscopia mediante una infusión de remifentanilo controlada por ordenador fijando la concentración plasmática del remifentanilo en 3 ng/ml el 84% precisó bolos extras de propofol para la finalización de la prueba, que en el 54 % de los pacientes fue necesario el uso de una mascarilla facial y bolsa reservorio con ventilación asistida para restaurar la saturación periférica de oxigeno. No existiendo diferencias en la evaluación por parte del endoscopista ni de los pacientes.

DISCUSIÓN.

En tiempos de cambios, como los que ahora vivimos, debido a la aplicación de los criterios de Medicina Basada en la Evidencia, como por la crisis económica como al propio cambio de los cuidados anestésicos por la escasez de profesionales consecuencia de la crisis económica, los anestesiólogos tenemos que buscar aquellas técnicas anestésicas que nos den la mayor seguridad al paciente y al profesional. Los anestesiólogos debemos seguir el movimiento sobre la seguridad del paciente que sigue la Organización Mundial de la Salud. (88) (89)

En nuestro trabajo combinamos nuevas técnicas de infusión, como la infusión contralada por ordenador (TCI), (90) (91) nuevos fármacos con perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos más precisos y predecibles, remifentanilo y nuevas técnicas de monitorización de la profundidad anestésica : índice biespectral (BIS) (92).Todo ello nos permitirá las posibilidad de controlar el estado hipnótico del paciente e incrementar nuestra capacidad de predecir el riesgo de movimiento del paciente ante un estímulo nocivo, en nuestro caso la colonoscopia.

Nuestro objetivo principal es valorar la eficacia de la infusión controlada por ordenador de remifentanilo para la realización de colonoscopias diagnósticas-terapeúticas. Como también es un objetivo principal la eficacia de la monitorización de la profundidad anestésica mediante el índice biespectral (BIS) durante el infusión de remifentanilo. Nuestro objetivo secundario fue evaluar la satisfacción tanto de nuestros pacientes como del endoscopista que realizaba la colonoscopia.

En 2001, la Joint Commision on Accreditation of Health Care Organitazions (JACHO) define una guía para la sedación, para definir el rango de procedimientos que precisan sedación y que cuidados deben proporcionarse a estos pacientes (82). Calderón y otros (83) definen la sedación como una alteración del nivel de conciencia y del estado de vigilia. Si utilizamos opiáceos (por ejemplo remifentanilo), la alteración del nivel de conciencia y del estado vigilia no es un efecto deseable sino, más bien, un efecto adverso, aunque al administrar este tipo de fármacos deberíamos valorar más bien la analgesia, el bienestar y la conducta del paciente como elementos claves de la monitorización no la profundidad anestésica.

Para Glass, 1995, (95) el concepto de estado anestésico se basa en la triada: inconsciencia y falta de recuerdos, analgesia y relajación muscular, además está bien reconocido que cada anestésico produce un espectro único de efectos farmacológicos. La monitorización de la profundidad anestésica se correlaciona bien con los efectos ligados a la incosciencia y a la amnesia, por tanto este parámetro nos sirve para monitorizar el uso de propofol, del midazolam y del isoflurano.

Liu y col, 2006,(85)(86) desarrollaron un estudio en 26 pacientes sedados con midazolam durante intervenciones quirúrgicas realizadas con anestesia regional. Se monitorizó de forma continua el Índice Biespectral (BIS) para determinar el grado de correlación del mismo con la escala de Sedación y Agitación o la escala de Ramsay (escala de sedación en unidades de críticos) Tabla 12(98). El BIS resultó ser un parámetro útil para asegurar el grado de sedación y predecir la probabilidad de un paciente sedado de responder a órdenes verbales o estimulación física leve durante la sedación con midazolam en este tipo de intervenciones, hallándose una correlación positiva con la escala mencionada.

ESCALA DE RAMSAY	
0	Paralizado, sin capacidad para definir un grado de sedación.
1	Ansioso y/o agitado
2	Cooperador, orientado y tranquilo
4	Dormido, con rápida respuesta a la luz o al sonido
5	Respuesta lenta a la luz o al sonido
6	Sin Respuesta

Tabla 12. Escala de Ramsay.

Glass y col, 1997, (25) llevaron a cabo un estudio en 72 sujetos sanos voluntarios sedados con midazolam, isoflurano, propofol y alfentanilo, para determinar el grado de correlación entre el BIS y la escala de sedación (Tabla 13). Se halló que el BIS presentaba una buena correlación con dicha escala, resultando ser un excelente predictor de la pérdida de consciencia de los sujetos tratados con midazolam, isoflurano o propofol. Ninguno de los pacientes sedados con alfentanilo presentó pérdida de consciencia, por lo que este último grupo fue excluido del análisis estadístico final.

Ibrahim y col, 2001,(87) compararon el grado de correlación entre el BIS y la escala de sedación en pacientes para cirugías con anestesia local o regional. Los fármacos empleados fueron: sevoflurano (n =23), propofol (n =22) o midazolam (n=21). El mejor grado de correlación entre los dos sistemas se halló con el grupo de pacientes sedados con propofol, en comparación con los otros dos agentes.

Simmons y col, (88) aplicaron simultáneamente la Escala de Sedación-Agitación (SAS) (ver tabla 14) y el Índice Biespectral (BIS) a 62 pacientes críticos que recibían sedación durante la ventilación mecánica. Se demostró la existencia de una correlación entre la SAS y el Índice Biespectral, y que ambos fueron buenos predictores de sedación en este tipo de pacientes.

	Escala OAA/SS. Escala de Sedación Agitación	
	0	No respuesta al estímulo doloroso a nivel del trapecio
	1	Responde al estimulo doloroso del "pellizco" en el trapecio
	2	Responde sólo si le estimula con el movimiento de forma moderada
	3	Responde solamente después de repetir retiradamente su nombre en un tono elevado.
	4	Respuesta letárgica a la llamada por su nombre en tono normal.
	5	Respuesta rápida y coordinada a su nombre en tono normal.

Tabla. 13. Escala Sedación- Agitación. (102)

	Sedación Mínima	Sedación Moderada	Sedación Profunda	Anestesia General
Repuesta	Respuesta normal al estimulo verbal	Respuesta lenta al estimulo verbal o la estimulación táctil	Lenta al estimulo repetido o estimulación dolorosa	No respuesta a pesar del estimulo doloroso
Vía aérea	No afectada	No requiere intervención	Intervención suele ser necesaria	A menudo requerida
Ventilación espontánea	Normal	Adecuada	Puede ser inadecuada	Frecuentemente inadecuada
Función cardíaca	Normal	Usualmente mantenida	Usualmente mantenida	Puede estar alterada

Tabla.14 Escala de Sedación. (118)

Por otro lado, se ha publicado diversos estudios que tratan de demostrar algunas ventajas de la monitorización del Índice Biespectral durante la sedación en procedimientos endoscópicos o en radiología intervencionista, con respecto a la sedación en función de diversos parámetros clínicos y, en definitiva, cualitativos; entre ellos destacaríamos

- Drake y col., 2006, (89) llevaron a cabo un estudio en 102 pacientes sometidos a colonoscopia, en los que se registró de forma continua el BIS. Los sujetos se clasificaron en dos grupos: uno control, en el que la sedación se llevó a cabo en función de distintos parámetros clínicos y la escala modificada de OAA/S, y un grupo en el que la administración de fármacos se realizaba en función de un determinado BIS (por encima de 60). El único agente empleado fue propofol. No se demostraron diferencias estadísticas significativas en las dosis empleadas en dicho fármacos, ni en el tiempo de recuperación entre ambos grupos.
- Brower y col, 2000, (90) elaboraron un estudio en 50 pacientes adultos sometidos a procedimientos endoscópicos, como colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, esofagogastroduodenoscopia y colonoscopia, con sedación mediante la administración de diacepam y meperidina, para analizar el grado de correlación temporal entre la escala de OAA/S y el BIS. Se recogieron los datos de ambos sistemas de valoración del nivel de consciencia cada tres minutos. Se determinó que existía una correlación temporal estadísticamente significativa entre los niveles del BIS y la escala OAA/S y, por lo tanto, se concluyó que el BIS proporciona una medida objetiva de la profundidad de sedación durante dichos procedimientos endoscópicos. Niveles próximos a 82 (75 -85) equivalían a un grado de sedación adecuado y suficiente para técnicas endoscópicas, y correspondía al nivel · o superior de la escala OAA/S.
- Dahaba y col, 2006, (91) realizaron un estudio de 54 pacientes sometidos a sedaciones durante procedimientos de radiología intervencionista (tromboquimioembolización, drenaje percutáneo transhepático, braquiterapia y nefrostomía) para comparar el porcentaje de tiempo con sedación óptima, definida ésta por un grado 4 de la Escala de Sedación y Agitación (SAS), realizando la sedación en función de un nivel de BIS o de signos clínicos. Se concluyó que el empleo de BIS resultó en una disminución de las dosis de remifentanilo y propofol para mantener un grado adecuado de sedación para realizar dichos procedimientos.

Incluimos 50 pacientes, 32 mujeres y 18 hombres, programados para una colonoscopia diagnóstica- terapéutica. El 48% de los pacientes incluidos eran ASA II, el 34 % eran ASA I y un 16 % eran ASA III. La edad media era de 48, 98 años situándose en un rango de 19 a 79 años de edad. El tiempo media de realización de la colonoscopia fue de 20,01 minutos. El tiempo de perfusión de remifentanilo para la realización de la misma fue de 8,46 minutos. La cantidad de remifentanilo administrado fue de 166,63 mcg.

Durante la realización de la técnica endoscópica se presentaron un promedio de 0,78 episodios de desaturación. En 23 pacientes no se precisaron ninguna asistencia respiratoria. Para finalizar la técnica digestiva fue precisó administrar un promedio de 1,84 bolus de propofol (Cada bolus de propofol era de 30 mg). Sólo en 8 pacientes se realizó la técnica exclusivamente con la infusión de remifentanilo en TCI con una concentración plasmática de 3 nanogr/ml.

Cuando utilizamos bolos de propofol para la realización de la colonoscopia, a pesar de la infusión de remifentanilo, vemos un descenso del valor del BIS hasta 20 (valor = profundidad anestésica) no así en aquellos pacientes en los cuales sólo hemos utilizado la perfusión de remifentanilo, donde las cifras registradas del BIS son normales (entre 90 a 98). De los 50 pacientes estudiados en nuestro trabajo, sólo 9 pacientes tuvieron un BIS NORMAL (> 90) y de ellos 5 pacientes no precisaron ni bolus de propofol ni ventilación asistida para la realización de la colonoscopia, en tres pacientes se utilizaron sólo bolus de propofol para finalizar la exploración del colon y sólo en un pacientes fue precisó el uso de bolus de propofol y ventilación asistida para concluir la colonoscopia.

Nuestros datos van en concordancia con los trabajos que afirman que la monitorización de la profundidad anestésica mediante el BIS no tiene una gran utilidad clínica cuando se utilizan los opiáceos como elemento único de la sedación y/o anestesia, siendo necesario la utilización de otros parámetros como las cifras de la capnografía o la propia clínica para la monitorización de la profundidad anestésica en estos pacientes.

De los 23 pacientes en los que registramos un BIS de sedación (entre 60 a 90) en 14 de ellos fue precisó utilizar bolus de propofol y fue necesario el uso de ventilación asistida para mantener una buena oxigenación y concluir con éxito la colonoscopia.

En aquellos pacientes en los que se registró un BIS de sobredosificación (BIS inferior a 60) fue debido a la administración de bolus de propofol lo que nos conduce a la aparición de depresión respiratoria, hipoxemia y el uso de ventilación asistida para mantener una oxigenación adecuada.

Cuando los anestesiólogos fijan un plan anestésico para un determinado procedimiento deben tener en cuenta la patología del paciente, el propio procedimiento que se le va a realizar y los medios técnicos disponibles en la institución sanitaria. Entre los medios técnicos disponibles en los hospitales, desde hace unos cinco años, se encuentran las bombas de infusión controlada por ordenador (TCI) así como bombas de infusión con control manual por parte del anestesiólogo.

Para Veselis y col (104) la técnica anestésica mediante TCI es una técnica útil para mantener las concentraciones plasmáticas del fármaco administrado en un rango adecuado para conseguir un efecto clínico deseado, como la sedación (por ejemplo, con fármacos como el midazolam, propofol y remifentanilo). Sin embargo, otros autores (Lesli K ((105) y Suttner (106)) consideran que no existen diferencias significativas en términos

de calidad anestésica y/o efectos adversos en la utilización de una infusión continúa con control manual frente a la TCI. En su trabajo Suttner y col (107)muestran que la técnica de la TCI /TIVA se asocia a un mayor coste económico si se compara con la infusión continúa estándar y, especialmente, si la comparamos con una técnica inhalatoria. Al analizar los datos de Suttner observamos que hay un menor porcentaje de complicaciones postoperatorias, náuseas, vómitos con la técnica intravenosa frente a la inhalatoria, además de tener una menor estancia en la unidad de recuperación postanestésica (70 minutos frente a 87 minutos de la técnica inhalatoria).

Hu y col (108) han desarrollado un modelo matemático donde podamos explicar la variabilidad que existe en la respuesta farmacológica a una infusión continúa intravenosa de un fármaco determinado. Se aplicó en más de 1.000 pacientes el modelo matemático, concluyendo que la variabilidad de la infusión continúa mediante un sistema de TCI se debe a una serie de factores limitantes como son: la edad, el peso, la talla, el sexo así como otros factores no demográficos como la función hepática del paciente, su función cardiaca de ese momento medida por el gasto cardíaco y , en otras, la influencia de la farmacocinética de la acumulación de fármacos en los tejidos periféricos. Podemos intuir que los anteriores factores lo que hacen es modificar la concentración en el lugar del efecto, lo que intentamos fijar en el dial de los sistemas de infusión mediante TCI.

Junto a estas variables limitantes de los sistemas de infusión mediante TCI, el estudio de una muestra no aleatorizada, la no limitación de la patología concomitante del paciente como la no inclusión de una indicación precisa para la colonoscopia hacen que tengamos una muestra no homogénea para la utilización de un sistema de TCI con remifentanilo. Lo que si podemos afirmar que no es lo mismo una indicación digestiva que otra, no es lo mismo un screening de cáncer de colon familiar (persona joven sana) que una polipectomia endoscópica o una revisión tras una cirugía digestiva oncológica.

A principios del siglo XXI, los sistema de TCI se han utilizado en diferentes campos de la sedación, como complemento de la anestesia locorregional, como único sistema para la sedación en pacientes críticos buscando un despertar precoz. En los últimos años se ha introducido en el campo de la analgesia obstétrica, pero no debemos olvidar que su indicación fundamental es abolir con seguridad la respuesta del paciente ante un procedimiento médico o quirúrgico doloroso para el paciente.

Autores como García Saura y col (91) afirmaron que asociar a la anestesia locorregional una sedación mediante un sistema TCI nos permite fijar una concentración plasmática del fármaco elegido, lo cual nos proporciona al anestesiólogo una mayor seguridad y eficacia en el control de la sedación que precisa el paciente en cada momento. El anestesiologo, mediante el sistema TCI, es capaz de control el efecto farmacológico de las sustancias administradas ya que puede predecir el cese del dicho efecto farmacológico. Esto es debido al propio sistema TCI que además de adaptar la velocidad de infusión del fármaco elegido a la concentración que el anestesiologo deseada para lograr el efecto

clínico, durante este proceso el anestesiologo no interviene en el control de la velocidad de perfusión para alcanzar dicha concentración en el lugar del efecto.

Calderón y Col (93), en 2003, publican una serie de más de 60 pacientes que utilizan tres modos de sedación: remifentanilo (en perfusión continúa a 0,2 mcg/kg/min), fentanilo (a dosis 1 mcg/kg) y midazolam (0,2 mg/kg) para la realización de una anestesia subaracnoidea para pacientes de cirugia mayor ambulatoria. Los autores concluyeron que el grupo de pacientes en los que se utilizó remifentanilo tenían un mayor alivio del dolor, pero a su vez tenían una mayor presentación de efectos adversos respiratorios como: hipoxemia, hipoventilación y/o sedación excesiva ($p< 0,001$).

De Castro y col (109) realizaron un estudio en pacientes que iban a ser intervenidos de endarterectomia carótidea utilizando un sistema de infusión TCI de remifentanilomaracando la concentración plasmática en 4 nanogr/ml. Los autores utilizan este tipo de pacientes por ser pacientes con una gran labilidad hemodinámica, son pacientes hipertensos, arterioscleróticos y la gran mayoría con patología respitoria, y además el procedimiento quirúrgico sobre la bifurcación carótidea junto al glomus carótideo pueden producir múltiples respuestas cardiovasculares. Los autores afirmaron que los sistemas de infusión TCI permiten una mejor adaptación hemodinámica y una mayor seguridad en el control de la analgesia, así como una disminución de los efectos adversos relacionados con la sobredosificación de los fármacos. Ante los resultados de este trabajo y ante la no existencia de trabajos publicados que nos indiquen una concentración plasmática de remifentanilo que sea eficaz y segura para la realización de una sedación se decidió disminuir nuestro objetivo de concentración plasmática a 3 nanogr/ml de modo que está fue la cifra que se fijó como concentración plasmática con la intención de beneficiarnos de la estabilidad hemodinámica intraoperatoria y postoperatoria descritos por Castro y col (109). Estos autores describían un mayor número de eventos hemodinámicos (aumento o disminución de la presión arterial y la frecuencia cardiaca). Por otra parte, en los pacientes donde el control de la infusión de remifentanilo se realizaba de forma manual, es decir la controlaba el anestesiologo marcando los ml/ h de perfusión, los eventos hemodinámicos de la infusión de remifentanilo adaptada por el peso (mcg/kg/min) respecto a los que utilizaban TCI eran 16 versus 6 ($p<0,001$).

En nuestro estudio, dondé sólo utilizamos una infusión controlada por ordenador (TCI) de remifentanilo con una concentración plasmática de remifentanilo fijada en 3 ng/ml tuvimos 27 pacientes de los 50 pacientes estudiados con eventos respiratorios (episodios de desaturación definidos como descensos de la saturación periférica de oxígeno por debajo de 90 por encima de 1 minuto) en ninguno de los caso se precisó intubación orotraqueal ni ventilación mecánica. Estos datos nos permiten inferir que se precisa otra metodología para buscar una concentración plasmática adecuada para la realización de las colonoscopias mediante infusión continua mediante TCI de remifentanilo como único agente sedante. En la literatura que se revia a continuación,

encontramos información sobre los riesgos de uso del remifentanilo en diferentes circunstancias y como se puede comprobar, auqnue los resultados no siempre son concluyentes, el remifentanilo es considerado una alternativa válida aunque no exenta de problemas para la sedación.

En la literatura que se revisa a continuación, encontramos información sobre los riesgos del uso de fentanilo en diferentes circunstancias y como se puede comprobar, aunque los resultados no siempre son concluyentes, el remifentanilo es considerado una alternativa válida aunque no exenta de problemas.

Como afirmábamos anteriormente los sistema de infusión de remifentanilo ya sea mediante sistemas TCI como analgesia controlada por el paciente (PCA) se han utilizado en la analgesia para el parto. Hill (110) describió la siguiente técnica anestésica con remifentanilo en PCA para el alivio del dolor del parto: bolus de 40 mcg que se administra durante 10 segundos y con un intervalo de bloqueo entre bolus de 2 minutos. De los 5.410 partos consecutivos registrados entre septiembre del 2005 y agosto del 2007 en el hospital del Ulster, 1.508 mujeres (28%) optaron por el uso de remifentanilo en PCA, 1,200 mujeres (22%) optaron por el uso de analgesia epidural convencional y 1.789 mujeres (33%) optaron por el uso de meperidina por vía intramuscular. Durante estos dos años de estudio sólo hay una proporción de conversión de la técnica con remifentanilo a técnica epidural de un 10%. No se registraron cambios significativos en el test de Apgar en los niños nacidos de madres que habían optado por remifentanilo en PCA como tampoco se vieron diferencias significativas en el modo de parto (eutócico, ventosa, fórceps, cesárea). Hill concluía que la PCA de remifentanilo es una alternativa eficaz y segura para el control del dolor del parto en mujeres que no quieren, no pueden o no necesitan analgesia epidural. A pesar de ello no podemos olvidar los trabajos de Van del Velde (111) que nos recuerdan la necesidad de realizar trabajos más extensos, randomizados y prospectivos para establecer una pauta segura y eficaz de su modo de administración para el alivio del dolor del parte de la madre como sus efectos deletéreos sobre el hijo.

De los trabajos publicados en cuidados críticos, Whihelmen y Kreuer (112), en 2008 en una revisión del uso de los opiáceos en las unidades de cuidados críticos introdujeron el concepto de sedoanalgesia, definida como la técnica de sedación basada en la analgesia; cuyos objetivos son lograr un despertar precoz y sin dolor, disminuir los efectos adversos de los agentes clásicos de la sedación en cuidados críticos. Los autores afirman que el remifentanilo tiene un rápido y predecible efecto analgésico, disminuye significativamente la debilidad neuromuscular, disminuye los tiempos de extubación y mejora el diagnóstico diferencial entre disfunción cerebral y sobredosificación.

Starck y Lagneau (113) en 2008 en un trabajo de opinión de expertos nos introducen en la sedoanalgesia como una técnica innovadora en los cuidados críticos con las siguientes recomendaciones: no existen argumentos reales a favor de uso de propofol

vs midazolam, deben evitarse la sobredosificación y la acumulación de fármaco en tejidos periféricos y en caso de sedación basada en analgesia, la elección será remifentanilo.

Breen y col (114) investigaron el uso de sedoanalgesia frente a una sedación convencional en 105 pacientes ingresados en una unidad de críticos que precisaban ventilación mecánica durante más de 10 días. En el grupo de sedoanalgesia con remifentanilo (57 pacientes) obtuvieron un menor tiempo de extubación definido como el tiempo desde la interrupción de la infusión de fármacos y la extubación del paciente.

Medina y col (115) utilizaron, en pacientes a los que se les realizaba litotricia renal mediante ondas de choque, varios tipos de infusiones de remifentanilo a diferentes dosis (entre 0,05 – 1 mcg/kg/min), demostraron que una infusión de remifentanilo baja (0,05 mcg/kg/min) era la que mejor analgesia producía con menos efectos adversos (hipoventilación, depresión respiratoria).

Los estudios de Moerman y col (113) comparan infusiones de propofol frente a la infusión de remifentanilo. Estudian a pacientes programados para la realización de una colonoscopia utilizando en un grupo remifentanilo (bolo inicial de 0,5 mcg/kg seguido de una infusión continua de 0,2 mcg/kg/min) frente a un grupo de propofol (un bolo 1 mg/kg seguido de una perfusión de 10 mg/kg/h) valorando la seguridad y eficacia mediante la clínica. En todos los pacientes registraron el dolor, movimientos del paciente e imposibilidad para realizar la colonoscopia. En ambos grupos utilizaron bolus de rescate del mismo fármaco que la infusión en el caso del remifentanilo, bolus de 0,25 mcg/kg y en el caso de propofol, bolus de 0,5 mg/kg. Los autores afirman que en ambos casos las condiciones clínicas para la realización de la colonoscopia eran adecuadas, pero en el caso de utilizar remifentanilo había un mayor número de eventos adversos respiratorios como hipoventilación y/o depresión respiratoria.

Bouvert y col (116), en 2003, realizaron un estudio prospectivo, randomizados en 72 pacientes a los que se les realizaba una endoscopia digestiva comparando un sistema de auto administración de remifentanilo (infusión continua de 5 mcg/kg/h con bolus de 25 mcg con intervalo de cierre de 5 min) frente a uno de propofol (infusión de 2mg/kg/h con bolus de 0,5 mg /kg y un periodo refractario de 10 min). En ambos casos, la satisfacción de los pacientes recogida por los autores era comparable, pero destacaron que había un número de pacientes más orientados y despiertos significativamente mayor en el grupo del remifentanilo, aunque en este grupo también hubo mayor incidencia de depresión respiratoria como también de náuseas y vómitos. A pesar de ello, estos autores concluyeron quela infusión de remifentanilo es una técnica eficaz y muy apreciada por aquellos pacientes que querían mantenerse conscientes durante todo el procedimiento y tener alivio del dolor. La conclusión de este trabajo de auto administración de fármacos nos lleva a afirmar que debe existir siempre ante cualquier procedimiento que precisé de una sedación personal cualificado para resolver los efectos adversos que dichos fármacos sedantes pueden producir (depresión respiratoria, hipoventilación, hipoxemia.).

En el estudio de Akcaboy y col (114) se comparan dos infusiones continuas de remifentanilo y propofol, en 100 pacientes, además en cada grupo se permitía la administración de bolus intermitentes de ambas sustancias para la realización de la colonoscopia. Los autores para evitar un efecto adverso, ya reseñado en la infusión continua de remifentanilo, la depresión respiratoria, utilizaron dosis bajas de remifentanilo (0,05 µg/kg/min) más la premedicación de 2 mg de midazolam. En todos los pacientes se administraba oxígeno suplementario (gafas nasales 3 – 4 lpm) como parte del plan anestésico y en todos los pacientes se monitorizaba la frecuencia cardiaca, los movimientos respiratorios, la saturación periférica de oxígeno, como el end-tidal de CO2 como elementos claves para la monitorización de los pacientes. Los autores concluyen que la infusión a dosis bajas de remifentanilo (0,05 mcg/kg/min) con bolus intermitentes de remifentanilo (12,5 mcg) pueden proporcionar una adecuada sedación y amnesia, y además mejor analgesia que la infusión continua de propofol (0.5 mcg/kg/min). No siendo una problema significativo ni la depresión respiratoria o la hipoventilación durante el periodo de la colonoscopia. En el postoperatorio inmediato, las náuseas y los vómitos eran los efectos adversos que impedían un alta precoz de los pacientes en los que se utilizaba remifentanilo.

En nuestro estudio dónde fijamos una concentración plasmática de remifentanilo de 3 nanogr/ml tuvimos que utilizar en 42 de 50 pacientes bolus adicionales de propofol para continuar con la realización de la colonoscopia; sólo en 8 pacientes pudimos realizar la misma sólo con una infusión continua de remifentanilo en TCI. A pesar de ello y como se recoge en los trabajos de Bouvert (116), Moerman (113) el grado de satisfacción de los pacientes era excelente en el 90 % de los casos y bueno en el 10 % restante. Los endoscopistas consideraban la técnica excelente sólo en el 78 % de los casos.

El uso de remifentanilo en TCI, como cualquier opioide tiene efectos adversos como la depresión respiratoria que puede provocar hipoxia y la necesidad de utilizar una ventilación asistida con una fracción inspiratoria de oxigeno elevada, en nuestro caso 27 pacientes de los 50 estudiados presentaron episodios de hipoxia o desaturación periférica de oxígeno; a pesar de ello no se utilizó intubación orotraqueal ni ventilación mecánica en ningún paciente y no hubo ningún ingreso hospitalario, siendo todos nuestros pacientes ambulatorios.. Nuestros resultados inducen a pensar que la utilización de remifentanilo como único componente anestésico de nuestra técnica sedante para la realización de colonoscopias con sedación no es el plan anestésico ideal para la realización de la misma, ya que no hace elegir un tipo de paciente muy concreto para su patología coadyuvante como por la indicación de la colonoscopia.

Como anestesiólogos implicados en la búsqueda de nuevas técnicas para un problema creciente en nuestra especialidad por diversas causas no médicas (listas de espera para la realización de colonoscopias, falta de anestesiólogos en las salas de digestivo para la realización de la colonoscopias con sedación, la realización de colonoscopias por no anestesiólogos),se debe considerar la infusión controlada por

ordenador (TCI) como una técnica adecuada para la infusión de diversos fármacos de acción rápida , entre ellos el remifentanilo como el propofol, siendo este último considerado como el fármaco ideal para utilizar en TCI .

Por otra parte, todavía necesitamos más estudios prospectivos que nos definan la concentración plasmática o la concentración efecto del remifentanilo eficaz y equilibrada entre el efecto sedo analgésico y sus efectos adversos (hipoxia, hipoventilación, hipercarbia). En este momento, la profundidad anestésica se debe medir mediante el BIS, índice biespectral, que presenta una correlación adecuada entre el grado de sedación y la concentración plasmática de fármacos de algunos fármacos sedantes como el propofol, pero no existe esta correlación clínica entre las concentraciones plasmáticas de los opiáceos y el índice biespectral.

Precisamos nuevos estudios para definir nuevas modalidades de infusión, que nos permitan proporcionar un mayor confort al paciente durante la realización de la colonoscopia junto con una mayor seguridad, entre ellos destacamos: la utilización de la sedación controlada por el paciente, sedación controlada por la enfermera o sistemas de TCI controlados por personal no anestesiólogo, posiblemente un debate que existe en todo el mundo, utilizando el fármaco que mejor perfil clínico presente , en este momento sería el propofol.

En cualquier procedimiento anestésico debemos tener presente las recomendaciones que aparecen en las guías de actuación editadas por las diferentes sociedades médicas tanto nacionales como internacionales (119)(120). En las cuales encontramos recomendaciones sobre diferentes aspectos importantes en la práctica diaria: indicaciones para la sedación, criterios de calidad del procedimiento en sí, recomendaciones para el manejo de las posibles complicaciones, monitorización precisa, personal necesario para la realización de la misma, criterios de calidad de todo el procedimiento.

En conclusión, para la realización de una colonoscopia diagnóstica y/ o terapéutica es preciso unos cuidados anestésicos, donde el anestesiólogo elegirá los fármacos más adecuados en función de la patología del paciente, del centro donde se encuentre y de la disponibilidad de la tecnología sanitaria (TCI, BIS), etc. Creemos que la TCI es un buen sistema para la administración de fármacos como remifentanilo y propofol, que el BIS es un sistema adecuado para la monitorización de la profundidad anestésica sin olvidar la monitorización básica (frecuencia cardiaca, tensión arterial, saturación de oxigeno) como capnografía como los signos clínicos. Sería necesario que cada centro hospitalario en función de lo anterior recogiera en un documento o guía todos los aspectos de este procedimiento médico y a ser posible de forma consensuada con el resto de personal sanitario.

CONCLUSIONES

La infusión de remifentanilo mediante un sistema TCI es segura.

La concentración plasmática fija de 3 nanogr/ml no es una concentración adecuada para todos los pacientes, teniendo que ajustarla al tipo de procedimiento y al tipo de paciente.

La monitorización de la profundidad anestésica mediante el BIS es un método eficaz para el control del grado de sedación, no cuando usamos remifentanilo pero si al usar propofol como agente anestésico.

El uso de remifentanilo dentro de un plan anestésico para la sedación de pacientes debe ir acompañado de la presencia de personal de anestesiólogo que pueden resolver los efectos adversos (fundamentalmente respiratorios) que puede presentar.

La normalización de todo procedimiento médico invasivo es clave para la mejora de los procesos clínicos que conlleva la realización de guías, procedimientos, protocolos consensuados entre todo el personal sanitario que interviene en dicho proceso clínico.

Bibliografía

1. *Pharmacocinetic analysis* . **Hardman, Smith P Moppet I.** 2008, Anesthesia and Intensive Care Medicine, págs. 366-368.

2. **MA, Hughes, Glass, P y Jacobs, J. Context sensitive half-time in multicompartimental pharmacokinetics models for intravenous anesthetics drugs.** 1992, . Anesthesiology , págs. 76 : 334-341.

3. *Pharmacokinetics and rational intravenous drugs selection and administration in anesthesia.* **T, Egan.** 1995, Advances in Anesthesia , págs. 12: 363-388.

4. **., Fiset P. Practical pharmakinetics as applied to our daily anesthesia practice.** Can J Anesth 1999; , págs. 46; R122-R126.

5. *Propofol* . **X., Viviand.** 1998, en Enciclopedia Medico Quirúrgica. Elservier. Paris France. Anesthesie-Reanimation., págs. ; 36-305-A10 pp 12.

6. **P, Glass, S, Shafer y 377-420., Revees J.** Intravenous drug delivery systems. [aut. libro] Miller R ed. *Anesthesia vol 1 4 th ed.* . New York. . : Churchill. Livingstone, 1999.

7. *Pharmacokineatics and protein binding of propofol in patients with cirrosis.* **F, Servin, y otros.** 1988; ., Anesthesiology , págs. 69 887-891.

8. *Population pharmacokinetcs of propofol.* **J, Schutter y H., Ihumsen.** , 2000; , Anesthesiology, págs. 92:727-738.

9. *The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers.* **Schnider T, Minto C, Gambus P et al. .** 1998; , Anesthesiology , págs. 88: 1170 - 1182.

10. *The pharmacokinetcs of propofol in children using three different data aproaches.* **Katuria BK, Ved SA et al.** 1994;, Anesthesiology , págs. 80: 104-122.

11. *Propofol infusión for mantenance of anaesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide . A clinical and pharmacokinetic study.* **Servin F, Farinatti R, Haberer JP et al.** 1995; , . Anesthesiology; , págs. 78 657-665.

12. *Propofol: nuevas formulaciones* . **Teletxea, S, P, Perez y al., Gomez C et.** 2006; , Rev. Esp. Anestesiol. Reanim., págs. 53: 426-436.

13. **J, Bovill y F., Englens.** Pharmacodynamics of drug action on: . [aut. libro] Bovill J Howe eds. *Clinical Pharmacology for anaesthetists. 1st ed.* . London. : WB Saunders, 1999:35-43.

14. **Young SE, Shafer S.** *Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics principles en White Ped Textbook of intravenous anaesthesia. 1st ed.* . Baltimore : Williams & Wilkins , 1997;10 – 16.

15. **., Merrell WJ.** Basic Pharmacologic applications in anaesthesia en . . [aut. libro] Gravestein-Kirby ed. *Clinical Anesthesia practice. 1 st ed.* . London. : WB Saunders , 1994: 561-576.

16. *The coherent frequency in the electroencephalogram as an objective measure sedation function during propofol sedation:.* **DJ, Andrade J. Sapsford.** 1996; , Anesth Analg. , págs. 83: 1279-1284.

17. *Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response. A forms of hypothermia-mediated alterations on the cytocrome 450 enzyme system.* **PM.., Tortorici Ma KochaneK.** 2007;, Crit Care Med., pág. 35:2196:2204.

18. **JG., Reves.** Nonbarbiture intravenous anesthetics. [aut. libro] En Miller R. ed. *Anesthesia* . London. : Churchill-Livingstone , 1994. 248-289.

19. **Quinlan JJ, Firestone LL.** Clinical pharmacology and applications of benzodiacepine agonists and antagonists: . [aut. libro] Horita A, Lorasch ED ed. En Bowdle TA. *The pharmacology Basis of Anaeshtesiology.* New York : Churchill Livingstone , 1994, 271-293.

20. *Clinical Practice Guidelines for the sustained Use of sedative and Analgecis in the critically Ill Adult.* **Jacobi J. Fraser GL, Coursin DB et al..** 2002, , Crit care med, , págs. 30 (1): 119-41.

21. **Aguilera L, Mtez.** A Benzodiacepina y antagonistas En. [aut. libro] FEEA ed. *Farmacologia en Anestesiologia. ED.* Madrid : Ergon , 1995; 67-85.

22. *Midazolam as an intravenous induction agent in the Elderly. A clinical and Pharmakinetic Study.* **Kanto J, Aaltonen L. Himberg JJ, et al,.** 1986, , Anesth Analg, , págs. 65 (1): 15 -20.

23. *Utilisation du midazolam en neurochirugie.* **., Bruder N.** 1995; , Cahiers dÁnesthesiologie. , págs. 43: 147- 188.

24. *Effects of etomidate or midazolam on median nerve somatosensory evoked potentials.* **et., KalKman CJ.** 1996: , Anesthesiology , pág. 85: A356.

25. *Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurano and alfentanilo in healthly volunteers.* **Glass PS, Bloom M, Kearse L et al.** 1997;, Anesthesiology , pág. 86:836.

26. *Midazolam: A Review of its use for Conscious Sedation of Chrildren.* **Kupietzky A and Houpt MI, .** 1993; , Pediatr Dent, , págs. 15(4)237-41.

27. —. **MI, Kupietzky A and Houpt.** 1993; , Pediatr Dent,, págs. 15(4)237-41.

28. *Do infusions of midazolam and propofol pose an infection risk to critically ill patients?.* **Farrington M, Mc Ginnes J, Mathews J et al. .** 1994;, Br J. Anaesth. , págs. 72: 415-417.

29. *Adult toxicology in Critical Care: Part II: Specific Poisonings.* **MoKhlesi B, Leikin JB y al., Murray P et.** 2003,, Chest , págs. 123: 897-922.

30. **C., Gomar.** Benzodiacepinas y anestesia intravenosa. [aut. libro] En ´Carrasco MS(ed). *Anestesia intravenosa.* Barcelona : Edika Med. , 1997, pp 137-164.

31. *Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanilo.* **Short TG, Plummer JL. Chui PT.** 1992;, Br. J. Anaesth. , págs. 69: 162-7.

32. *Pharmacokinetics of Midazolam uses as an intravenous induction agent for patients over 80 over years of age.* **Servin F, Enriquez I, Fournet M et al.** 1987, , Eur J Anaesthesiolg, , págs. (4): 1-7.

33. *Opioides & Benzodiazepines.* **Murray MJ, De Ruyter MI and Harrinson BA.** 1995,, Crit Care Clin , págs. 11(4):849-73.

34. *Propofol an update on its clinical use .* **Smith J, White PFa, Nathason M, Gouldson R.** 1994, ., Anesthesiology , págs. 81:1005-43.

35. *Multiple actions of propofol on alphabetagamma and alphabetadelta GABA receptors.* **Feng HJ, MacDonald RL..** 2004;, Mol Pharmacol , pág. 66: 517:24.

36. *Propofol in anaesthesia mechanism of action, structure-activity relationships and drug delivery.* **Trapani G, Altomare G, Liso G Sanna E et al. .** 2000, , Curr Med Chem. , págs. 7 : 249-71.

37. *Propofol . An update of its use in anaesthesia and conscious sedation.* **Bryson HM, Fulton BR, Foulds D. .** 1995;, Drugs , págs. 50: 513-59.

38. *Daily interruption of sedative infusions in critically Ill Patients undergoing mechanical ventilation.* **Kress JP, Pohlman AS, O´Connor MF et al.** 2000,, . N.Engl J Med. , págs. 342: 1471-7.

39. *Pharmacokinetics of propofol in elderly patients.* **Kirkpatrick T, Cockshott ID et al.** 1986;, Br J. Anaesth , págs. 58:1075-79.

40. *Practice Parameters for intravenous analgesia and Sedation for adult Patients in hte intensive Care Unit: An executive Summary. Society of critical Care Medicine,.* **Shapiro BA, Warren J Egol AB et al.** 1995,, Crit Care Med, , págs. 23:1596-600.

41. *Propofol pharmakinetics in patients with cirrosis.* **Servin F, Haberer JP et al.** 1986,, Anesthesiology,, pág. 86: A554.

42. *Disposition of propofol in patient undergoing surgery .A comparison in men and women.* **Kay NM, Secr JW. Uppington J.** 1986; , Br J. Anaesth , págs. 58: 1075-1079.

43. *Toxicity of intravenous Anesthetics.* **Y., Short TG and Young.** 2003,, Best Pract Res Clin Anaesthesiol,, págs. 17: 77-89.

44. *Vomiting and recovery after outpatient tonsillectomy and adenoidectomy in children.* **Ved SA, Walder TL, et al.** 1996,, Anesthesiology, , págs. 85:4 -10.

45. **Prieto M, Garcia-Sanchez MJ.** Hipnótico. En. [aut. libro] Torres LM . *Tratado de Anestesia y Reanimación. Cap 31. Pag 867-900.* s.l. : Ed Aran, 2001.

46. *Cardiovascular effects of induction in children comparison between propofol and thiopentone.* **Aun CST, Jung RyT O´Meara M, Short TG, OH TE.** 1993; , Br. J. Anaesth. , págs. 70: 647-653.

47. *The influence of the bolus inyection of propofol on its cardiovascular effects and peak blood concentrations in sheep.* **Zheng D, Upton RN Martinez A. Grant C.** 1998;, Anesth. Analg. , págs. 86: 1109-15.

48. *Refractory Delirium tremens Treated with propofol: A case Series.* **P., McCowan C and Marik.** 2000, , Crit Care Med, , págs. 28 :1781-4.

49. *Sevofluorane for outpatient anesthesia. A comparison with propofol.* **Freedman B, Nathanson M, Smith I, Wang J.** 1995;, Anesth Analg , págs. 81:823-8.

50. *Propofol infusión Syndrome.* **Kann PCA, Cardone D.** 2007: , Anaesthesia. , págs. 62: 690-701.

51. *Propofol Compared with morphine atropine and suxamethonium régimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation. A randomized Controlled trial.* **Ghanta S, Abdel-Latifk ME, Lui K et al.** 2007;, Pediatrics, págs. 119: 248 -255.

52. *The interaction of fentanilo on the Cp50 of propofol for less of consciousness and skin incision.* **Smith C, McEvan AI et al.** 1994;, Anesthesiology , págs. 81:820-8. .

53. *A multicenter evaluation of total intravenous anaesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. .* **Hoge XW, Browdle JA, O´Leary D et al.** 1996;, Anesth Analg , págs. 83: 279-285.

54. *Bispectral index predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanilo and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence.* **Hoimork SC, Raeder J, Grimisno B.** 2000; , Acta Anaesthesiol Scand, págs. 44: 1138-44.

55. *A multicenter evaluation of total intravenous anaesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery.* **Hoge XW, Browdle JA, O´Leary D et al.** 1996;, Anesth Analg , págs. 83: 279-285.

56. *Remifentanil: A novel, short acting, mu opioid.* **Burkle H, Dunbar S and Van Aken H,.** 1996,, Anesth Analg, , págs. 83 (3): 646-51.

57. *Remifentanil: A new opioide,.* **Ps., Glass.** 1995,, J. Clin Anesth, , págs. 7 (7): 558-63.

58. *Measured Context-Sensitive Half Times of remifentail and alfentanilo.* **Kapila A, Glass PS, Jacobs JR et al.** 1995; , Anesthesiology. , págs. 83(5): 968-75.

59. —. **Kapila A, Glass PS, Jacobs JR et al.** 1995; , Anesthesiology. , págs. 83(5): 968-75.

60. *Remifentanil . A unique opioid Analgesic (editoral) .* **C., Rosow.** 1993;, Anesthesiology. , págs. 79:875-876.

61. *Pharmocokinetics of remifentanilo and its major metabolite in Patients undergoing elective inpatient surgery.* **Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS et al. .** 1993, , Anesthesiology, , págs. 79(5): 893-903.

62. *Hypothesis inhaled anesthetics produce inmobility and amnesia by different mechanisms at different sites .* **EI, Eger y Ei IL, Koblin DD et al.** 1997., Anesth Analg , págs. 84: 915-918.

63. *Hypothesis: volative anesthetics produce inmobility by acting on two sites aproximately five carbón atoms apart:.* **Eger EI, Halsey MJ y al, Harris RA eta.** 1999., Anesth Analg , págs. 88: 1359-1400.

64. *Theoretical basis of target controlled anaesthesia: hystory, concept and clinical perspectives.* **Chrong., Stefan.** Best Practic & .

65. *Variability of target-controlled infusion is less than de variability after bolus inyection.* **Chuamputlu PHD, Horstman DJ et al.** 2005; , Anesthesiology , págs. 102 (3): 639-45.

66. **Padfield NL.** Administration of intravenous anaesthesia total intravenous anaesthesia . . [aut. libro] En Pradfield NL:. *Total intravenous anaesthesia.* Oxford: : Butlerworth Heinemann., 2000 pp 66-83.

67. *Pharmacokinetc concepts.* **E., Gepts.** 1998; , Anaesthesia , págs. 53 (1): 4-12.

68. **NL, Dolin SJ.** Drug interactions. . [aut. libro] En Padfield. *Total intravenous anaesthesia.* . Oxford : Butterworth Heinemann, , 2000; pp 37-43.

69. . *Patient-maintained analgesia with target-controlled alfentanil infusion after cardiac surgery: a comparison with morphine. PC.* **Checketts MR, Glhooly CJ, Kenny .** 1998; , Br J. Anaesth. , págs. 80:748-51.

70. *Induction and maintenance of intravenous anaesthesia using target-controlled infusions systems.* **Viviand X, Leone M.** 2001: , Best Practice & Research Clinical Anesthesiology., págs. 15: 19-33.

71. **al., Billard V et.** Good Medical Practice for infusions . *Book for caregivers and biomedical staff Imprimerie Press Vercors.. France Medical Infusions devices. Description and performance* . s.l. : Fresenius Vial SAS, 2005; 41-46.

72. *Reuse of equipment beetween patients: receive total intravenous anaesthesia a postel Survey of practice.* **Halkes M, Snow D.** 2003: , Anaesthesia,, págs. 58 (6). 582-587.

73. *Awarreness during anaesthesia: A prospective case study.* **M., Sandin.** 2000;, Lancet, págs. 355:922-926.

74. *A primer for EEG signal processing in anaesthesia. Anesthesiology 89: 980-.* **IJ, Rampill.** 1998, Anesthesiology , págs. 89: 980-1002.

75. *Biespectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery.* . **A, Punjasawadwong Y. Boonjeungmonkol N. Phongchiewboon.** 2007, Cochrane Database Syst Rev , pág. (4): CD003843.

76. *Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of hypothermia on hypnotic state.* **Mathew JP, Weatherwax KJ, East CJ White WD, Reves JG.** 2001; , J. Clin Anesth , págs. 13: 301-5.

77. *Comparison of biespectral index, 95 % spectral edge frequency and aproxímate entropy of the EEG, with changes in hearth rate variability during induction of general anaesthesia.* **Sleigh JW, Donovan J .** 1999., . Br J Anaesth , págs. 82: 666-671.

78. *Conscious sedation for gastrocopy: Patient Tolerance and coridorrespiratory parameters.* **Frolerich, Shwizer W, Thorens J et al.** 1995. , Gastroenterology , págs. 108:697-704.

79. *Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy.* **Rex Dx Imperiale TF, Lavinovich DR, Bratcher LL.** 2002;, Am J Gastroenterol , págs. 97:1696-700.

80. *Criterios de calidad que deben exigirse en la indicación y la realización de la colonoscopia.* **González-Huix Lladó F, et al.** 2009., Gastroenterol Hepatol . Doi:10,1016/j.gastrohep.2009.02.14.

81. *The EPAGE internet guideline as a decision tool for determining the appropriateness of colonoscopy.* **O, Terraz y Wiestlisbach V, Jeannnot JG, et al.** 2005;, Digestion, págs. 71: 72-7.

82. **organizations., Joint Commision on Accreditation of Health Care.** *Revisions to Anesthesia Care Standards Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals.* 2000.

83. **Organizations., Joint Commission on Accreditation of Healthcare.** *Revisions Anesthesia Care Standars: Comprehensive Accreditation Manual for Hospital.* Department of Publications , III Joint Commision on Acreditation of Hathcare Organizations. . 2011.

84. *Analgesia y sedación para la realización de la técnica de anestesia subaracnoidea: estudio comparativo entre remifentanil y fentanilo-midazolam.* **Calderon E, Pernia A et al.** 2003, Rev. Esp. Anestesiol. Reanim., págs. 50: 121- 125.

85. *Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperarativa recall and depth of propofol-induced sedation.* **Liu J, Singh H, White Pf.** 1997, Anesth. Analg, págs. 84: 185-9.

86. *Electroencephalogram biespectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation.* **PF, Liu J Singh H White.** 1996, Anesthesiology, págs. 84: 64 -9.

87. *Bispectral index monitoring during sedation with sevofurane, midazolam and propofol.* **Ibrahim AE, Taraday JK, Krarascj ED.** 2001, Anesthesiology, págs. 95:1151-59.

88. *Assesing sedation during intensive Care unit mechanical ventilation with the Biespectral Index and The Sedation -Agitation Scale.* **Simmons LE, Riker RR, Prato Bs, Fraser GL.** 1999, Crit Care Med , págs. 27:1499 -504.

89. *Efficacy of bispectral monitoring as an dajunt to nurse-administered propofol sedation for colonoscopy: a randomized controlled tiral.* **Drake LM, Chen SC, Rex DK.** 2006, Am J Gastroenterol, págs. 101: 2003-7.

90. *Bispectral index monitoring of sedation during endoscopy.* **Bower AL Ripepi A, Dilger J, Boparai N Brody FJ, Ponsky JL.** 2000, Gastroinstest Endosc., págs. 52: 192-6.

91. *Biespectral-index-guided versus clinically guide remifentanil/propofol analgesia/sedation for interventional radiological procedures: an observer-blinde randomized study.* **Dahaba AA, lisching U, Kronthaler R, Bormemann H, Georgiev V, Rehak Ph, Metzler H.** 2006, Anesth Analg, págs. 103:378- 84.

92. *Performance of Computer-Assited Continous infusión at low concentrations of iv sedatives.* **Veselsis RA, Glass P.** 1997, Anesth Analg, págs. 84:1049-57.

93. *Target controlled infused vs manually controlled infusión of propofol for general anaesthesia or sedation in adults.* **K, Leslie.** 2008, International Anesthesia research Society , pág. 107 : 2089.

94. *Cost analysis of Target -controlled infused based Anesthesia compared with standard anesthesia Regimens.* **S, Suttner.** 1999, Anesth Analg, págs. 88: 77- 82.

95. *Variability of Target-Controlled infusion is les tan the viarbility after bolus infection.* **Hu C, Horstman DJ.** 2005, Anesthesiology , págs. 102 :3: 639-45.

96. *Sistamas de infusión controlada por ordenador (TCI) para sedación en procedimientos con anestesia locorregional.* **García Saura Ph, Bejar MP.** 2000, Cirugía Mayor Ambulatoria , págs. 5:2 71-74.

97. *Agents for sedation and analgesia in the intensive care unit.* **Sztark F, Lagueau F.** 2008, Annales Francaises d´Anesthésie et de Reanimation , págs. 27: 560 -566.

98. *The place for short acting opioids-special emphasis on remifentanil.* **Wilhelm W, Kreeur S.** 2008, Critical Care , pág. 12 supl 13.

99. *Decreased duration of mechanical ventilation when comparaty analgesia-based of sedation using remifentil with standard hypnotic based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients.* **Breen D, Karabinis A, Malbrina M, Maris R, albrecht S, Jarnvig IL , Parkinso P, Kirkhann AJT.** 2005, Crit Care , págs. 9; R200- R210.

100. *Propofol versus remifentanil form monitored anestehsa care during colonoscopy.* **Moerman AT, Foubert La, Heregods LL et al.** 2003, Eur J. Anesth, págs. 20: 461-6.

101. *Target Controlled infusion form remifentanil in Vascular Patients improves hemodynamics and decreases remifentanil requirement.* **De Castro, V, Godet G, Mencia G et al.** 2003, Anesth Analg, págs. 96: 33-8.

102. *Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely availabe for use in labour.* **D, Hill.** 2008, International Journal of Obstetric Anesthesia, págs. 17:336-342.

103. *Can remifentanil be a better choice than propofol for colonoscopy duriang monitored anesthesia care?* **ZN, Akcaboy y Akcaboy EY, Albarayk D, Altinoren B, Dikmen B, Gogus N.** 2006, Acta Anesthesiol Scand , págs. 50: 736-741.

104. *Remifentanil as a single drug for extracorporeal shock wave lithotripsy: a comparison of infusion doses in terms of analgesicy potency and side effects.* **Medina HJ, Galvin EM, Dirckx M eta al.** 2005, Anesth Analg, págs. 101:365-70.

105. *Remifentanil is ana effective alternative to propofol for patient-controlled analgesia during digestiva endoscopic procedures.* **Bouvet, H, Allaouchieche B et al.** 2004, Can J Anesth , págs. 52:2; 122-125.

106. *Sedation and anesthsia in GI endoscpy.* Gastroentinal Endoscopy . 2008. págs. 815- 826.

107. **Riphaus A, Whermann T.** *S3: Guideline: Sedation for gastrointestinal endoscopy 2008.* Endoscopy. 2009. págs. 41: 787- 815.

108. **ASGE.** *Position statement: no anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy.* 2009. doi:10.1016/j.gie.2009.07.020.

109. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenerology and Endoscopy Nurse and Associates, and the European Society of Anesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy.* **A, Dumoncesaua J.M. Riphaus.** 2010, Endoscopy , págs. 42: 960-974.

110. **Carrasco Jiménez, Mª Sol.** Anestesia intravenosa. Barcelona : Edika Med, 1997, pág. 34.

111. **K, Fukuda.** Miller´s Anesthesia. [aut. libro] Miller R. *Intravenous opioid anesthesia.* Philadelphia : Elservier, 2005, págs. 379-380.

112. *Emulsion formulation reducs propofol´s dose requeriments and enhanaaces safety.* **WF, Dutta S Ebling.** 87 de 1997, anesthesiology , págs. 1394-1405.

113. *Benzodiacepine receptor: a Pharmacological control element of brain function.* **Mohler H, Richards JG.** suppl 2 de 1988, Eur J Anaesthesiol , págs. 15-24.

114. *Remifentanil : a novel, short actng mu opioid.* **Hartmunt Burkle, Stuart Dumbart, and Hugo Vam Akem.** 83 de 1996, Anesth Analg, págs. 646 -651.

115. *Pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers.* **EGan TD, Lemmens HJM, Hermann DJ Muir Kt, Stanski DR et al.** 1993:79, Anesthesiology, págs. 881-892.

116. *Preliminary pharmacokinetcs and pharmacodynamic of an ultra-short acting opioid: remifentanil.* **Glass PSA, Hardman D, Kamiyana, Y Quill RJ , Marton G Donn KH. et al.** 1993: 77(5), Anesth Analg, págs. 1031-1040.

117. *Modulation of remifentanil-inudced postinfusión hyperalgesia by propofol.* **Singler Bm Troster A, Mnering N et al.** 2007;104, Anesthesia Analgesia , págs. 1397- 403.

118. *World Aliance for Patient Safety.Safe surgery Saves lifes. [Online].* **OMS.** 2009. . www.oms.org.

119. *The "how to guide" for implementing human factgors in healthcare. . [Online].* 2009. www.patientsafetyfirst.nhs.uk...

120. *Remifentanil is an effective alternative to propofol for patient controlled analgesia during digestive endoscopic procedures. ,.* **Bouvert L, Allouchiche B et al.** 51:2, 2004, pp. 122-125.

121. *Sistema de infusión controlada por ordenador (TCI) para sedción en procedimientos con anestesia locorregional. . .* **Garcia Saura PI, Bejar MP et al.** 2000, , Vols. Vol. 5, pp. 71 - 74.

122. *Utilidad del índice biespectral (BIS) en la reducción del costo de fármacos para la anestesia. .* **Peñuelas-Araña, J et al.** s.l. : Cir Ciruj,, . 2003,, Vols. Vol. 71, pp. 300-303.

123. *Biespectral analysis measure sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers.* **et, Glass PS.** 1997, Anesthesiology, págs. 86: 836-842.

124. *Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone.* . **Ramsay M Savega T, Simpson BR, Goodwin R.** BMJ, , Vols. Vol. 2(920),, págs. pp. 656 - 659.

125. *Target controlled infused vs manually-controlled infusion of propofo for general anaesthsia or sedation in adults. al,.* **et., Leski K.** 2008, , International Anesthesia researcha society , , Vols. Vol. 107, , pág. p. 2089.

126. . *Cost analyis of target-controlled infused based anesthesia compared with standard anesthesis regimens.* . **et, Suttner S.** 1999,, Anesth Analg, , Vols. Vol. 88,, págs. pp. 77-82.

127. *Variability of Target-controlled infusion is less tah the varibility after bolus inyection.* **Hu CI, Hostaman Dj et al.** 2005,, Anesthesiology,, Vols. Vol. 102, , págs. pp. 639-45.

128. *Target-controlled infusion for remifentanil in vascular patients improves hemodynamic and decreases remifentanil requirement.* **De Castro V, Godet G , Mencia G et al.** 2003, , Anesth Analg ,, Vols. Vol. 96,, págs. pp. 33-38.

129. *Controversies in Obstetric Anaesthesia: Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour.* **. Velde, Van.** 2008,, International Jorunal of Obstetric Anesthesia, , Vols. Vol. 17, , págs. pp. 336-342.

130. *Controversies in Obstetric Anaesthesia: Remifentanil patient-controlled analgesia should be routinely available for use in labour.* **Velde, Van.** 2008,, International Jorunal of Obstetric Anesthesia,, Vols. Vol. 17,, págs. pp. 336-342.

131. *Agent for sedtion and analgesia in the intensive care unit.* **Sztark F, Lagueau F.** 2008,, Annales Francaise d`Anesthésie et de Reánimation,, Vols. Vol. 27, , págs. pp. 560-66.

132. *Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic based sedation pro up to 10 dyas in intensive care unit patients arond sed trial.* **Breen D, Karabinis A, Malbrain M et al.** 2005,, Crit Care, Vol. 9, págs. R200-R210.

133. *Clossed-loop feedback control of methoheital anesthesia by quantitative EEG analysis in human.* **H, Schwilden.** 1987, Anesthesiology, pág. 67:341.

134. **col., Leal y.** *Farmacologia en Anestesiologia.* 2. Barcelona : Ergon, 2003. pág. 25.

135. **L., Aguilera.** *Farmacología en Anestesiologia.* Barcelona : Ergon, 2003. pág. 129.

136. *New intravenous anesthesia remifentanil.* **SL, Shafer.** 24, 1996, ASA. Annual Refresher Courses Anesthesiol., págs. 243-55.

137. **A, Aguilera L Abad.** *Anestesia intravenosa total.* s.l. : Braun, 2009. pág. 23.

138. *Induccion and maintenance of propofol anesthesia: A manual infusion system.* **al., Roberts FL Dixon J et.** 1988, Anesthesia, Vol. 43, págs. supl. 143 -175.

139. *The Farmacokinetics of the new short acting opioid remifentanil in healthy adult male volunters.* **Egan TD, Lemmens HI, Fiset P et al.** 79(5), 1993, Anesthesiology, págs. 881-892.

140. *The farmacodynamic effect of a remifentanil bolus on ventilatory control.* **Babenco HD Conard Pf, Cross JB.** 92 (2). , 2000 , Anesthesiology , págs. 393-398.

141. *A model of the ventilatory derpesión of remifentanilo in the non-steady state.* **Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulesan L et al.** 99(4) , 2003, Aneestehsiology , págs. 770- 787..

ANEXOS

I. Documento Consentimiento informado

Hospital Infanta Cristina SaludMadrid — Comunidad de Madrid Avd. 9 de Junio nº2 28951 Parla	N.H.C.: 421711	
	Nombre y apellidos: prueba prueba prueba	
	Fecha de nacimiento: 22/02/2010	Sexo: Indefinido
	Dirección: CALLE AVD LOS CAÑOS 6 Alcalá de Henares Madrid 28802	
CONSENTIMIENTO INFORMADO	CIP:	
ANESTESIA GENERAL Y LOCO REGIONAL		

D./Dña.: **prueba prueba prueba**, con DNI/Pasaporte nº en calidad de paciente o, en su defecto D./Dña con DNI/Pasaporte nº como Representante y/o Tutor del paciente, mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales manifiesto que:

He sido informado de forma satisfactoria por el Dr/Dra. **Juan antonio Garcia Garcia** adscrito a la unidad de anestesia de los siguientes puntos: qué es, como se realiza, para qué sirve, los riesgos existentes, posibles molestias o complicaciones y alternativas al procedimiento.

Descripción del procedimiento diagnóstico o quirúrgico susceptible de autorización: **ANESTESIA GENERAL Y LOCO REGIONAL**

PROCEDIMIENTO PREVISTO: Sedación en colonoscopia

EN QUÉ CONSISTE LA ANESTESIA GENERAL

La anestesia es el procedimiento médico que permite realizar una operación quirúrgica en las condiciones óptimas (sin dolor, dormido o sedado, con relajación, etc). Para ello, es preciso pinchar una vena por la que se administran los sueros y medicamentos necesarios, según su situación clínica y tipo de procedimiento. Cuando ya esté dormido, puede necesitar que se le controle la respiración a través de un tubo o mascarilla que conecta sus pulmones con un respirador.
El médico anestesiólogo es el encargado de cuidar del estado general del paciente durante la operación y el postoperatorio inmediato y tratar las complicaciones que pudieran surgir.

RIESGOS TÍPICOS DE LA ANESTESIA GENERAL

Ninguna intervención y/o acto médico está exento de riesgo. Los riesgos anestésicos varían en función del estado de salud previo del paciente, la complejidad y duración de la intervención quirúrgica, así como de algunas peculiaridades propias de cada paciente, de reacciones alérgicas u otros factores imprevisibles.
Excepcionalmente, las maniobras de introducción del tubo pueden dañar algún diente y/o estructuras adyacentes, o puede que la dificultad de introducción requiera otros procedimientos o que, excepcionalmente, fuera imposible la intubación y hubiera que suspender la intervención quirúrgica. Durante la colocación del tubo puede pasar al pulmón parte del contenido del estómago y ocasionar alteraciones respiratorias. Esta complicación es seria, pero poco frecuente si ha mantenido el ayuno absoluto las 6 horas antes de la intervención.
La administración de los sueros y medicamentos que son imprescindibles durante la anestesia pueden producir excepcionalmente reacciones alérgicas. Estas reacciones son muy raras pero pueden llegar a ser muy graves. La realización de pruebas alérgicas preoperatorias no protege contra la aparición de reacciones adversas porque no pueden abarcar todos los posibles medicamentos utilizados, ni están exentas de riesgo.
Como consecuencia de la intervención puede ser necesario transfundirle sangre (o algún derivado de ella) que procede de donantes sanos. La administración de sangre es hoy en día una técnica extremadamente segura por lo que el riesgo de que transmita alguna infección es mínimo.
Después de la anestesia, durante algunas horas, pueden aparecer efectos secundarios como ronquera, dolor o náuseas y vómitos; estas molestias no forman parte de la recuperación anestésica normal por lo que si usted nos lo comunica podemos aliviárselas.

EN QUÉ CONSISTE LA ANESTESIA LOCO-REGIONAL

La anestesia loco-regional consiste en la inyección de anestésicos en diferentes partes del organismo, tales como la axila, la columna vertebral, etc. con la finalidad de insensibilizar una determinada zona del cuerpo (brazo, pierna) sobre la que se realizará el acto quirúrgico. Durante el procedimiento Ud. permanecerá despierto o ligeramente sedado. El médico anestesiólogo es el encargado de controlar este proceso de principio a fin y tratar las complicaciones que pudieran surgir.

Madrid, a 26/04/2011 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Madrid, a 26/04/2011. Identificación y firma del médico que informa Juan antonio Garcia Garcia	
CONSEJERÍA DE SANIDAD Comunidad de Madrid — Nota: Se deben firmar todas las páginas.	C.20.05	Página 1 de 3

Hospital Infanta Cristina SaludMadrid — Comunidad de Madrid Avd. 9 de Junio nº2 28981 Parla	N.H.C.: 421711
	Nombre y apellidos: prueba prueba prueba
	Fecha de nacimiento: 22/02/2010 — Sexo: Indefinido
	Dirección: CALLE AVD LOS CAÑOS 6 Alcalá de Henares Madrid 28802
CONSENTIMIENTO INFORMADO	CIP:
ANESTESIA GENERAL Y LOCO REGIONAL	

RIESGOS TIPICOS DE LA ANESTESIA LOCO-REGIONAL

En casos excepcionales, como consecuencia de la dificultad que plantea el acceso a un punto anatómico concreto, la anestesia administrada pasa rápidamente a la sangre o a las estructuras nerviosas, produciendo los efectos de una anestesia general que se pueden acompañar de complicaciones graves (bajada de la tensión, convulsiones, etc.), lo que requiere un tratamiento específico y seguir la intervención con anestesia general.
Tras la administración de la anestesia loco-regional pueden surgir molestias como dolor de cabeza, de espalda o en el lugar de punción que desaparecen en los días posteriores. También es posible que queden molestias en la zona, con sensación de acorchamiento u hormigueo,

generalmente pasajeros. Es importante que comunique al anestesiólogo la medicación que toma habitualmente, pues puede relacionarse con la aparición de complicaciones muy raras pero muy graves como un hematoma epidural.
En caso de que la anestesia loco-regional no sea posible o no se consiga por razones técnicas, puede ser necesario realizar una anestesia general.

RIESGOS PERSONALIZADOS

Doy mi consentimiento para que en la intervención participen profesionales sanitarios en formación. Doy mi consentimiento para utilizar los datos clínicos de mi exploración con fines científicos.

Doy mi consentimiento para que se puedan realizar fotografías y/o grabar la intervención quirúrgica para su utilización con fines didácticos, científicos o docentes. Nunca se identificará el nombre del paciente o sus familiares en las grabaciones.

Madrid, a 26/04/2011 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	Madrid, a 26/04/2011. Identificación y firma del médico que informa Juan antonio Garcia Garcia	
CONSEJERÍA DE SANIDAD Comunidad de Madrid — Nota: Se deben firmar todas las páginas.	C.20.05	Página 2 de 3

Hospital Infanta Cristina SaludMadrid — Comunidad de Madrid *Avd. 9 de Junio nº2* *28981 Parla*	N.H.C.: 421711
	Nombre y apellidos: *prueba prueba prueba*
	Fecha de nacimiento: 22/02/2010 — *Sexo: Indefinido*
	Dirección: *CALLE AVD LOS CAÑOS 6* *Alcalá de Henares Madrid 28802*
CONSENTIMIENTO INFORMADO	*CIP:*
ANESTESIA GENERAL Y LOCO REGIONAL	

REVOCACIÓN

Dn/Dña.....de.....años de edad.
(Nombre y dos apellidos del paciente)
Con domicilio en.....y D.N.I nº.....

Dn/Dña.....de.....años de edad.
(Nombre y dos apellidos)
Con domicilio en.....y D.N.I nº.....

En calidad de.....de.....
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha....., y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado.

Fdo: El/la Médico Fdo: El Paciente Fdo: El representante legal, familiar o allegado

Madrid, a 26/04/2011 Firma del Paciente / Representante y/o Tutor	*Madrid, a 26/04/2011.* Identificación y firma del médico que informa Juan antonio Garcia Garcia	
CONSEJERÍA DE SANIDAD Comunidad de Madrid — Nota: Se deben firmar todas las páginas.	C.20.05	Página 3 de 3

II. Documento recogida de datos en sala colonoscopia

formulario de sedoanalgesia .....

fecha

iniciales

edad

peso

talla

asa

imc

procedimiento

tiempo

inicio

fin

protocolo

remifentanilo

infusion

incrementos o descensos

	basal	5	10	15	20	25	30
tas							
tad							
fr							
sat							
bis							
cp							
grado sed							

remifentanilo inf

dosis total

tiempo total infundido

ml

microgr

manguito de presión

propofol

bolus

nº

dosis

grado de satisfaccion endoscopista

movimientos del paciente

manguito de presión arterial

grado de confort 0 - 10

III. Documento del hospital de día.

Indice de alta postanestesica

Signos vitales		
	Presión arterial y pulso +- 20% del basal	2
	presión arterial y pulso 20%- 40 del basal	1
	presión arterial > 40 % del basal	0
Nivel de actividad		
	Paso firme, sin marearse o alcanzarel nivel b	2
	Necesita ayuda	1
	Incapaz de deambular	0
Náuseas y Vomitos		
	mínimo: tratdo eficazmente con medicación i	2
	moderado : tratado eficazmente con medicac	1
	Grave: persiste a pesar del tratamiento	0
Dolor		
	mínimo	2
	moderado	1
	grave	0
	alta por encima de 6 puntos y nunca un 0 en los item	
Grado de sedación / alerta del observador		
	responde rápidamente al oír su nombre en tono normal	5
	respuesta letárgica al oír su nombre en tono normal	4
	Sólo responde al decir su nombre en voz alta o repetidamente	3
	sólo responde al pellizcar el trapecio	2
	no responde al pellizcar el trapecio	1

Grado de satisfacción del paciente:

Si volvería a repetir si hubiera que realizarle la misma técnica Si/NO

Si recomendaría la técnica a otras personas. Si/NO

Criterios de alta a su domicilio.

Neurológicos:	
	Completamente despierto Orientado temporespacilmente Responde a órdens verbales.
Respiratorios:	
	Saturación de O2 > 95 % en condiciones basales o Saturación no inferior al 10 % del valor previo.
Hemodinámicos	
	Presión arterial y frecuencia cardiaca dentro de los valores normales o +/- 20 % valores basales
Movilidad	
	Recuperación de la capacidad de ambular al nivel previo.
Ausencia de síntomas como:	
	Náuseas o vómitos persistentes no tratables con medicación vía oral. Cefalea intensa. Sensación de inestabilidad Dolor intenso.

recoger tas que es dolorosa basal 20 min

	basal	5	10	20	30
tas					
tad					
fr					
sat					
grado sedacion					
aldrete					
eva dolor					
eva confort					

fecha hora

IV. Abreviaturas

Términos	Definición
µg/ml	Microgramos por ml
µV	Microvoltios
ASA	American Society of Anesthesiology. Sociedad Americana de Anestesiología.
AUC	Área bajo la curva de los niveles plasmáticos
BIS	Índice biespectral
BSR	Burst supresión ratio. (Tasa de supresión de onda).
BZP	Benzodiacepina
C	Concentración
c/s	Ciclos por segundo
CAM	Concentración Alveolar Mínima
cc	Centímetros cúbicos
CE50	Concentración que produce el 50% de la máxima respuesta
Cl	Aclaramiento
CO2	Dióxido de Carbono
Concentración Mínima Eficaz	La concentración que nos permite tener un efecto terapéutico
Concentración Mínima tóxica	Concentración a partir de la cual tenemos efecto adversos
Cp 50	Concentración Plasmático 50 % del efecto
Cp 95	Concentración Plasmática 95 % del efecto
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EII	Enfermedad intestinal
EMG	Electromiograma
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FC	Farmacocinética
Fc	Frecuencia Cardiaca
FD	Farmacodinamia
FDA	Food Drug Agency of USA. Agencia de Alimentación y Drogas USA
FiO2	Fracción inspiratoria de oxigeno
FSC	Flujo Sanguíneo Cerebral
GABA	Acido Gamma-Aminobutírico
Hz	Hertz
IMC	Índice de Masa Corporal
Iv.	Intravenosa

JCAHO	Joint Commision on Accreditation of Health Care Organizations
Ke	Constante de eliminación
Ke0	Constante de tiempo
Mcg/kg	Microgramos por kilogramo
Mcg/kg/min	Microgramos por kilogramo por minuto
Mcg/ml	Microgramos/ml
mg/kg/h	Miligramos por kilogramo por hora
Min	Minutos
mmHg	Milímetros de Mercurio
ng/ml	Nano gramos /ml
O2	Oxígeno
OAA/S	Observer´s Assessment Alertness/ Sedation
PC	Concentración plasmática
Período de Latencia	Tiempo hasta alcanzar la concentración mínima eficaz tras su administración
PIC	Presión Intracraneal
ppCO2	Presión parcial de Dióxido de Carbono
Sat O2	Saturación periférica de oxígeno
SNC	Sistema Nervioso Central
Sp	Saturación periférica
T1/2	Tiempo medio de eliminación
TAD	Tensión arterial Diastólica
TAM	Tensión arterial Media
TAS	Tensión arterial Sistólica
TCI	Infusión controlada por ordenador
TCI	Target Controlled Infusion. (Infusión controlada por ordenador)
TIVA	Anestesia total intravenosa
TS	Tasa de supresión de descargas
V2	Compartimiento periférico rápido
V3	Compartimiento periférico lento
VD	Volumen de distribución.
VI	Compartimiento central
Vida Media en el contexto sensible (VMCD)	Tiempo necesario para que la concentración plasmática disminuya hasta el 50% después de suspender la infusión.