



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Factores de riesgo para dolor postoperatorio severo en
anestesia con remifentanilo**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Anestesia, Analgesia y Reanimación

AUTOR

Jacpar Eduardo Díaz Gonzales

LIMA – PERÚ
2013

ÍNDICE

	Pág.
AGRADECIMIENTOS	05
DEDICATORIA	06
RESUMEN	07
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	09
1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	09
1.2.- ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	09
1.3.- MARCO TEÓRICO.....	11
1.4.- HIPÓTESIS.....	18
1.5.- OBJETIVOS.....	18
1.5.1.- OBJETIVO GENERAL.....	18
1.5.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
CAPÍTULO II: MATERIAL Y MÉTODOS	20
2.1.- TIPO DE ESTUDIO.....	20
2.2.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	20
2.3.- UNIVERSO.....	21
2.4.- MUESTRA.....	21
2.5.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
2.6.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
2.7.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	22
2.7.1.- VARIABLE INDEPENDIENTE.....	22

2.7.2.- VARIABLE DEPENDIENTE.....	23
2.7.3.- VARIABLES INTERVINIENTES.....	23
2.8.- RECOLECCIÓN DE DATOS.....	24
2.8.1.- TÉCNICA.....	24
2.8.2.- INSTRUMENTO.....	25
2.9.- PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	25
CAPÍTULO III: RESULTADOS.....	26
3.1.- RESULTADOS.....	26
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN.....	32
4.1.- DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.....	32
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	34
5.1.- CONCLUSIONES.....	34
5.2.- RECOMENDACIONES.....	35
CAPÍTULO VI: BIBLIOGRAFÍA.....	36
6.1.- BIBLIOGRAFÍA.....	36
CAPÍTULO VII: ANEXOS.....	39
7.1.- FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	39

ASESOR

Dr. Freddy Espinoza Mendoza
Médico Anestesiólogo – Departamento de Anestesiología,
Hospital Nacional Daniel A. Carrión

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Departamento de Anestesiología del Hospital Nacional Daniel A. Carrión por brindarme la oportunidad de aprender el arte de la anestesia

DEDICATORIA

El presente trabajo va dedicado a mi familia, por haberme apoyado en los tres años de residencia

RESUMEN

Objetivos: Determinar los factores de riesgo asociados a la mayor percepción de dolor y consumo de analgésicos en el periodo postoperatorio en pacientes que reciben remifentanilo como parte de la anestesia general balanceada para cirugías abdominales, ginecológicas y traumatológicas.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal de casos y controles. Se revisaron 40 fichas anestésicas de pacientes que presentaron dolor postoperatorio severo(casos), con 80 fichas anestésicas de pacientes que no presentaron dolor postoperatorio severo(controles) en el Servicio de Anestesiología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo Enero a Diciembre del 2010.

Resultados: El 68.3% fueron mujeres y el 31.7% fueron varones. La media de la edad de los varones fue de 45.2+/-15.4 años y de las mujeres fue de 44.8+/-19 años, siendo la media global de 44.9+/-17.9 años, con una mínima de 16 y una máxima de 87 años. La cirugía de mayor frecuencia fue la colecistectomía laparoscópica (30.8%).El antecedente medico de mayor frecuencia fue la hipertensión arterial (12.5%). Hubo una mayor frecuencia de dolor severo en pacientes del sexo femenino (62.5%). Hubo una mayor frecuencia de dolor en pacientes operados de colecistectomía laparoscópica (20%) y reducción cruenta y osteosíntesis (20%). Hubo una mayor frecuencia de dolor severo en pacientes con antecedentes patológicos (60%). Hubo una mayor severidad del dolor en quienes se usó fentanilo durante la inducción (90%). Observamos que la edad si estuvo relacionado con la severidad del dolor postoperatorio, fueron los más jóvenes quienes reportaron una mayor severidad del dolor (39 versus 47años)

Conclusiones: La dosificación, así como el tiempo de infusión del remifentanilo no fueron factores de riesgo para la producción de hiperalgesia en pacientes sometidos a cirugía abdominal, ginecológica y traumatológica con anestesia general balanceada con remifentanilo. Encontramos una asociación estadísticamente de hiperalgesia en los pacientes que fueron inducidos con fentanilo ($P<0.05$).

Palabras clave: factores de riesgo, dolor postoperatorio, remifentanilo.

RISK FACTORS FOR SEVERE POSTOPERATIVE PAIN IN ANESTHESIA WITH REMIFENTANIL

**AUTHOR: DIAZ EDUARDO GONZALES JACPAR
ADVISOR: DR. ESPINOZA FREDDY MENDOZA**

ABSTRACT

Objectives: To determine the risk factors associated with increased perception of pain and analgesic consumption in the postoperative period in patients receiving remifentanil⁰po⁸⁷ as part of balanced general anesthesia for abdominal, gynecological and orthopedic surgery.

Material and Methods: An observational, cross-sectional case-control. Anesthetic records were reviewed of 40 patients who had severe postoperative pain (cases), with 80 records of anesthetic patients without severe postoperative pain (controls) in the Department of Anesthesiology at the Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión in the period January to December 2010.

Results: 68.3% were female and 31.7% were male. The mean age of males was 45.2 + / -15.4 years and for women was 44.8 + / -19 years, with the global average of 44.9 + / -17.9 years, with a minimum of 16 and maximum of 87 years. The most common surgery was laparoscopic cholecystectomy (30.8%). The most frequent medical history was hypertension (12.5%). A higher frequency of severe pain in female patients (62.5%) was finding. There was a higher frequency of pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy (20%) and bloody reduction and internal fixation (20%). There was a higher frequency of severe pain in patients with pathological background (60%). There was an increased severity of pain in which fentanyl was used during induction (90%). We note that the age was related to the severity of postoperative pain were younger who reported greater pain severity (39 versus 47 y.o.)

Conclusions: The dosage and time of remifentanil infusion were not risk factors for the production of hyperalgesia in patients undergoing abdominal, gynecological and orthopedic surgery with balanced general anesthesia with remifentanil. We found a statistically hyperalgesia in patients who were induced with fentanyl (P <.05).

Keywords: risk factors, postoperative pain, remifentanil.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El remifentanilo, el más reciente de los opioides utilizados en la práctica clínica, tiene parámetros farmacocinéticos que lo hacen único. Un veloz tiempo de inicio de acción, acompañado con una rápida desaparición de su efecto lo hace un agente ideal para las cirugías en las cuales se requiere una rápida emergencia; inclusive, su metabolismo a través de las esterasas tisulares no específicas, permiten su administración a pacientes con insuficiencia renal o hepática¹.

Los esquemas de dosificación se basan en la infusión continua del medicamento, a dosis variables de acuerdo al tipo de estímulo doloroso y a las condiciones del paciente, pudiendo titularse fácilmente. Sin embargo, como todos los opioides agonistas μ , la aparición de tolerancia e hiperalgesia no es ajena al remifentanilo².

Distintos estudios tanto en modelos humanos como animales han demostrado la aparición de hiperalgesia en el periodo post operatorio, provocando en el ambiente clínico, aumento del consumo de analgésicos opioides en este periodo, trayendo como consecuencia los efectos indeseados de éstos, además de la sensación de desagrado para el paciente. Adicionalmente a la dosis y tiempo de duración de la infusión de remifentanilo, no se han estudiado otros factores que influyan en la respuesta hiperalgésica y en el aumento de consumo de analgésico en el periodo post operatorio.

1.2.- ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Desde hace más de un siglo, los reportes clínicos han listado a la hiperestesia o una sensibilidad aumentada al dolor como uno de los síntomas asociados con la abstinencia a los opioides. En un ensayo fechado en 1880,

Rossbach escribió: "... así, la dependencia de opioides finalmente se vuelve una enfermedad por sí misma, los efectos opuestos como intranquilidad, disturbios del sueño, hiperestesia, neuralgia e irritabilidad se manifiestan."³

Seis décadas después, Himmelsbach hace una extensa descripción del síndrome de abstinencia y establece que: "el dolor referido a los huesos, articulaciones, y músculos probablemente sea el síntoma más común en la abstinencia"⁴

Actualmente, los síntomas dolorosos son parte de los criterios clínicos utilizados para el diagnóstico de abstinencia a los opioides.

Durante la última década, varios investigadores se han interesado en la exploración de la hiperalgesia inducida por opioides como consecuencia de la abstinencia o terapia de mantenimiento con opioides. Múltiples estudios realizados en animales en la década de los 1970s sugirieron que la administración de opioides puede incrementar de forma paradójica la sensibilidad al dolor, pudiendo agravar el dolor pre existente.

En fechas más próximas, se ha observado una mayor sensibilidad a la respuesta dolorosa presora en adictos a opioides que reciben metadona frente a los controles saludables, mientras que otros estímulos (eléctricos, presión mecánica) se encontraron mínimamente o no alterados.

Dos estudios controlados reportaron dolor post operatorio agravado a pesar de consumo post operatorio aumentado de opioides en los pacientes que recibieron una dosis de opioide sistémica alta en vez una baja durante la cirugía^{2,5}.

Se ha relacionado las altas dosis de remifentanilo en la aparición del fenómeno de hiperalgesia. Un estudio realizado por Cortinez y

colaboradores⁶, utilizó una población similar a la de Guinard², no detectando aumento del dolor o consumo exagerado de opioides, a pesar de utilizar un grupo con alta dosis de remifentanilo versus un grupo con baja dosis. Al analizar estos trabajos, la dosis utilizada por Guignard en el grupo de alta dosis fue casi 3.4 veces mayor que en el de Cortinez.

Los estudios experimentales también han observado el agravamiento de hiperalgesia mecánica pre existente luego de 30 a 90 min de infusión con remifentanilo. El agravamiento se reflejó en un aumento de 1.4 a 2.2 veces del área hiperalgésica comparado con las medidas antes de la infusión^{7,8,9,10}.

1.3.- MARCO TEÓRICO

El remifentanilo es uno de los más recientes opioides utilizados en la práctica de la anestesiología. También es el más original. Es un agonista opioide μ el cual retiene todas las características farmacológicas de esta clase de medicamentos (analgesia, depresión respiratoria, rigidez muscular, náusea y vómitos, prurito, etc.) pero con un perfil farmacocinético único, debido a su rápido metabolismo por esterasas no específicas tisulares. Su potencia es de la misma magnitud que del fentanilo, y alrededor de 20 veces más potente que el alfentanilo. El tiempo de inicio de acción es similar al del alfentanilo, el cual refleja tiempos de equilibrio similares entre concentraciones sangre – sitio efecto, pero la duración de efecto es mucho más corta, y su tiempo de vida media sensible al contexto promedia los 3 minutos luego de una infusión de 3 horas¹¹.

De acuerdo a Servin y Billard¹¹, la actual demanda del uso de remifentanilo en la práctica clínica de la anestesia se ve incrementada por las siguientes razones:

- Sistemas de administración de medicamentos sofisticados, tales como la Infusión Controlada por Blanco (TCI; *Targed-controlled infusion*), los cuales permiten la titulación precisa y segura en pacientes con márgenes terapéuticos muy estrechos.

- Algunas nuevas aplicaciones clínicas están actualmente en desarrollo, tales como el uso de remifentanilo como el único agente para sedación durante procedimientos dolorosos en pacientes que ventilan espontáneamente, o como el componente analgésico en la sedación de cuidados intensivos.
- Simultáneamente, el remifentanilo ha permitido una importante investigación científica, tanto experimental como clínica, en el estudio de las interacciones entre los sistemas opioides y glutamatérgicos, conduciendo a un mejor entendimiento de la hiperalgesia post operatoria y la tolerancia aguda a la acción analgésica de los opioides.

Propiedades Farmacológicas Básicas

El remifentanilo es un agonista μ de la serie de 4-anilidopiperidina, relacionado químicamente al fentanilo, alfentanilo y sufentanilo, con un peso molecular de 413, coeficiente de partición octanol/agua de 17.9 y pH 7.4. No tiene centro quiral, por lo que existe en forma simple. La introducción de un grupo metil éster en la cadena lateral N-acil del anillo piperidina confiere a la molécula una mayor susceptibilidad al metabolismo hidrofílico por esterasas no específicas, lo cual conduce a su rápida eliminación. Remifentanilo no es susceptible al metabolismo por butirilcolinesterasas, por lo que en la deficiencia de colinesterasas o drogas anticolinérgicas no modifican su depuración¹². Su presentación es en polvo liofilizado, conteniendo la base libre y glicina como vehículo a la solución buffer (pH 3; pK_a 7.07) debiendo reconstituirse en agua o dextrosa al 5% para su inyección.

Farmacocinética

El remifentanilo fue diseñado para cubrir la necesidad de un opioide de rápida acción y corta duración, reteniendo las características farmacodinámicas deseables del fentanilo y sus similares.

El perfil del remifentanilo se explica mejor a través de una función triexponencial, con una alta depuración (alrededor de 3L/min) y un pequeño volumen de distribución en estado de reposo (alrededor de 25 L/min). La depuración del remifentanilo es independiente de la función hepática. De forma similar, la farmacocinética del remifentanilo no se afecta por la función renal¹³.

Sin considerar la alta depuración, otra característica importante de la farmacocinética del remifentanilo es su casi independencia del peso corporal, con solo el peso magro como covariado morfológico del modelo. Como consecuencia, la farmacocinética del remifentanilo no se diferencia de forma grosera en los sujetos obesos versus los delgados, y en la dosificación práctica del remifentanilo, los regímenes de dosificación deberían estar basados en el peso corporal magro, y no en el peso corporal total¹⁴.

El remifentanilo cruza la placenta pero desaparece rápidamente de la sangre del neonato debido a su alta depuración metabólica, y por ello sin consecuencias clínicas en el niño. La farmacocinética del remifentanilo es muy similar en niño y en adultos. En los ancianos, la depuración de remifentanilo se reduce. Esta observación, asociada a la susceptibilidad de los ancianos a los opioides, debería conducir a la disminución marcada de las dosis recomendadas en esta población.

El tiempo de vida media de equilibrio del remifentanilo entre el plasma y el compartimiento efecto ($t_{1/2} K_{eo}$) ha sido modelado utilizando registros continuos de EEG y es breve (1.0 – 1.5 min). El $t_{1/2} K_{eo}$ no es un parámetro clínicamente relevante de forma directa, debiéndose considerar el tiempo hasta el efecto pico. Este tiempo también es corto para el remifentanilo (alrededor de 1.5 min en adultos jóvenes, incrementándose de forma marcada con la edad. Así, el remifentanilo tiene un corto tiempo de instalación luego de unas dosis bolo, similar al alfentanilo, y mucho más corto que el fentanilo o sufentanilo¹⁵.

El tiempo para que la concentración caiga en un 50% en el sitio efecto luego de la infusión de remifentanilo (tiempo de vida media sensible al contexto) hallado por modelos farmacocinéticos, promedia los 3 minutos, independientemente de la duración, a diferencia de los demás agonistas μ . En un estudio, el tiempo de vida media sensible al contexto para el remifentanilo fue de 3.2 ± 0.9 min comparado a 47.3 ± 12 min para el alfentanilo, siguiente a una infusión de 3 horas.

El metabolismo del remifentanilo es realizado principalmente por esterasas no específicas hacia un metabolito ácido GI-90291 y en un menor grado por *N*-dealquilación a un segundo metabolito GI-94219. GI-90291 es analgésico, pero escasa potencia (cerca del 0.1% del remifentanilo) no es útil en la práctica clínica. Estos metabolitos son excretados por la orina. Aún en pacientes renales, donde ocurre la acumulación del fármaco, las concentraciones obtenidas luego de algunas horas de infusión son insuficientes para producir un efecto clínico¹⁶.

Farmacodinámica

El remifentanilo es un analgésico μ agonista puro cuyos efectos son antagonizados por la naloxona. El efecto analgésico es mediado a través del acoplamiento de una proteína ligadora de nucleótido guanina (proteína G) cuya activación desencadena la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios de forma presináptica, y la inhibición de la monofosfatasa de adenosina cíclica, supresión de los canales de calcio sensibles al voltaje, e hiperpolarización de la membrana postsináptica a través del aumento de la conductancia al potasio, de forma post sináptica.

Efectos respiratorios

El remifentanilo induce una depresión significativa, la cual es revertida por naloxona de acuerdo a la dosis administrada. Como es de esperarse por su farmacocinética, esta depresión desaparece rápidamente al final de la

administración. Luego de la administración a voluntarios saludables de un bolo de remifentanilo de 0.5 µg/Kg, hay una disminución en la pendiente y un cambio hacia la derecha de la curva a la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono la cual alcanza su nadir aproximadamente 2.5 min luego de la inyección, y se recupera completamente dentro de 15 min luego de la inyección.

Efectos cardiovasculares

El remifentanilo induce una disminución dosis dependiente en la frecuencia cardiaca, presión arterial y gasto cardiaco consistente con el agonismo opioide µ. Así como el fentanilo, el remifentanilo ejerce una acción central vagotónica, conduciendo a bradicardia e hipotensión, y se asocia con un incremento marcado en la actividad nerviosa simpática mediada por reflejo barorefleja. Estos reflejos tienen una instalación rápida y una corta duración, pero puede estar marcado si la potencia del remifentanilo es subestimada, específicamente en pacientes ancianos o en pacientes tratados con bloqueadores β-adrenérgicos. En estos pacientes, la titulación del efecto y una lenta administración son deseables. Cuando se utiliza apropiadamente, el remifentanilo logra una estabilidad hemodinámica similar a la del sufentanilo, con un alisamiento más efectivo al incremento de la presión arterial a la intubación aún en los pacientes hemodinámicamente comprometidos. En fibras auriculares humanas aisladas, el remifentanilo no tiene efectos inotrópicos negativos. Los efectos hemodinámicos del remifentanilo no se encuentran relacionados a la liberación de histamina¹⁷.

Sistema Nervioso Central

De forma similar a otros opioides, el remifentanilo reduce el flujo sanguíneo cerebral en perros. Este efecto, el cual es independiente del control de la presión arterial, el predominante en el cerebro anterior y modesto en regiones más bajas. Un estudio con tomografía de emisión de positrones en voluntarios humanos refinó adicionalmente estos hallazgos topográficos. El remifentanilo induce cambios dependientes de la dosis en el flujo sanguíneo

cerebral involucrado en el procesamiento del dolor. A la velocidad de infusión más alta utilizada en estos estudios (0.15 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$), el flujo sanguíneo cerebral también se modificó en estructuras conocidas por participar en la modulación de la vigilancia y el alerta. Bajo anestesia con remifentanilo y óxido nítrico, el flujo sanguíneo cerebral global se reduce. Como consecuencia, la presión intracraneal está reducida y la autorregulación preservada.

Las determinaciones no invasivas de la capacidad cerebral en voluntarios despiertos no mostraron influencia de las velocidades bajas (0.1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) de remifentanilo en este parámetro. El remifentanilo en conejos no influencia la formación o reabsorción de líquido cefalorraquídeo, y bajo anestesia con remifentanilo/óxido nítrico, la reactividad cerebrovascular permanece intacta.

El remifentanilo tiene una poderosa acción opioide en médula espinal. No obstante, a dosis supramáximas de remifentanilo intratecal suficientes para inhibir la respuesta inicial nociceptiva aún permite la liberación suficiente de glutamato para permitir la facilitación espinal.

También induce la rigidez muscular con una incidencia similar a la observada con dosis equipotentes de alfentanilo. Esto probablemente se relacione al muy rápido tiempo de instalación del efecto del medicamento.

En altas concentraciones, el remifentanilo induce cambios en el EEG similares a la de otros opioides μ , transformando las señales desincronizadas de alta frecuencia y bajo voltaje a señales sincronizadas de baja frecuencia y alto voltaje. Esta característica ha sido muy útil para entender la farmacología de todos los opioides, debido a que los parámetros numéricos derivados en crudo del EEG, tales como límite espectral, frecuencia media de poder, correlación canónica semi-linear o índice biespectral deberían ser calculados como una medida continua, cuantitativa del efecto del EEG.

Todos los opioides sinergizan de forma similar con los agentes volátiles y con los hipnóticos endovenosos, el remifentanilo no es una excepción. La concentración hipnótica mínima para controlar el estímulo nocivo se encuentra marcadamente reducida (50 – 60%) cuando una baja concentración de opioide es adicionada. Ya que el remifentanilo tiene un tiempo de eliminación más corto que los hipnóticos, en especial en infusiones prolongadas, la combinación que permite una rápida recuperación es la de proporcionar alta dosis de remifentanilo con baja dosis de hipnótico. Sin embargo, al incrementar la dosis de opioide (remifentanilo) se llegará pronto a un efecto techo, en el cual el incremento del remifentanilo no conducirá a reducción de los requerimientos de hipnóticos.

Sin embargo, Los opioides también incrementan los efectos adversos de los hipnóticos: el remifentanilo es sinérgico con propofol para ocasionar depresión respiratoria, y moderadamente aditivo en el estado cardiovascular¹⁸.

Remifentanilo y Tolerancia Aguda

Los opioides, administrados a animales de experimentación, pueden inducir de forma muy rápida tolerancia aguda a sus efectos. El remifentanilo, administrado por 4 horas a voluntarios, indujo un efecto analgésico el cual comenzó a disminuir luego de 60 a 90 minutos a pesar de una infusión constante. Luego de tres horas de administración, el efecto fue solo un cuarto del efecto pico. Este resultado fue confirmado en el ambiente clínico, cuando Guignard y colaboradores² demostraron un incremento en los requerimientos de morfina asociados con puntuaciones mayores de dolor luego de altas dosis intraoperatorias de remifentanilo. Tales efectos también han sido observados con fentanilo y alfentanilo. No obstante, esta tolerancia aguda al remifentanilo no siempre ha sido demostrada en el ambiente clínico. Schraagz y colaboradores¹⁹ administraron remifentanilo como TCI para el manejo del dolor postoperatorio y no pudo demostrar un aumento en

las concentraciones efectivas de remifentanilo en el tiempo. Esto no obstante puede ser compatible con la tolerancia asociada a la reducción en el nivel del estímulo doloroso en las primeras horas del dolor postoperatorio. Cortinez y colaboradores han diseñado un estudio muy similar al de Guignard, utilizando sevoflurano en vez de desflurano. La principal diferencia fue la administración de óxido nitroso, el cual es un antagonista de los receptores de glutamato NMDA.

Ciertamente, la tolerancia aguda a los efectos de los opioides parece por lo menos en parte, mediada por vías glutamatérgicas en el sistema nervioso central. Varios estudios se han esforzado en demostrar una mejoría en el dolor post operatorio con dosis infra analgésicas de ketamina, un antagonista NMDA. Estos estudios conducen a resultados contradictorios los cuales pueden ser atribuidos a dificultades en la definición de la dosis apropiada de ketamina y a la amplia variabilidad entre individuos. Así, el remifentanilo, como otros potentes opioides, induce tolerancia aguda, la cual debido a su rápida desaparición de su efecto analgésico, puede conducir a un difícil control del dolor post operatorio luego de dosis altas. La coadministración de un antagonista NMDA puede ser de ayuda.

1.4.- HIPÓTESIS

La dosificación, así como el tiempo de infusión del remifentanilo son los factores de riesgo principales para la producción de hiperalgesia en pacientes sometidos a cirugía abdominal, ginecológica y traumatológica con anestesia general balanceada con sevoflurano.

1.5.- OBJETIVOS

1.5.1.- OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo asociados a la mayor percepción de dolor y consumo de analgésicos en el periodo postoperatorio en pacientes que

reciben remifentanilo como parte de la anestesia general balanceada para cirugías abdominales, ginecológicas y traumatológicas.

1.5.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los factores de riesgo demográficos asociados a la mayor percepción de dolor y consumo de analgésicos en el periodo postoperatorio en pacientes que reciben remifentanilo como parte de la anestesia general balanceada para cirugías abdominales, ginecológicas y traumatológicas.
2. Determinar si las dosis altas de remifentanilo intraoperatorias se encuentran asociadas a la mayor percepción de dolor y consumo de analgésicos en el periodo postoperatorio en pacientes que reciben remifentanilo como parte de la anestesia general balanceada para cirugías abdominales, ginecológicas y traumatológicas.

CAPÍTULO II

MATERIAL Y MÉTODOS

2.1.- TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional de casos y controles, debido a la baja incidencia de casos reportados de aumento de la sensación dolorosa en pacientes postoperatorios en pacientes que reciben remifentanilo en el Centro Quirúrgico del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión – Callao – Perú. El periodo de estudio abarcó desde Enero a Diciembre de 2010.

2.2.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

En este estudio retrospectivo, se identificaron a los pacientes sometidos a cirugías abdominales, ginecológicas y traumatológicas quienes hayan recibido remifentanilo como parte de la anestesia general balanceada con sevoflurano durante el último año. Para ello, se utilizó el Registro de Anestesia, así como los Libros de registro de la Unidad de Recuperación Post Anestésica del Centro Quirúrgico del Hospital.

Luego se investigaron las historias clínicas para identificar a los pacientes que refirieron dolor severo en el periodo post operatorio. Se seleccionaron a los casos relevantes que cumplan los criterios de inclusión. Se descartaron las historias que presenten algún criterio de exclusión.

Una vez se tengan los casos, se asignaron los controles, quienes fueron pacientes que también han recibido remifentanilo como parte de la anestesia general balanceada con sevoflurano para cirugías abdominales, ginecológicas y traumatológicas, ajustando las variables demográficas y antropométricas.

2.3.- UNIVERSO

El universo del estudio lo conformaron los pacientes sometidos a anestesia general en sala de operaciones electivas del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo Enero – Diciembre 2010.

2.4.- MUESTRA

La muestra fue no probabilística, ya que se debió buscar los pacientes casos para ingresarlos al estudio. La población de estudio constó de los pacientes sometidos a cirugía abdominal, ginecológica y traumatológica sometidos a anestesia general balanceada con remifentanilo y sevoflurano, identificados con aumento de la sensación dolorosa severa en el periodo postoperatorio. Se identificaron como Casos:

Pacientes que refirieron en el periodo postoperatorio dolor postoperatorio severo, a pesar de contar con la medicación analgésica estándar en el intraoperatorio.

Los controles fueron seleccionados de forma probabilística, a través del azar simple, teniendo consideración en el apareamiento de los casos.

2.5.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que contaron con registro completo de evaluación post anestésica identificados por medio de una puntuación de dolor post operatorio a través de la escala análoga.
- Pacientes ASA I, II y III.

2.6.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no se hayan podido comunicar verbalmente (pacientes intubados, con traqueostomía, inconscientes) en el periodo postoperatorio.
- Pacientes que no hayan recibido analgesia intraoperatoria adecuada para su condición con opioides y/o AINEs

2.7.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTES

Se consideran las siguientes variables independientes en el presente protocolo:

Dosis total de remifentanilo

Tiempo de infusión de remifentanilo

Analgésicos asociados en el transoperatorio

Edad

Índice de Masa Corporal

Tipo de Cirugía

Inducción anestésica con opioide de duración corta o intermedia

DEPENDIENTE

Se considera: El aumento de la sensación dolorosa (hiperalgesia) en el periodo post operatorio, bajo el término de *dolor postoperatorio severo*.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	INDICADORES DE MEDICIÓN
Dosis total de remifentanilo	Cantidad expresada en miligramos (mg) de remifentanilo administrada en el periodo transoperatorio mediante infusión continua	mg de remifentanilo administrados	Cuantitativa continua	mg administrados
Tiempo de infusión de remifentanilo	Tiempo de infusión de remifentanilo para el mantenimiento durante la cirugía	Minutos de infusión de remifentanilo	Cuantitativa continua	Minutos de infusión
Dosis de analgésicos opioides intraoperatorio	Administración de tramadol, morfina, codeína, o meperidina como parte de la anestesia general balanceada con el objetivo de disminuir el dolor en el periodo	mg de tramadol, morfina, codeína o meperidina administrados durante el intraoperatorio	Cuantitativa continua	mg administrados

	postoperatorio			
Dosis de analgésicos no opioides intraoperatorios	Administración de AINES, metamizol o paracetamol como parte de la anestesia general balanceada con el objetivo de disminuir el dolor en el periodo postoperatorio	mg de AINES, metamizol o paracetamol administrados durante el intraoperatorio	Cuantitativa continua	mg administrados de cada uno de los analgésicos utilizados
Edad	Tiempo de vida del sujeto de estudio desde su nacimiento en años	Años de vida	Cuantitativa continua	Años de edad
Índice de Masa Corporal	Relación entre el peso (kg) del sujeto de investigación y el cuadrado de su talla (metros)	IMC	Cuantitativa continua	IMC
Tipo de Cirugía	Clase de intervención quirúrgica a realizarse, según topografía	Cirugía abdominal: colecistectomía laparoscópica, hernioplastia, colostomía Cirugía ginecológica: histerectomía, colpórrafia Cirugía traumatológica: reducción cruenta y osteosíntesis de fracturas en extremidades, artroplastias de caderas	Cualitativa nominal	Cirugía abdominal, cirugía ginecológica, cirugía traumatológica
Inducción anestésica con opioides de duración corta o intermedia	Inducción anestésica incluye opioides en dosis habituales, seguido de administración de remifentanilo por infusión	Administración de fentanilo, morfina en inducción	Cualitativa	Ausente/presente
Dolor postoperatorio severo	Dolor en la puntuación 7 -10 de la escala análoga para el dolor	Existencia de puntuaciones 7 – 10 en la escala análoga para el dolor	Cualitativa nominal	Ausente/presente

2.8.- RECOLECCIÓN DE DATOS

2.8.1.- TÉCNICA

Las historias de los pacientes asignados serán ubicadas a través de una búsqueda preliminar manual en el Libro de Registro Anestésico del Departamento de Anestesiología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión – Callao – Perú, bajo el criterio de Cirugía abdominal, Cirugía Ginecológica y Cirugía Traumatológica; los pacientes deben haber recibido anestesia general balanceada con sevoflurano.

Ya seleccionados, se buscarán las historias en el Archivo del Hospital, revisándolas para hallar la utilización de remifentanilo durante el acto anestésico. Aquellos pacientes que durante su cirugía se les administró remifentanilo serán seleccionados, obteniéndose sus datos, que serán colocados en una Hoja de Recolección de Datos (ver anexo).

Teniendo los datos, se hallarán los pacientes que tuvieron un postoperatorio más doloroso, a través de los reportes post operatorios de recuperación y del servicio de procedencia, hasta 12 horas posteriores de la cirugía. Se tomará en cuenta, la escala analógica verbal para el dolor, y el consumo de analgésicos (tanto opioides como AINEs) en el mismo periodo de tiempo). Una vez separados los pacientes con esta característica, se buscarán los controles, que serán los pacientes sometidos a anestesia general con infusión de remifentanilo que hayan tenido un postoperatorio sin o con escaso dolor postoperatorio en una relación 1:2 (casos: controles).

Se procederá a realizar el análisis estadístico con confrontando cada una de las variables seleccionadas, con pruebas estadísticas que determinen o rechacen su asociación con la presencia de dolor postoperatorio severo.

2.8.2.- INSTRUMENTO

Toda la información obtenida en base a las variables planteadas fue recopilada en una Ficha de Recolección de Datos de elaboración propia [ver anexo].

2.9.- PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos durante la investigación, por medio de la ficha de recolección de datos, se ordenaron y procesaron en una computadora personal, valiéndonos de los programas Microsoft Excel v.2007, SPSS v.18.0 y Epidat v.3.1. Se estudiaron las variables obtenidas en la consolidación y se procesaron estadísticamente. Se observaron y analizaron los resultados y la posible aparición de relaciones entre ellos utilizando el método Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas y el test de Student para variables cuantitativas [$P < 0.05$].

CAPITULO III RESULTADOS

El 68.3% fueron mujeres y el 31.7% fueron varones. La media de la edad de los varones fue de 45.2+/-15.4 años y de las mujeres fue de 44.8+/-19 años, siendo la media global de 44.9+/-17.9 años, con una mínima de 16 y una máxima de 87 años.

TABLA N°01 MEDIAS DE LA EDAD SEGÚN SEXO						
SEXO	MEDIA	N	DESV. TÍP.	MÍNIMO	MÁXIMO	% DEL TOTAL
MASCULINO	45.29	38	15.483	16	87	31.7%
FEMENINO	44.82	82	19.094	16	87	68.3%
TOTAL	44.97	120	17.965	16	87	100.0%

Fuente: ficha de recolección de datos

GRAFICO N°01
MEDIAS DE LA EDAD SEGÚN SEXO

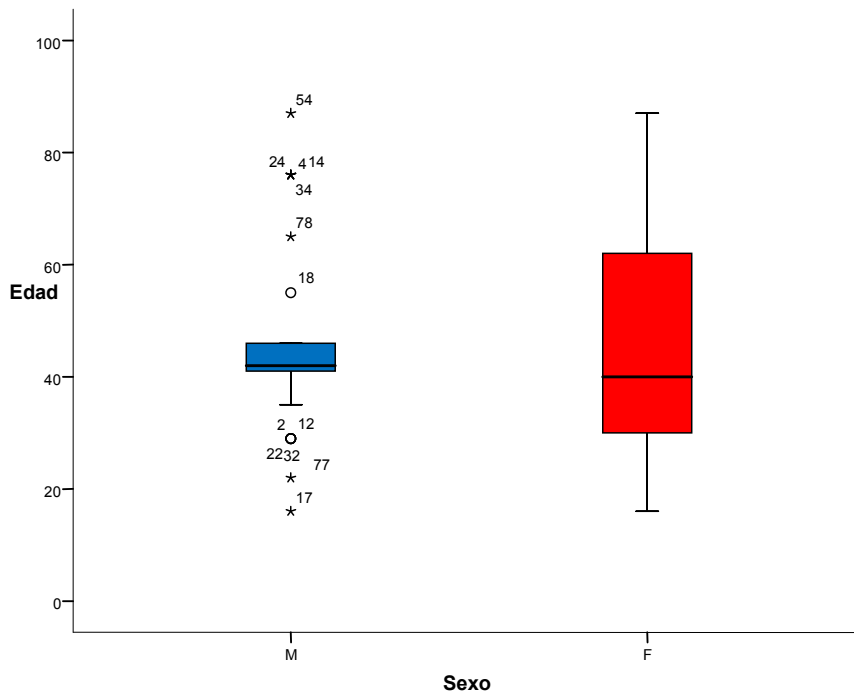


TABLA N°02			
ANALISIS DE LAS FRECUENCIAS DE LA CIRUGIA, ANTECEDENTES Y SEVERIDAD DEL DOLOR			
		N	%
CIRUGIA	COLECISTECTOMIA CONVENCIONAL	6	5.0%
	COLELAP	37	30.8%
	REDUCCION CRUENTA + OSTEOSISTESIS	19	15.8%
	MASTECTOMÍA TOTAL	5	4.2%
	LAPAROTOMÍA EXPLORATORIA MAS BIOPSIA	5	4.2%
	LAMINECTOMIA	6	5.0%
	OMENTECTOMIA	6	5.0%
	HISTERECTOMÍA ABDOMINAL	6	5.0%
	ARTROPLASTIA PARCIAL DE CADERA	6	5.0%
	HERNIOPLASTIA	4	3.3%
	MIOMECTOMIA	4	3.3%
	QUISTECTOMIA LAPAROSCOPICA	4	3.3%
	COLOSTOMIA	4	3.3%
	TORACOTOMÍA	4	3.3%
	HEMICOLECTOMÍA	4	3.3%
ANTECEDENTES	HTA	15	12.5%
	CIRUGIAS PREVIAS	6	5.0%
	TBC PULMONAR	5	4.2%
	ABUSO DE DROGAS	4	3.3%
	OTRAS	34	28.3%
	NINGUNO	56	46.7%
SEVERIDAD DEL DOLOR POST OPERATORIO	SEVERO	40	33.3%
	NO SEVERO	80	66.7%
TOTAL		120	100.0%

Fuente: ficha de recolección de datos

La cirugía de mayor frecuencia fue la colecistectomía laparoscópica (30.8%). El antecedente médico de mayor frecuencia fue la hipertensión arterial (12.5%). El 33.3% presentaron dolor severo (casos) y el 66.7% no presentó dolor severo (controles)

TABLA N°03								
ASOCIACION DE SEVERIDAD DEL DOLOR SEGÚN SEXO								
		SEVERIDAD DEL DOLOR				OR	IC	P
		SEVERO		NO SEVERO				
		N	%	N	%			
SEXO	MASCULINO	15	37.5%	23	28.8%	1.4	0.6-3.3	P>0.05
	FEMENINO	25	62.5%	57	71.3%			

Fuente: ficha de recolección de datos

Encontramos una mayor frecuencia de dolor severo en pacientes del sexo femenino (62.5%).

TABLA N°04					
ASOCIACION DE SEVERIDAD DEL DOLOR SEGÚN CIRUGÍA					
		SEVERIDAD DEL DOLOR			
		SEVERO		NO SEVERO	
		N	%	N	%
CIRUGÍA	COLECISTECTOMIA CONVENCIONAL	0	.0%	6	7.5%
	COLELAP	8	20.0%	29	36.3%
	RC + OS	8	20.0%	11	13.8%
	MASTECTOMÍA TOTAL	0	.0%	5	6.3%
	LAPAROTOMÍA EXPLORATORIA MAS BIOPSIA	0	.0%	5	6.3%
	LAMINECTOMIA	0	.0%	6	7.5%
	OMENTECTOMIA	0	.0%	6	7.5%
	HISTERECTOMÍA ABDOMINAL	0	.0%	6	7.5%
	ARTROPLASTIA PARCIAL DE CADERA	0	.0%	6	7.5%
	HERNIOPLASTIA	4	10.0%	0	.0%
	MIOMECTOMIA	4	10.0%	0	.0%
	QUISTECTOMIA LAPAROSCOPICA	4	10.0%	0	.0%
	COLOSTOMIA	4	10.0%	0	.0%
	TORACOTOMÍA	4	10.0%	0	.0%
HEMICOLECTOMÍA	4	10.0%	0	.0%	

Fuente: ficha de recolección de datos

Encontramos una mayor frecuencia de dolor en pacientes operados de colecistectomía laparoscópica (20%) y reducción cruenta y osteosíntesis (20%).

TABLA N°05					
ASOCIACION DE SEVERIDAD DEL DOLOR SEGÚN ANTECEDENTES					
		SEVERIDAD DEL DOLOR			
		SEVERO		NO SEVERO	
		N	%	N	%
ANTECEDENTES	HTA	4	10.0%	11	13.8%
	CIRUGIAS PREVIAS	0	.0%	6	7.5%
	TBC PULMONAR	0	.0%	5	6.3%
	ABUSO DE DROGAS	4	10.0%	0	.0%
	OTRAS	16	40.0%	18	22.5%
	NINGUNO	16	40.0%	40	50.0%

Fuente: ficha de recolección de datos

Encontramos una mayor frecuencia de dolor severo en pacientes con antecedentes patológicos (60%)

TABLA N°06								
ASOCIACION DE SEVERIDAD DEL DOLOR SEGÚN OPIOIDE UTILIZADO EN LA INDUCCION								
		SEVERIDAD DEL DOLOR				OR	IC	P
		SEVERO		NO SEVERO				
		N	%	N	%			
OPIOIDE UTILIZADO	FENTANILO	36	90.0%	17	21.3%	33	10-106	P<0.05
	REMIFENTANILO	4	10.0%	63	78.8%			

Fuente: ficha de recolección de datos

Encontramos mayor severidad del dolor en quienes se usó fentanilo durante la inducción (90%), lo cual resultó ser estadísticamente significativo.

TABLA N°07								
ASOCIACION DE SEVERIDAD DEL DOLOR SEGÚN ANALGESIA COMPLEMENTARIA								
		SEVERIDAD DEL DOLOR				OR	IC	P
		SEVERO		NO SEVERO				
		N	%	N	%			
ANALGESIA COMPLEMENTARIA	SI	32	80.0%	6	7.5%	49	15-143	P<0.05
	NO	8	20.0%	74	92.5%			

Fuente: ficha de recolección de datos

Encontramos que en los pacientes que presentaron dolor severo el 80% requirió de analgesia complementaria, lo cual es estadísticamente significativo ($P<0.05$).

TABLAN°08				
MEDIAS DE LA EDAD, TIEMPO DE ANESTESIA Y DOSIS DE REMIFENTANILO SEGÚN LA SEVERIDAD DEL DOLOR POST OPERATORIO				
SEVERIDAD DEL DOLOR POST OPERATORIO		EDAD	TIEMPO DE ANESTESIA (MINUTOS)	DOSIS DEL OPIOIDE DE MANTENIMIENTO
SEVERO	MEDIA	39.90	162.00	1431.5000
	N	40	40	40
	DESV. TÍP.	16.200	61.819	929.25713
	MÍNIMO	16	110	682.00
	MÁXIMO	76	325	3975.00
	% DEL TOTAL DE N	33.3%	33.3%	33.3%
NO SEVERO	MEDIA	47.50	152.13	1676.8500
	N	80	80	80
	DESV. TÍP.	18.360	68.459	723.70761
	MÍNIMO	22	60	670.00
	MÁXIMO	87	290	3120.00
	% DEL TOTAL DE N	66.7%	66.7%	66.7%
TOTAL	MEDIA	44.97	155.42	1595.0667
	N	120	120	120
	DESV. TÍP.	17.965	66.223	802.61621
	MÍNIMO	16	60	670.00
	MÁXIMO	87	325	3975.00
	% DEL TOTAL DE N	100.0%	100.0%	100.0%
P		*P<0.05	P>0.05	P>0.05

Fuente: ficha de recolección de datos

Encontramos que los pacientes que tuvieron dolor severo, tuvieron un mayor tiempo de anestesia (162+/-61.8 min versus 152.1+/-68.4 min), y menor dosis de remifentanilo (1431+/-929ug versus 1676+/-723ug), sin ser estadísticamente significativo (P>0.05). Observamos que la edad si estuvo relacionado con la severidad del dolor postoperatorio, fueron los más jóvenes quienes reportaron una mayor severidad del dolor (39 versus 47 años).

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

Tras el análisis de los datos, se halló que los hombres tuvieron más probabilidad de padecer dolor post operatorio agudo severo luego de la anestesia con remifentanilo que las mujeres (37.5% versus 28.8%). Sin embargo este hallazgo no es significativo (IC 0.6 – 3.3, $P>0.05$). No se ha encontrado investigaciones que relacionen el género con el dolor postoperatorio en este grupo de pacientes.

La edad también se relacionó con la aparición de dolor postoperatorio agudo. La media de los pacientes con dolor severo fue de 39.9 años, mientras los que no tuvieron dolor severo fue de 47.5 años ($P<0.05$).

Los pacientes que tuvieron dolor severo, tuvieron un mayor tiempo de anestesia (162+/-61.8 min versus 152.1+/-68.4 min), y menor dosis de remifentanilo (1431+/-929ug versus 1676+/-723ug), sin significancia estadística ($P>0.05$). Cabe recordar que a pesar de tener menos dosis de remifentanilo, a muchos de ellos se les administró una dosis inicial de fentanilo al momento de la inducción. Al incluir este dato en el análisis, hallamos una significancia estadísticamente de dolor postoperatorio asociado a la inducción con fentanilo, dato que se asemeja a lo realizado por varios investigadores quienes se han interesado en la exploración de la hiperalgesia inducida por opioides como consecuencia de la abstinencia o terapia de mantenimiento con opioides. Múltiples estudios realizados en animales en la década de los 1970s sugirieron que la administración de opioides puede incrementar de forma paradójica la sensibilidad al dolor, pudiendo agravar el dolor pre existente. En fechas más próximas, se ha observado una mayor sensibilidad a la respuesta dolorosa presora en adictos a opioides que reciben metadona frente a los controles saludables, mientras que otros estímulos (eléctricos, presión mecánica) se encontraron mínimamente o no alterados. Un estudio comparando el impacto del fentanilo previo a la administración del remifentanilo sobre el dolor post operatorio y el consumo de analgésicos fue realizado por Lenz²⁰. Sus

hallazgos demostraron que a dosis de 1.5 ug/Kg, el fentanilo no tiene impacto en el dolor postoperatorio agudo ni en el consumo de analgésicos post operatorios. Sin embargo, como se ha hecho notar en las fichas recolectadas, la dosis de fentanilo empleado en los pacientes del presente estudio cuando fue utilizada, correspondió a la dosis estándar de inducción anestésica (3 – 5 ug/Kg). La consideración de esta variable abre las puertas a la realización de una nueva investigación comprando el impacto de diferentes dosis de fentanilo previo al mantenimiento con remifentanilo sobre el dolor post operatorio.

En varios estudios, se ha reportado que los pacientes con hiperalgesia recibieron mayores dosis de remifentanilo. A pesar de ello, nuestro estudio se relaciona con el estudio realizado por Cortinez y colaboradores⁶, quienes utilizaron una población similar a la de Guignard², no detectando aumento del dolor o consumo exagerado de opioides, a pesar de utilizar un grupo con alta dosis de remifentanilo versus un grupo con baja dosis. Al analizar estos trabajos, la dosis utilizada por Guignard² en el grupo de alta dosis fue casi 3.4 veces mayor que en el de Cortinez⁶, lo que no se aprecia en este estudio.

Otro hallazgo fue que los pacientes con hiperalgesia tuvieron un mayor tiempo anestésico, esto, sin significancia estadística, por lo que no coincidimos con los estudios experimentales en donde también han observado el agravamiento de hiperalgesia mecánica pre existente luego de 30 a 90 min de infusión con remifentanilo. El agravamiento se reflejó en un aumento de 1.4 a 2.2 veces del área hiperalgésica comparado con las medidas antes de la infusión^{7,8}.

Finalmente, y como es de esperarse, la aparición de dolor post operatorio agudo se relaciona directamente con la administración de analgesia complementaria en el 80% de los casos. La analgesia empleada en la institución ha variado desde opioides fuertes como el fentanilo y la morfina, pasando por tramadol, hasta AINES y metamizol.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.- CONCLUSIONES

La dosificación, así como el tiempo de infusión del remifentanilo no fueron factores de riesgo para la producción de hiperalgesia en pacientes sometidos a cirugía abdominal, ginecológica y traumatológica con anestesia general balanceada con remifentanilo.

Encontramos una asociación estadísticamente de hiperalgesia en los pacientes que fueron inducidos con fentanilo ($P < 0.05$).

5.2.- RECOMENDACIONES

Dado que no hay una asociación estadísticamente significativa de hiperalgesia en relación a la concentración de remifentanilo y con el tiempo de anestesia, mas si en relación con la inducción con fentanilo, sugerimos la realización de la inducción anestésica íntegramente con remifentanilo.

CAPITULO VI

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, et al (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 87:533–541
- 2 Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M, (2000) Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*; 93:409–17
- 3 Rossbach MJ (1880) Ueber die Gewoehnung an Gifte. *Pflugers Archieve Gesamte Physiologie des Menschen*; 21:213–25
- 4 Himmelsbach CK (1941) The morphine abstinence syndrome, its nature and treatment. *Ann Intern Med* 15:829–39
- 5 Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST (1999) Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 46:872–7
- 6 Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M (2001) No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 87:866–9
- 7 Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M (2003) Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 106:49–57
- 8 Hood DD, Curry R, Eisenach JC (2003) Intravenous remifentanil produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 97:810–5

- 9 Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmelz M, Schuttler J (2003) Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 99:152–9
- 10 Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schuttler J, Schmelz M (2003) Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanil in humans. *Pain*; 106:91–9
- 11 Servin ES, Billard V. (2008) Remifentanil and Other Opioids. En *Modern Anesthetics*. Schüttler J, Schwilden H (Eds.) Springer
- 12 Manullang J, Egan TD (1999) Remifentanil's effect is not prolonged in a patient with pseudocholinesterase deficiency. *Anesth Analg* 89:529–530
- 13 Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, et al (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 87:533–541
- 14 Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al (1998) Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 89:562–573
- 15 Shafer SL, Varvel JR (1991) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 74:53–63
- 16 Pitsiu M, Wilmer A, Bodenham A, et al (2004) Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite, remifentanil acid, in ICU patients with renal impairment. *Br J Anaesth* 92:493–503
- 17 Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al (1995) Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg* 80:990–993

- 18 Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E, Romberg RR, et al (2003) Response surface modeling of remifentanil-propofol interaction on cardiorespiratory control and Bispectral Index. *Anesthesiology* 98:312–322
- 19 Schraag S, Checketts MR, Kenny GN (1999) Lack of rapid development of opioid tolerance during alfentanil and remifentanil infusions for postoperative pain. *Anesth Analg* 89:753–757
- 20 Lenz H, Raeder J, Hoymork SC. (2008) Administration of fentanyl before remifentanil-based anaesthesia has no influence on post-operative pain or analgesic consumption. *Acta Anaesthesiol Scand* 52:149-154

CAPITULO VII

ANEXOS

7.1.- FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Diagnóstico	
Cirugía	

Presencia de Dolor Postoperatorio

Hora Post Operatoria/Dolor	Leve	Moderado	Severo – Muy severo
1			
2			
3			
6			
12			

Presencia de Factores

Tiempo de infusión de remifentanilo (min)	
Dosis total de remifentanilo (mcg)	
Administración de analgésicos en el intraoperatorio (medicamento/dosis mg)	
Inducción con opioides distintos a remifentanilo (si/no)	

Investigador: