

## INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**FENTANYL INTRATECAL REDUCE LOS REQUERIMIENTOS DE PROPOFOL TCI SITIO-EFECTO EN LA SEDACIÓN MONITORIZADA POR ÍNDICE BIESPECTRAL (BIS) DURANTE ANESTESIA ESPINAL PARA CIRUGÍA ARTROSCÓPICA\***

DRS. VÍCTOR CONTRERAS DOMÍNGUEZ<sup>1,2</sup>,  
PAULINA CARBONELL B<sup>3</sup>, ÁLVARO OJEDA G<sup>4</sup>,  
EDGARDO S. SANZANA<sup>4</sup>.

## RESUMEN

<sup>1</sup> Servicio de Anestesiología. Hospital Clínico Regional de Concepción, Chile.

<sup>2</sup> Profesor Asistente de Anestesiología, Universidad de Concepción, Chile.

<sup>3</sup> Servicio de Anestesiología. Hospital Traumatólogo de Concepción, Chile.

<sup>4</sup> Departamento de Cirugía, Universidad de Concepción, Chile.

Correspondencia a: Dr. Víctor Contreras Domínguez. Servicio de Anestesiología, Hospital Clínico Regional de Concepción. Dirección Postal: Casilla N° 1924, Correo de Concepción, Chile. Correo-e: viccontredom@yahoo.com; dr.vcontreras@gmail.com

\* Presentado en parte (póster), en el II Congreso Mundial de Anestesia Regional y Terapia del Dolor. Río de Janeiro, Brasil. 4 al 8 de marzo de 2006.

*Conflicto de Intereses*

Los autores del presente trabajo no han recibido ayuda económica alguna por su realización. Tampoco han firmado ningún acuerdo por el que vayan a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado o pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones, sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.

**Introducción:** La adición de opioides a los anestésicos locales en anestesia espinal (AE) modula algunos aspectos de la anestesia y la analgesia. Nuestro objetivo fue evaluar dos dosis de fentanilo (F) intradural sobre los requerimientos de propofol (P) en la sedación durante AE. **Pacientes y Método:** Estudio clínico, prospectivo, controlado de 75 pacientes, ASA I, distribuidos en 3 grupos: Grupo 1 (n=25): Bupivacaína 0,75% HB (BHB), 12,5 mg; Grupo 2 (n=25): BHB 12,5 mg + 15 µgr F; Grupo 3 (n=25): BHB 12,5 mg + 25 µgr F. Realizada AE, se instaló monitor BIS XP, registrándose valor basal. Luego, se inició sedación con propofol TCI sitio-efecto con dosis de 2,5 µgr/ml, para mantener BIS entre 60 y 75. Se registró BIS, signos vitales, dosis total utilizada (DTP), dosis promedio de infusión (DPI), el costo final del consumo de P y el tiempo de latencia del despertar. **Resultados:** El DPI fue de 0,084 mg\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> (G 1), 0,059 mg\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> (G 2) y 0,061 mg\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup>

(G 3) ( $p < 0,05$  G2 y G3 v/s G1). La DTP fue  $344 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1}$  (G 1),  $227 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1}$  (G 2) y de  $241 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1}$  (G 3). Los costos de P fueron menores en 32,8% en el Grupo 2 y 29,1% en el G 3, comparados con G 1. Conclusiones: La adición de 15 ó 25  $\mu\text{gr}$  de F a la BHB reduce las dosis promedio de infusión, dosis total utilizada y los costos de P en pacientes bajo AE.

Palabras Claves: Fentanilo intradural, sedación, anestesia espinal, propofol, opioides intratecales.

#### SUMMARY

The addition of opioids to local anesthetics used in spinal anesthesia (SA) modulates some aspects of the anesthesia and analgesia. Our purpose was to evaluate two intrathecal fentanyl (F) doses over TCI Propofol requirements for sedation during SA. Methods: Prospective clinical study of 75 patients, ASA I, randomly assigned in 3 groups: Group 1 (n=25): Bupivacaine 0.75% HB (HBB), 12.5 mg; Group 2 (n=25): BHB 12.5 mg + 15  $\mu\text{gr}$  F; Group 3 (n=25): BHB 12.5 mg + 25  $\mu\text{gr}$  F. After SA a BIS XP monitor was installed and basal value registered. Then, sedation with Propofol TCI site-effect was started with a dose of 2.5  $\mu\text{gr}/\text{ml}$ , to obtain BIS between 60 and 75. We registered total infusion dose (TID), mean infusion dose (MID), propofol costs and vital signs variations. Results: TID was  $0.084 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (G 1),  $0.059 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  in (G 2) and  $0.061 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (G 3) ( $p < 0.05$  G2 and G3 v/s G1). The MID was  $344 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1}$  in Group 1,  $227 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1}$  in Group 2 and  $241 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1}$  in Group 3 ( $p < 0.05$ ). Propofol costs were lower in a 32.8% in Group 2 and in 29.1% in Group 3 v/s Group 1 ( $p < 0.05$ ). Conclusions: The addition of 15 or 25  $\mu\text{gr}$  of F to HBB reduces the total infusion doses and the mean infusion doses as well as propofol costs in patients under spinal anesthesia.

Key words: Intrathecal fentanyl, sedation, spinal anesthesia, intrathecal opioids, propofol requirements.

#### INTRODUCCIÓN

Los analgésicos opioides han sido largamente reconocidos como drogas muy efectivas en el tratamiento del dolor. Sólo en el año 1971 se identificaron los receptores opioides específicos<sup>1</sup>: en el cerebro<sup>2</sup> y en la médula espinal<sup>3</sup>.

Yaksh et al<sup>4</sup> reportaron las primeras experiencias de administración intratecal de opioides. Desde entonces, el empleo de drogas intraducales para el tratamiento del dolor agudo y crónico ha aumentado exponencialmente.

La variabilidad de los fármacos a nivel intratecal depende de la liposolubilidad individual de cada uno. Ummenhofer et al<sup>5</sup>, midieron la concentración de morfina, fentanilo, alfentanilo y sulfentanilo a nivel del LCR, médula espinal, grasa epidural y plasma sanguíneo en cerdos anestesiados luego de la administración intratecal lumbar, desarrollando un modelo farmacocinético multi-compartmental, que permite simular la farmacología y explicar algunas características clínicas de la administración intratecal de opioides para analgesia.

Las drogas que se encuentran dentro del espacio intratecal, pueden alcanzar el plasma sanguíneo vía retorno venoso. Algunos opioides administrados por vía intradural pueden redistribuirse rápidamente, como ocurre con el sufentanilo, que es muy lipofílico, y así se le puede encontrar a nivel de la cisterna magna en 30 minutos post administración<sup>6</sup>. De esta manera, todos los opioides distribuidos en el LCR presentan una pequeña, pero no insignificante, incidencia de depresión respiratoria<sup>7</sup>.

La influencia de dosis mínimas de opioides lipofílicos en producir algún grado de sedación, o bien, en facilitar la sedación producida por la administración endovenosa informatizada sitioefecto de fármacos alquilfenoles, no ha sido suficientemente estudiada hasta la fecha, invitando a investigar el grado de interacción y sinergia entre estos dos tipos de medicamentos en el sistema nervioso central.

#### OBJETIVOS

Evaluar la influencia de 2 dosis de fentanilo intratecal asociado a la bupivacaína hiperbárica,

sobre los requerimientos de propofol para sedación durante cirugía artroscópica de rodilla bajo anestesia raquídea. Valorar y comparar los costos de los esquemas de sedación con propofol TCI Sitio-Efecto y la incidencia de efectos adversos asociados a la administración de fentanyl intradural. Evaluar el grado de satisfacción de los pacientes.

#### PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio clínico prospectivo, controlado, doble ciego de 75 pacientes ASA I, no premedicados, con un rango de edad entre 18 y 43 años y un índice de masa corporal (IMC) <30. Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en el periodo entre diciembre de 2004 y enero de 2006, realizándose una cirugía artroscópica de rodilla, con mango de isquemia y bajo anestesia raquídea (AR). El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestra institución y todos los pacientes otorgaron su consentimiento de participación por escrito. Se excluyeron del estudio los casos con contraindicaciones para realizar técnicas de anestesia locoregional.

A su ingreso al quirófano, todos los pacientes fueron monitorizados con ECG, PANI y SatO<sub>2</sub>, mediante el uso de un monitor Cardicap 5<sup>®</sup> (Datex-Ohmeda, GE, Healthcare, Helsinki, Finland). Seguidamente, se instaló una vía venosa periférica 18 G, en el antebrazo contra lateral a la rodilla a intervenir.

La intervención quirúrgica fue realizada por el mismo equipo de traumatólogos. Previa precarga volémica con suero ringer lactato 12 ml/kg, los pacientes fueron asignados a uno de los tres siguientes grupos en estudio:

- Grupo 1 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg hiperbara (HB).
- Grupo 2 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg HB + Fentanilo (F) 15 µgr.
- Grupo 3 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg HB + F 25 µgr.

La AR se efectuó a nivel L3-L4 o L4-L5, con los pacientes en posición sentada, con ayuda de una aguja 25 G punta de lápiz y se administró bupivacaína hiperbárica 12,5 mg (Bupivan<sup>®</sup>, Abbott,

Chicago, USA) sola o asociada a Fentanyl<sup>®</sup> (Janssen-Cilag, Johnson&Johnson, USA) 15 ó 25 µgr diluido a 3 ml con LCR.

Una vez realizada la AR y corroborada la instalación del bloqueo sensitivo y motor, se procedió a instalar un monitor BIS XP<sup>®</sup> A-2000 (Aspect Medical System, USA) y se efectuó la medición del valor basal del índice bispectral (BIS) en todos los pacientes.

Luego, se inició sedación con propofol TCI Sitio-Efecto, mediante la ayuda de un Infusor Base Primea Orchestra<sup>®</sup> (Fresenius Vial, Brezins, France), con una concentración TCI de 2,5 µgr/ml, con el objetivo de mantener un valor de BIS entre 60 y 75. La sedación fue realizada por otro anesthesiólogo, quien ignoraba la solución intradural administrada. La infusión fue modificada en función de los requerimientos de cada paciente, en relación a los valores de BIS predeterminados para el estudio.

Durante todo el procedimiento se registraron los valores del índice bispectral (BIS), signos vitales, saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) y EtCO<sub>2</sub> nasal cada 1 minuto, durante los primeros 20 minutos de iniciada la sedación y luego cada 3 minutos hasta el término del procedimiento.

Se registraron las variaciones de la dosis de infusión, la dosis total utilizada de propofol durante el procedimiento (DTP), la dosis promedio de infusión (DPI), las variaciones de los signos vitales, el tiempo de demora en despertar luego de suspendida la infusión TCI (tiempo transcurrido entre el término de la infusión y la apertura espontánea de los ojos), la incidencia de efectos adversos tales como prurito, náuseas y/o vómitos, y la duración de la intervención quirúrgica. Se calculó además, el costo económico asociado a la infusión de propofol para cada paciente.

El grado de satisfacción experimentado por los pacientes fue evaluado mediante cuestionario directo al momento de ser dado de alta de la sala de despertar, utilizando como escala de calificación del procedimiento los conceptos de Excelente, Muy Bueno, Bueno, Regular y Malo.

El análisis de poder sugiere que para poder detectar una reducción de 25% en los requerimientos de Propofol TCI sitio-efecto entre los grupos, se necesitan a lo menos 20 pacientes en

cada grupo, para tener 95% de posibilidades de detectar esta reducción, con un nivel de significancia de 0,01. Para otorgar una mayor solidez a nuestros resultados, decidimos incluir a 25 pacientes en cada grupo de estudio.

El análisis estadístico de los datos para las variables demográficas cualitativas se efectuó mediante las prueba de Fisher exacta y para los datos cuantitativos se usó la prueba de Wilcoxon. El análisis de varianza y covarianza fue utilizada para comparar las variables paramétricas y la prueba de Kruskal-Wallis o el test de  $X^2$  para las variable no paramétricas entre los grupos. Se consideró un  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

No se encontró diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio en relación a edad, índice de masa corporal, variación de signos vitales intraoperatorios y duración del procedimiento quirúrgico. En los 3 grupos estudiados hubo mayor proporción de hombres (Tabla 1).

La Dosis Promedio de Infusión (DPI) fue menor, en los Grupos 2 ( $0,059 \pm 0,021 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) y 3 ( $0,061 \pm 0,013 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), respecto del Grupo 1 ( $0,084 \pm 0,017 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) ( $p < 0,05$ ). La Dosis Total de Propofol (DTP) fue significativamente menor, en los Grupos 2 ( $227 \pm 87 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1}$ ) y 3 ( $241 \pm 93 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1}$ ), respecto del Grupo 1 ( $344 \pm 92 \text{ mg} \cdot \text{hr}^{-1}$ ). El Tiempo de demora en despertar (TDD) fue significativa-

mente menor, en los Grupos 2 ( $2,6 \pm 1,3 \text{ min}$ ) y 3 ( $2,8 \pm 1,5 \text{ min}$ ), respecto del Grupo 1 ( $6,4 \pm 1,2 \text{ min}$ ). ( $p < 0,05$ ) (Tabla 2).

Los costos asociados al consumo total de propofol fue 32,8% inferior en el Grupo 2 en relación a Grupo Control y de 29,1% menor en el Grupo 3 en relación a Grupo Control. ( $p < 0,05$ ).

La incidencia de prurito fue de 0% en el Grupo 1, 8,0% en el Grupo 2 y de 12,0% en el Grupo 3 ( $p=0,01$ ) (Figura 1). No se observó ningún caso de náuseas y/o vómitos, retención urinaria, depresión respiratoria y sedación postoperatoria en los pacientes en estudio.

El grado de satisfacción experimentado por los pacientes frente al procedimiento fue considerado como excelente sobre el 90% en los tres grupos en estudio y su totalidad se expresa en la Tabla 3.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio clínico prospectivo, controlado, doble ciego de 75 pacientes, demostró que la adición de 15 ó 25  $\mu\text{gr}$  de fentanilo intradural a la bupivacaína hiperbárica permite reducir significativamente los niveles de infusión TCI sitio-efecto de propofol en pacientes intervenidos de cirugía artroscópica de rodilla bajo AR, permitiendo a la vez, un tiempo de despertar más breve y disminuyendo los costos asociados al uso de propofol para sedación en relación al grupo control.

TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS EN LOS TRES GRUPOS

|                            | Grupo 1<br>(n=25) | Grupo 2<br>(n=25) | Grupo 3<br>(n=25) |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Sexo Proporcional (M/F)    | 24/1 (96%)        | 24/1 (96%)        | 24/1 (96%)        |
| Edad (años)                | 25,1 (18,40)      | 24,1(18,39)       | 27,4 (18,43)      |
| Índice Masa Corporal (IMC) | 26,3 $\pm$ 3,6    | 27,5 $\pm$ 2,4    | 25,6 $\pm$ 4,7    |
| Duración procedim. (min)   | 75 $\pm$ 5        | 77 $\pm$ 2        | 73 $\pm$ 3        |

Valores expresados en promedio  $\pm$  DS y Mediana (rango)

Grupo 1 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg hiperbara (HB)

Grupo 2 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg HB + Fentanilo (F) 15  $\mu\text{gr}$

Grupo 3 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg HB + F 25  $\mu\text{gr}$

TABLA 2. DOSIS PROMEDIO DE INFUSIÓN (DPI), DOSIS TOTAL DE PROPOFOL (DTP) Y TIEMPO DE DEMORA EN DESPERTAR (TDD), EN LOS TRES GRUPOS

|                     | Grupo 1<br>(n=25) | Grupo 2<br>(n=25) | Grupo 3<br>(n=25) | Valor p |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------|
| DPI (mg*kg-1*min-1) | 0,084±0,017       | 0,059±0,021       | 0,061±0,013       | < 0,05  |
| DTP (mg/h)          | 344±92            | 227±87            | 241±93            | < 0,05  |
| TDD (min)           | 6,4±1,2           | 2,6±1,3           | 2,8±1,5           | < 0,05  |

Valores expresados en promedio ± DS.

Grupo 1 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg hiperbara (HB)

Grupo 2 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg HB + Fentanilo (F) 15 µgr

Grupo 3 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg HB + F 25 µgr

DPI: Dosis Promedio de Infusión

DTP: Dosis Total de Propofol

TDD: Tiempo de Demora en Despertar

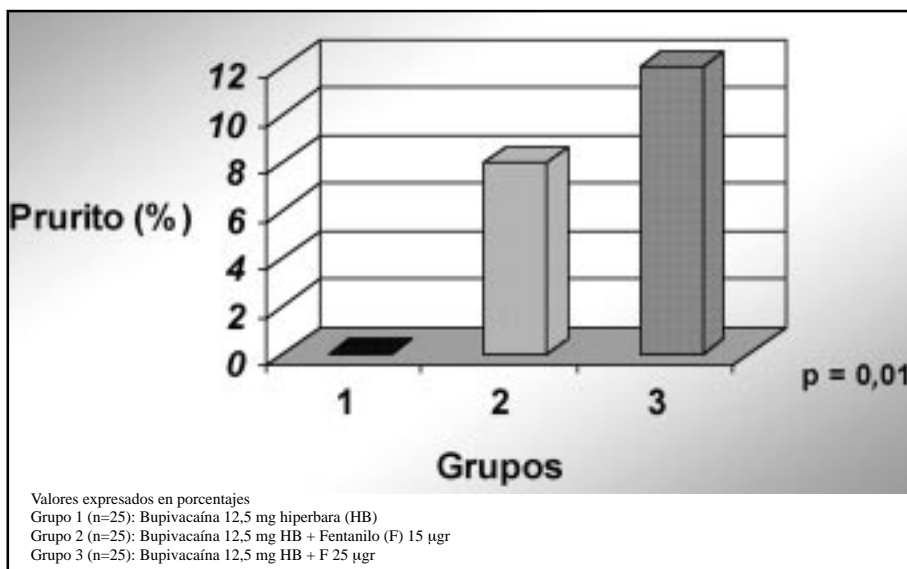


Figura 1. Incidencia de prurito peri operatorio en los tres grupos.

TABLA 3. GRADO DE SATISFACCIÓN DE LOS PACIENTES EN LOS TRES GRUPOS

|         | Excelente | Muy Bueno | Bueno | Regular | Malo |
|---------|-----------|-----------|-------|---------|------|
| Grupo 1 | 92,0 (23) | 8,0 (2)   | —     | —       | —    |
| Grupo 2 | 96,0 (24) | 4,0 (1)   | —     | —       | —    |
| Grupo 3 | 96,0 (24) | 4,0 (1)   | —     | —       | —    |

Valores expresados en porcentajes

Grupo 1 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg hiperbara (HB)

Grupo 2 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg HB + Fentanilo (F) 15 µgr

Grupo 3 (n=25): Bupivacaína 12,5 mg HB + F 25 µgr

Hamber y Viscomi<sup>8</sup>, demostraron que la adición de fentanilo o sulfentanilo intratecal a los anestésicos locales en AR para cirugía artroscópica ambulatoria produce un rápido inicio del bloqueo sensitivo y motor, además genera analgesia intraoperatoria precoz y mantenida. Tratando de demostrar las ventajas de una analgesia neuroaxial sin bloqueo motor, Ben-David et al<sup>9</sup>, evaluaron la combinación de dosis bajas de anestésicos locales con opioides intratecales. Ellos demostraron que la asociación de 20 µgr de fentanilo a 20 mg de lidocaína 0,5% hiperbárica en la artroscopia de rodilla, permite descargar luego de 45 minutos a los pacientes desde la sala de despertar. En una reciente revisión de Rathmell et al<sup>10</sup>, se concluye que la adición de 10-25 µgr de fentanilo intradural a los anestésicos locales para AR, mejora la analgesia intraoperatoria y provee analgesia postoperatoria eficiente, sin prolongar el bloqueo motor o retardar la descarga del paciente.

La rapidez de difusión de los opioides en el LCR y en las estructuras nerviosas y la duración e intensidad de la unión a los receptores específicos dependen de tres factores: el grado de lipofilia del fármaco, sus características físico-químicas y el grado de unión a las proteínas plasmáticas. El grado de lipofilia más importante lo presenta el sulfentanilo, seguido del fentanilo y el alfentanilo, siendo la menos lipofílica la morfina<sup>11</sup>.

El tiempo de latencia es inversamente proporcional al grado de lipofilia, de tal manera que el sulfentanilo es el que requiere menos tiempo para iniciar su acción. A su vez, la duración de la acción de los opioides es inversamente proporcional al grado de lipofilia y depende de la afinidad con el receptor. De esta forma, la morfina es la que presenta la mayor y más predecible duración de acción. Mientras menor es el grado de lipofilia, mayor es la fracción libre de la droga y más tiempo permanece en el LCR. Esto conlleva a que las drogas menos lipofílicas, como la morfina, permanezcan más tiempo en el LCR y presenten menor difusión hacia centros superiores del cerebro. En este contexto, la morfina presenta mayor difusión haciacefálico que el sulfentanilo<sup>12</sup>.

La presencia de sedación asociada a la administración intradural de opioides ha sido poco es-

tudiada. En pacientes sin patología neoplásica la administración de 4-6 mg de morfina epidural, se asocia a sedación entre los 10-20 minutos posteriores a la administración del fármaco. Esta misma dosis en pacientes voluntarios sanos puede producir disforia<sup>13</sup>. Una dosis importante de sulfentanilo por vía epidural (50-75 µgr) induce frecuentemente sedación intensa y rápida<sup>14</sup>.

Un importante inconveniente de la cirugía traumatológica es el ruido asociado al instrumental quirúrgico utilizado, hecho que genera estrés en los pacientes beneficiarios de técnicas de anestesia loco regional que permanecen despiertos. La necesidad de ofrecerles un adecuado nivel de sedación para su bienestar intraoperatorio es esencial. En la última década, se ha incrementado el uso de monitores que permiten cuantificar el grado de profundidad anestésica en los pacientes bajo anestesia general o sedación. El índice bispectral (BIS) ha sido validado como útil para titular la administración de desflurano, permitiendo un perfil de despertar adecuado después de la cirugía ambulatoria<sup>15</sup>.

En comparación a otros medios de monitoreo de la profundidad anestésica, tales como los potenciales evocados auditivos y el electroencefalograma procesado, el BIS presenta el mejor rango de éxito de funcionamiento durante el monitoreo, en pacientes intervenidas de mastectomía parcial bajo anestesia general<sup>16</sup>. Tanto el BIS como los potenciales evocados auditivos, son útiles para reducir el consumo de desflurano en la mantención anestésica, permitiendo una corta estadía en la sala de despertar después de la cirugía laparoscópica<sup>24</sup>. Fàbregas et al<sup>17</sup> demostraron la utilidad del BIS como predictor en la recuperación de conciencia en pacientes con daño cerebral agudo severo, internados en unidades de terapia intensiva.

Todo lo anterior, puede influenciar el contexto de la anestesia ambulatoria, en la cual se podría disminuir el uso de sedativos intravenosos utilizados como complemento a la anestesia raquídea. Hasta la fecha, no existen estudios que conjuguen el monitoreo de la profundidad anestésica asociado al uso de sedativos endovenosos y la influencia de los opioides intradurales sobre ésta.

En nuestra serie de 75 pacientes intervenidos bajo anestesia raquídea de una cirugía ar-