



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN
DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE
SALUD GERENCIA DE SERVICIOS
MÉDICOS

SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

“Comparación de los niveles plasmáticos de fentanil vs modelo farmacológico,
mediante cromatografía de líquidos; para cuantificar la concentración de fentanil en
sangre en pacientes bajo anestesia general endovenosa en el HCN Pemex norte de
Enero a Mayo de 2019.”

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
CECILIA DANIELA MENCHACA RANGEL

MÉDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE
ANESTESIOLOGÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESORES Y ADSCRIPCIÓN

DR. HECTOR SANTILLAN PAREDES

MÉDICO ADSCRITO ANESTESIOLOGO HOSPITAL CENTRAL NORTE DE
PEMEX

DR. JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ BAZÁN

ED. DIRECCIÓN HOSPITAL CENTRAL NORTE PETRÓLEOS
MEXICANOS

DR. LEONARDO LIMON CAMACHO

JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN

DR. RAMÓN TOMÁS MARTINEZ SEGURA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN ANESTESIOLOGÍA JEFE DEL SERVICIO DE
ANESTESIOLOGÍA

DRA. ARIANNA COVARRUBIAS CASTRO

PROFESORA ADJUNTA DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN ANESTESIOLOGÍA Y CLINICA DE DOLOR Y CUIDADOS
PALIATIVOS

INDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	4
MARCO TEORICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
JUSTIFICACION.....	6
HIPOTESIS.....	7
OBJETIVO.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	13
CONCLUSIONES.....	20
ANEXO.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21

.....

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer y dedicar este trabajo de tesis de posgrado a mi familia que me ha apoyado a lo largo de este proyecto, a mis padres que diariamente me motivaron con su ejemplo, mi madre Veronica Rangel Calvillo y mi padre Martín Jesus Menchacca Rubín, quienes me dieron fortaleza para mantenerme firme, a mis hermanos Jesús e Ivan Menchaca Rangel quienes me desde el inicio me guían y aconsejan para ser una mejor persona, a mis abuelos Baldomero Rangel Fernández y Maria de Jesus Calvillo y Cárdenas quienes me enseñaron la necesidad de la calidez y humanidad con la que se debe dar atención a todos los pacientes.

Agradezco a mis maestros Dr Ramón Tompas Martinez Segura, Dra Nancy Fabiol Escobar Escobar, Dra Arianna Covarrubias Castro, Dr Maria Esther Paredes Rodriguez, Dra Keren Maldonado Romero, Dra Alicia Miranda Vargas, Dr Jorge Ivan Urbietta Arciniega, Dr Hector Santillan Paredes, Dr León Opalin Guzmán y Dr Eduardo Berra Guzmán, por haber aportado su conocimiento, experiencia y la oportunidad del contacto con los pacientes, así como su guía a través del conocimiento de esta especialidad médica para motivarnos a mi y a mis compañeros a adquirir más conocimiento.

Gracias a mis compañeros y amigos residentes que hicieron esto posible, con enseñanzas, apoyo en diferentes situaciones, palabras de aliento, y confianza. Gracias por compartir su experiencia, y a mis compañeros de menor grado que también han contribuido de manera importante.

Gracias al Hospital Central Norte de Pemex y a todo su personal, que tan cálidamente nos recibieron y nos permitieron desarrollarnos académica y profesionalmente, sin ellos no hubiese podido realizarse este trabajo.

MARCO TEORICO

Fentanil es el fármaco anestésico más utilizado en México, es un opioide sintético derivado de la familia de fenilpiperidina; con afinidad selectiva por los receptores opioides. El efecto principal es la reducción de intensidad del dolor y de la respuesta emocional al mismo, mediante la interacción sobre los receptores μ . Éste fármaco se puede administrar en perfusiones intravenosas continuas para mantener concentraciones adecuadas y alcanzar diversos objetivos en la práctica anestésica.

El conocimiento de los principios de la farmacéutica, farmacodinamia, y farmacocinética permiten predecir el efecto clínico de los fármacos intravenosos.

El avance de estos conocimientos nos ha llevado al desarrollo de sistemas TCI (Target Controlled Infusion), desde 1989, que alcanzan concentraciones plasmáticas y en sitio efecto, estimado por simuladores en programas computacionales validados. Estos programas tienen como esencia convertir un objetivo de concentración plasmática en una infusión de velocidad variable que se ajusta en el tiempo y de acuerdo como el modelo farmacodinámico describe la transferencia por distribución a tejidos profundos y su eliminación. Calcula entonces las velocidades o tasas de perfusión necesarias para alcanzar y mantener la concentración del objetivo predicho, sobre el tiempo de acuerdo al modelo farmacocinético elegido; cambiando las velocidades de infusión cada 10 segundos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios de perfusión por bomba TCI del modelo farmacológico para Fentanil, fueron establecidos desde hace más de 20 años en Estados Unidos de América y Australia, pero no han sido cuantificados en población mexicana.

Existen diversos modelos farmacológicos para la titulación de fármacos en anestesiología con sistema TCI, sin embargo, ninguno de ellos ha sido corroborado de manera objetiva a nivel plasmático en nuestro país, lo que nos lleva a cuestionar si dichos modelos tienen el mismo comportamiento farmacocinético en nuestra población.

Por lo anterior consideramos que la cuantificación de los niveles séricos del Fentanil nos daría bases farmacológicas objetivas para entender y demostrar la cinética en

diferentes tiempos de su administración en población mexicana utilizando sistemas TCI, con bases farmacológicas ya descritas.

Pregunta de investigación:

¿Se obtendrán los mismo resultados al comparar de los niveles plasmáticos de fentanil vs modelo farmacológico, mediante cromatografía de líquidos; en pacientes bajo anestesia general endovenosa en el HCN Pemex norte de Enero a Mayo de 2019?

JUSTIFICACION

Factible: En el Hospital Central Norte de PEMEX contamos con un amplio número de procedimientos anestésico quirúrgicos en lo que se mantiene el paciente bajo anestesia general endovenosa con sistema TCI, Utilizando principalmente Fentanil como analgésico potente. Se tiene acceso a herramientas para su cuantificación.

Interesante: A nivel mundial el fármaco opioide que más se utiliza para el mantenimiento anestésico es el Remifentanil, mismo que aún no es accesible en México, por lo que ha surgido la necesidad de uso de Fentanil tanto para bolo y mantenimiento anestésico, actualmente con buenos resultados y amplia experiencia de más de 20 años, basándonos en modelos farmacológicos realizados en diferentes países que nos dan estimaciones de la concentración plasmática.

Novedoso: A pesar de la amplia experiencia, estos modelos farmacológicos con bombas TCI nunca han sido cuantificados ni comprobado en población mexicana; de una manera objetiva, ya que nos hemos basado en la respuesta clínica del paciente; pero tomando en cuenta la variabilidad en la farmacogenética es importante demostrar que la concentración plasmática estimada por las bombas coincide con las concentraciones plasmáticas en sangre arterial.

Ético: En el estudio se busca cuantificar la concentración plasmática de fentanil, sin que esto repercuta en una manejo anestésico adecuado, brindando manejo anestésico en todas sus esferas (ansiolisis, analgesia, relajación muscular e hipnosis), de acuerdo a sus requerimientos individuales. El estudio no daña al paciente. Y se tomará en cuenta su autonomía para la participación en el estudio.

Relevante: Al obtener la certeza de la cinética del Fentanil en población mexicana, podremos tener mayor evidencia para poder corroborar si lo descrito en otros países es vigente para nuestra población y en caso contrario poder hacer cambios en ello.

Recursos temporales:

Enero 2019 – Mayo 2019

HIPOTESIS

- Hipótesis alterna: La diferencia del nivel plasmático de Fentanil obtenido mediante cromatografía de líquidos en sangre arteria es mayor al 15 % del calculado por el sistema TCI en pacientes bajo anestesia general endovenosa.
- Hipótesis nula: El nivel plasmático de Fentanil obtenido mediante cromatografía de líquidos en sangre arterial es el mismo que el calculado por el sistema TCI en pacientes bajo anestesia general endovenosa.

OBJETIVO

General

Comparar los niveles plasmáticos de fentanil por medio de la cromatografía de líquidos en pacientes mexicanos bajo anestesia general endovenosa contra los parámetros establecidos por sistema TCI

Específicos

Determinar si los niveles plasmáticos arterial de fentanil son los mismo que los estimados por el sistema TCI.

Analizar la cinética de bolo y mantenimiento de Fentanil de forma objetiva en población mexicana.

Conocer el nivel plasmático del fentanil a los 5 minutos posterior a dosis de carga en población mexicana.

Conocer el nivel plasmático del fentanil a los 30 minutos del mantenimiento en población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo De Trabajo

Pacientes sanos sometidos a cirugía programada bajo anestesia general endovenosa que cumplan criterios de inclusión para medición de niveles plasmáticos de fentanil por sangre arterial.

Criterios de Inclusión

- Pacientes derechohabientes de petróleos mexicanos
- Pacientes con edad > 18 años y < de 60 años
- Ambos sexos
- Que sepan leer y escribir
- Pacientes con Estado Físico de ASA I
- Paciente con estado Físico de ASA II (Tabaquismo y Sobrepeso)
- Pacientes sometidos a anestesia general endovenosa.
- Que el médico adscrito de anestesiología acepte participar y tener apego al protocolo
- Pacientes con índice de masa corporal menor a 30
- Que los pacientes otorguen su consentimiento para la toma de muestra arterial a través de punción.
- Que los pacientes otorguen su consentimiento de informado para participar en el estudio.
- Que el médico tratante esté de acuerdo en la realización del protocolo.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con antecedente de uso de opioides de forma crónica
- Pacientes con uso de cualquier sustancia ilegal (drogas)

- Paciente con antecedente de enfermedad crónica degenerativa controlada (Diabetes, hipertensión, hipo o hipertiroidismo, ts ansioso depresivo - epilepsia, asma, hematológicas, inmunológicas, etc.)
- Pacientes con antecedente de más de 2 cirugías bajo anestesia general endovenosa
- Lesión o alteración anatómica en sitio de punción para muestra arterial
- Pacientes con prueba de Allen modificada negativa
- Pacientes alérgicos a fármacos utilizados
- Pacientes postoperados por etiología traumática, infecciosa (p.ej.espondilodiscitis) y/o tumoral (sx. enfermedad metastásica, sx. de destrucción vertebral)

Criterios de Eliminación

- Paciente que requieran medicación de cualquier índole previa toma de muestra arterial
- Pacientes que durante la inducción anestésica presenten reacción alérgica a fármacos utilizados
- Pacientes que durante el evento anestésico se necesite agregar medicamento coadyuvante antes de 30 minutos de la inducción
- Toma fallida de muestra arterial
- Pacientes sometidos a anestesia general balanceada

Muestreo

Tipo de muestreo: Estudio piloto

Determinación de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Concentración plasmática arterial de fentanil	Niveles plasmáticos del fármaco	Ng/ml	Cuantitativa Discreta
Sitio Efecto guiado por sistema TCI	Infusión Controlada por objetivo (TCI)	Ng/ml	Cuantitativa Discreta
Estado Físico	Clasificación que pretende evaluar el	Escala de la ASA	Cualitativa Ordinal

	estado físico previo a la intervención anestésico-quirúrgica I: Paciente sano sin antecedente o patología agregada II: Paciente que curda con alguna enfermedad sistémica compensada		
Género	Presencia de órganos femenino y masculino	Femenino Masculino	Cualitativa Nominal Dicotómica
Edad	Años de vida cumplidos al día de la cirugía	Años	Cuantitativa Continua
Talla	Estatura	Centímetros	Cuantitativa Discreta
Peso	Volumen corporal	Kilogramos	Cuantitativa Continua
IMC	Peso del paciente en relación a su altura	Peso/talla ²	Cuantitativa Discreta

Recolección de Datos:

1. Consentimiento informado con firma de paciente y de 2 testigos.
2. Hoja de recolección de datos (Anexo I) con datos generales del paciente y concentración de sitio efecto a la inducción y mantenimiento.
3. Toma de muestras arteriales y mantenimiento de las mismas hasta su traslado al Instituto Nacional de Medicina Genómica
4. Recabar resultados

COBERTURA DE ASPECTOS ÉTICOS

- La presente investigación se realizará con base en la Ley General de Salud que establece los lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud.
- No viola ninguna recomendación y está de acuerdo con éstas para guiar a los médicos en la investigación biomédica, donde participan seres humanos contenida en la declaración de Helsinki.
- En el presente estudio se cuidará la integridad de los pacientes, los datos recolectados en el estudio se mantendrán en confidencialidad y anonimato

Análisis estadístico: Se realizará mediante medidas de tendencia central (media, mediana, moda, promedio) para descripción del grupo de estudio para confirmar una distribución normal.

Las variables cualitativas se reportaran en gráfica y cuadros demográficos, especificando frecuencia y porcentaje.

Las variables cuantitativas se reportaran en cuadros estadísticos y con gráficos que expresen la medición de ambos resultados con respecto a concentración plasmática arterial y objetivo por sistema TCI a tiempo

Se realizará prueba de T de Student a variables cuantitativas para evaluar si hay una diferencia estadísticamente significativa entre ellas, considerándose un valor $p < 0.05$ como significativo.

MDPE es una medida de tendencia porcentaje de error, representa un sesgo del modelo. (un valor de cero significa una precisión perfecta)

Criterios, estrategias y procedimientos de campo:

1. Selección de paciente que será sometidos a anestesia general endovenosa.
2. Se verifica que el paciente cumpla con los criterios de inclusión para protocolo y valoración preanestésica completa (laboratorios con vigencia de 3 meses, riesgo anestésico-quirúrgico).
3. Se explica procedimiento a paciente y se realiza firma de consentimiento informado.
4. Verificar que en sala se cuenta con máquina de anestesia comprobada, sistemas TCI y los fármacos necesarios.
5. Al ingresar paciente a quirófano se monitoriza con PANI, EKG, FR, FC y Pulsioximetría, previo a la medicación con registro de signos vitales basales.
6. Se debe contar con acceso venoso periférico permeable.
7. Inducción anestésica: Ansiólisis con Midazolam 10-20 mcg/kg.
8. Iniciar titulación de bolo de Fentanil mediante sistema TCI guiado por objetivo con modelo de Marsh II a 2.5-3 ng/ml, continuando con misma concentración para mantenimiento, sin suspensión del fármaco.
9. Toma de primera muestra arterial por punción con jeringa heparinizada a los 5 minutos de iniciado el Fentanil y mantenimiento en refrigeración a 4 grados centígrados.
10. Iniciar hipnosis con Propofol mediante sistema TCI guiado por objetivo con modelo de Schnider a 3 mcg/ml.

11. Administración de relajante muscular (Cisatracurio o Rocuronio a 2 ED 95)
12. Intubación orotraqueal posterior a latencia farmacológica, corroboración y mantenimiento de ventilación mecánica.
13. Toma de segunda muestra arterial por punción con jeringa heparinizada a los 30 minutos de iniciado el Fentanil y mantenimiento en refrigeración a 4 grados centígrados.
14. Mantenimiento de muestras arteriales bajo refrigeración a 4 grados centígrados y traslado de muestras bajo red de frío adecuada a facultad de química todos los viernes, para el análisis de las muestras en Ciudad Universitaria de UNAM debidamente rotuladas.
15. Recabar resultados e iniciar análisis estadísticos.

Recursos:

Humanos: Médicos del servicio de anestesiología (adscritos y residentes) que se encargaran del apego al protocolo. Pacientes sometidos a anestesia general endovenosa con sistema TCI. Personal del laboratorio de Facultad de Química encargados de mantenimiento y cuantificación de muestras arteriales.

Materiales: Consentimiento informado, pluma, computadora e impresora, Fármacos anestésicos (Fentanil, Midazolam, Propofol y Rocuronio o Cisatracurio), 2 Bombas de perfusión con sistema TCI con los modelos establecidos, jeringas heparinizadas, refrigerador, centrifugadora, congelador, cromatógrafo de líquidos.

Físicos: Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos y Laboratorio de Facultad de Química de UNAM.

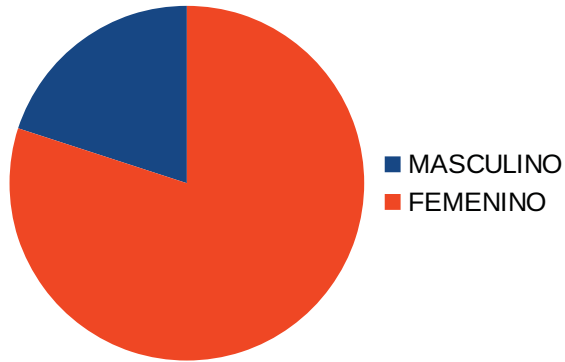
Financieros: El costo será financiado de manera bimodal. Para los fármacos, sistema TCI y toma de muestra por la institución hospitalaria y el procesamiento de la muestras por el investigador a cargo.

RESULTADOS

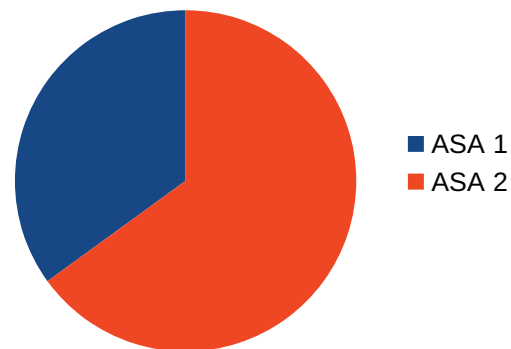
Para el nuestro estudio se tomaron encuesta el género, edad, talla, peso, IMC, tipo de cirugía, frecuencia cardiaca y presión arterial media a los 5 y 30 minutos

posteriores a la administración de fentanil, así como la concentración plasmática medida por bomba TCI a los 5 y 30 minutos.

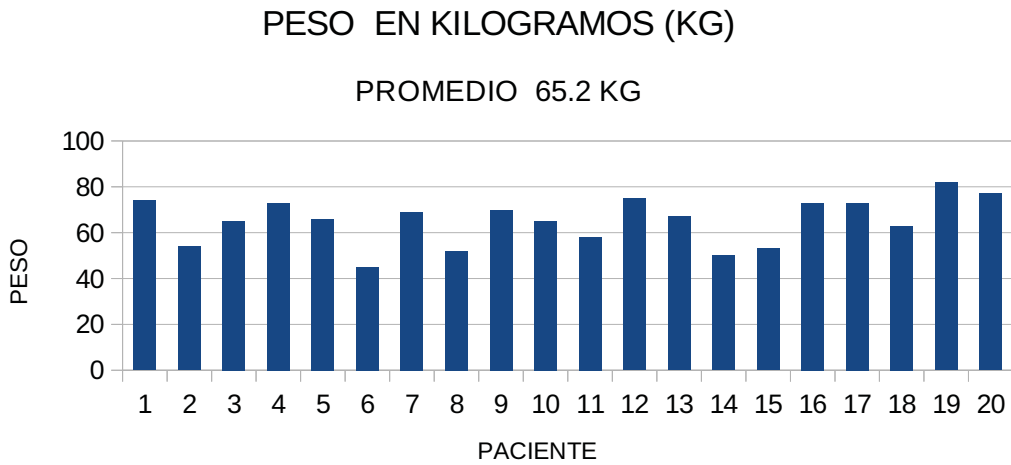
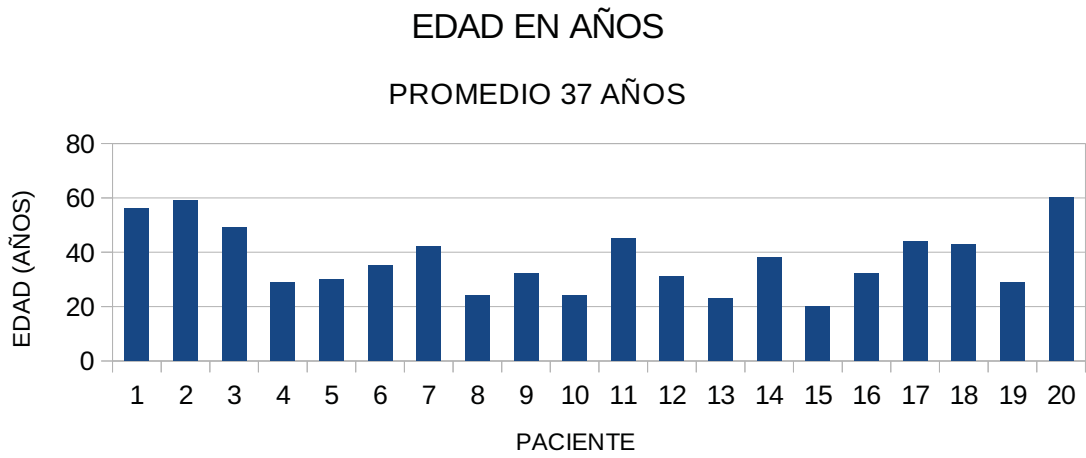
El análisis estadístico de los primeros resultados son las mediciones obtenidas en quirófano al momento de la toma de muestra.



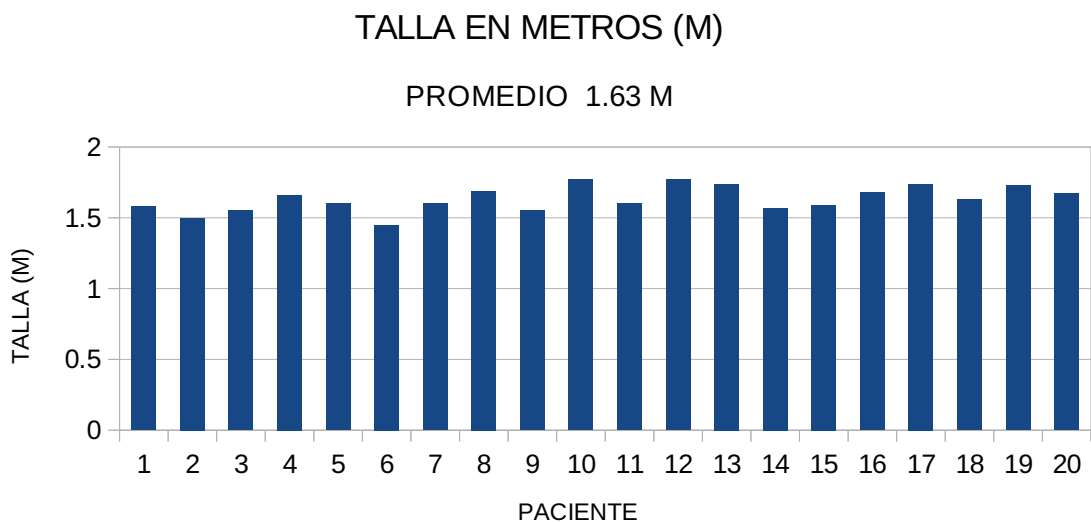
Gráfica 1. se observa la distribución del género de nuestra población en la que se observa más existencia del género femenino (80%) que el masculino (20%)



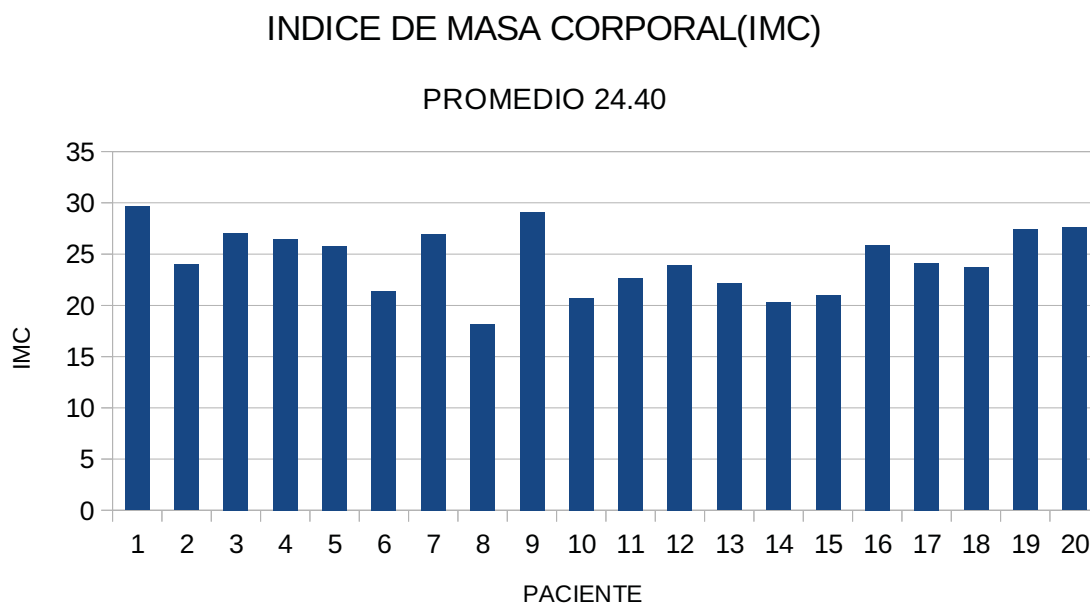
Gráfica 2. Se observa la distribución de pacientes en los que se identifica pacientes con ASA I (35% de la población) y ASA II (60% de la población)



Gráfica 3 se observa la edad de nuestra población con un promedio de edad de 37 años.



Gráfica 4 se grafica la talla de nuestra población con un promedio de 1.63 m.



Gráfica 5. se observa el índice de masa corporal de nuestra población con promedio de 24.4

TIPO DE CIRUGÍA

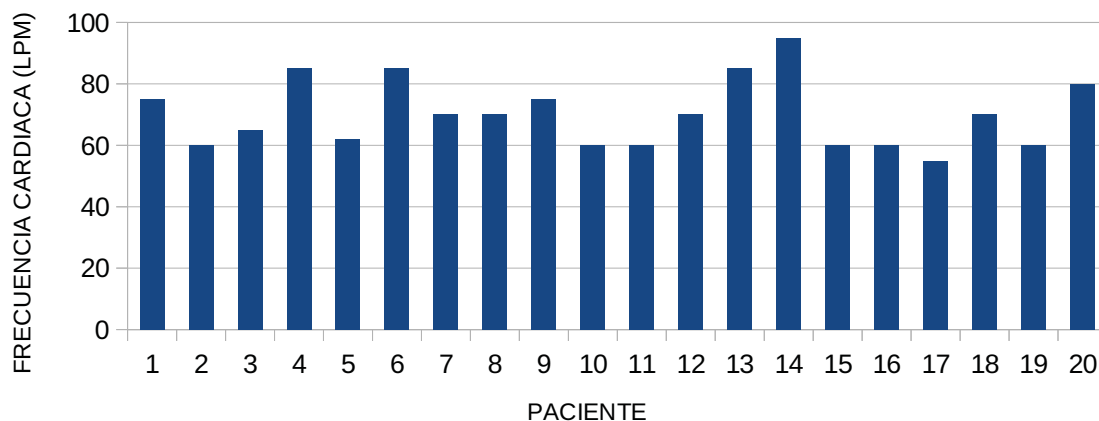
MODA: COLECISTECTOMIA ABIERTA



Gráfica 6. se observa el tipo de cirugía durante el estudio (más frecuente colecistectomía abierta)

FRECUENCIA CARDIACA A LOS 5 MINUTOS

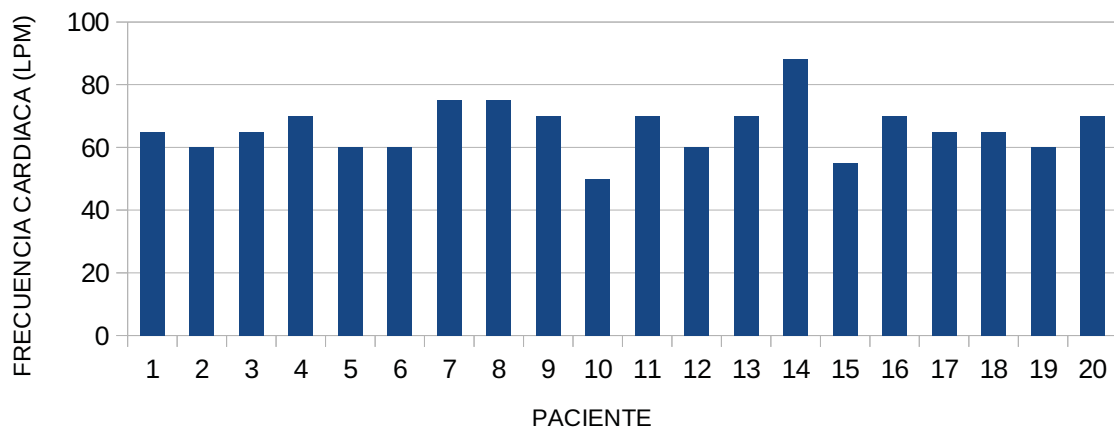
PROMEDIO 70 LPM



Gráfica 7. resultados de la frecuencia cardiaca a los 5 minutos posteriores a la administración de fentanil.

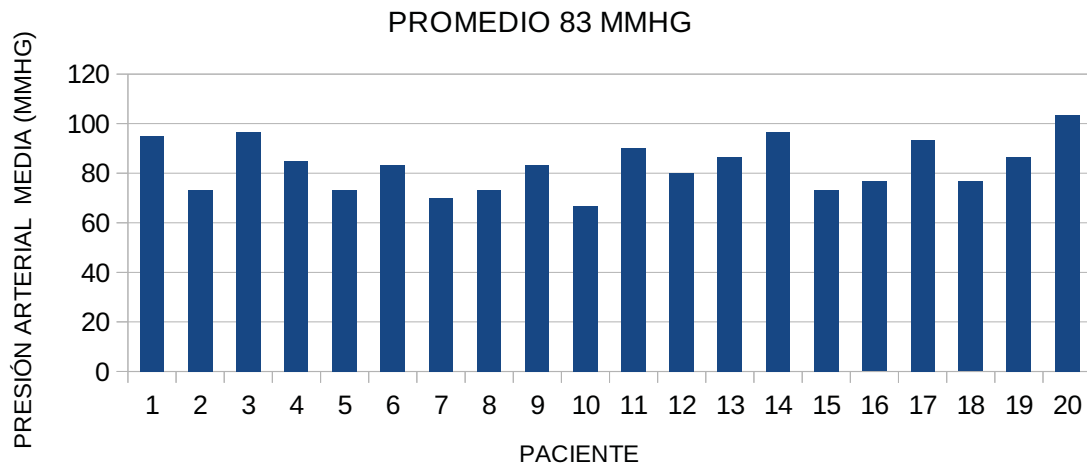
FRECUENCIA CARDIACA A LOS 30 MINUTOS

PROMEDIO 66 LPM



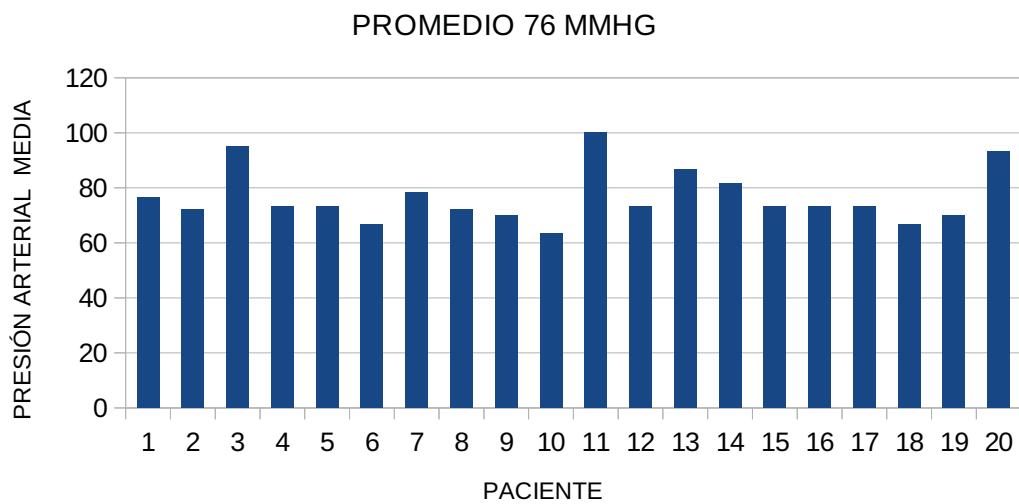
Gráfica 8. resultados de la frecuencia cardiaca a los 30 minutos posteriores a la administración de fentanil.

PRESIÓN ARTERIAL MEDIA A LOS 5 MINUTOS (MMHG)

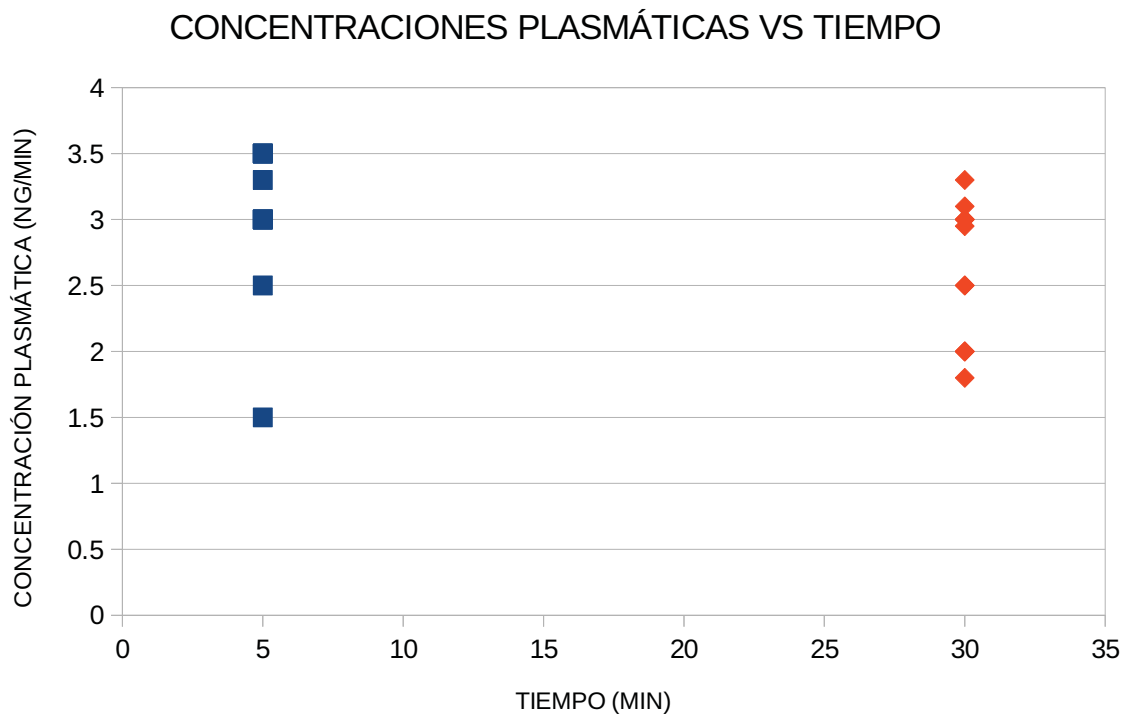


Gráfica 9 resultados de la presión arterial media a los 5 minutos posteriores a la administración de fentanil

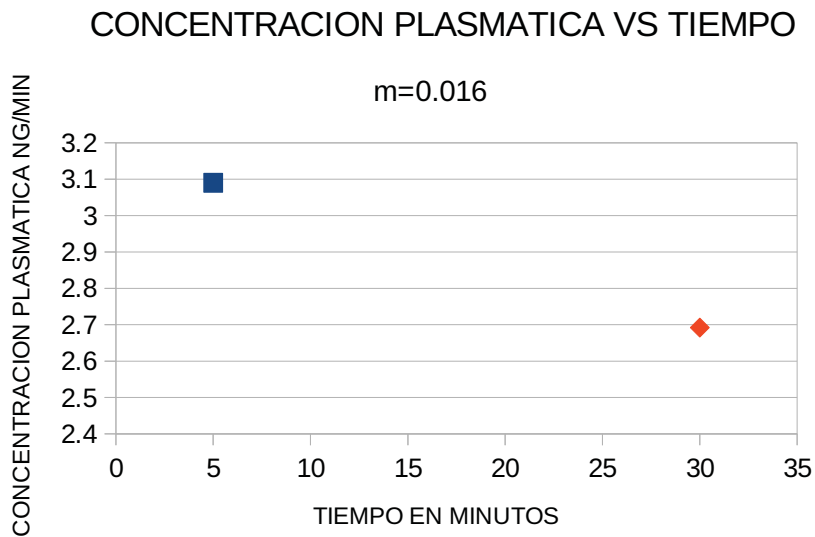
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA A LOS 30 MINUTOS (MMHG)



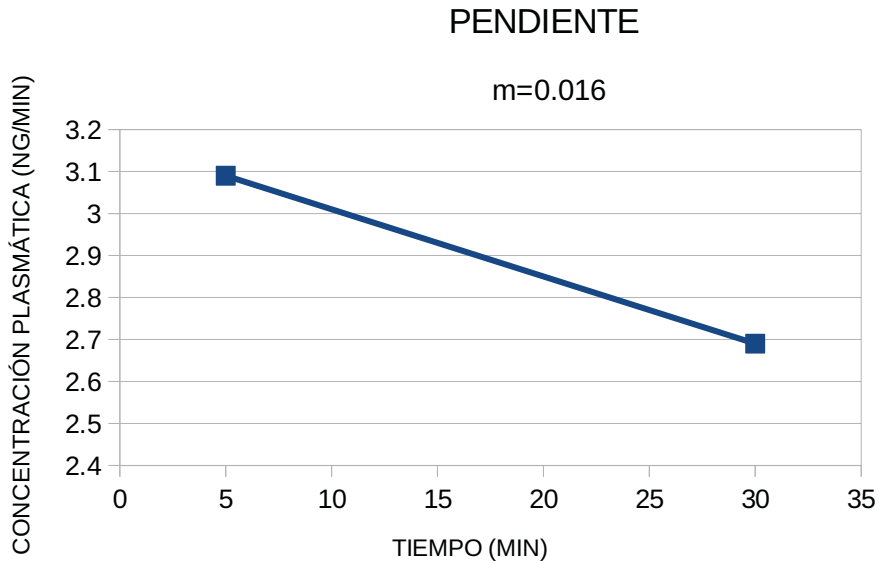
Gráfica 10 resultados de la presión arterial media a los 30 minutos posteriores a la administración de fentanil.



Gráfica 11 se observa las concentraciones plasmáticas usadas en los diferentes tiempos de la administración.



Gráfica 12. Se observa los promedios de las concentraciones plasmáticas a los 5 y 30 minutos de la administración del fármaco.



Gráfica 13. se grafica la pendiente y el decaimiento de los porcentajes de las concentraciones plasmáticas del fentanil a los 5 y 30 minutos.

CONCLUSIONES

Aún en espera de resultados de las muestras por parte del Instituto Nacional de Medicina Genómica

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ No. Ficha: _____

Edad ____ Años

Sexo: M / F

Peso: ____ Kg

Peso ideal: ____ kg

Talla: ____ cm

Estado físico de la ASA: _____ Diagnostico: _____

Cirugía programada _____

Cirugía realizada _____

TOMA DE MUESTRA ARTERIAL	5 MINUTOS	30 MINUTOS
CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA PERFUNDIDA POR SIS-		

BIBLIOGRAFÍA:

1. Dr. Criollo-Muñoz, Dr. Muñoz-Cuevas, Perfusiones intravenosas en modo manual: una estrategia simplificada mediante sistemas de gravedad, Rev Mex de Anestesiología 2014 Vol. 37. Supl. 1 Abril-Junio pp S299-S304
2. Martínez-Segura. TIVA-TCI, en pocas palabras, Rev Mex de Anestesiología 2013 Vol. 36. pp S262-S266
3. Dra. Martínez- Baltazar. Dra Muñoz Cuevas. Combinación Intraoperatoria de Agonistas MU por Vía intravenosa: Fentanil- Sufentanil Rev Mex de Anestesiología 2011, Vol. 34. Supl. pp S200-S205.
4. M.D. Shuttler Ph. D. White Optimization of the radioimmunoassays for Measuring Fentanyl and Alfentanil in Human Serum, Anesthesiology, 1984m 61: 315- 3120.
5. M.D. Shafer, M.D. Varvel, M.D. Scott Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer- controlled infusion pump. Anesthesiology 1990, 78: 1091- 1102.
6. M.D. Glass, PhD James- Pharmacokinetic model driven infusion of fentanyl; assessment of accuracy. Anesthesiology 1990 73:1082-1090.
7. M.B. Ginsberg Brian, M.D. Scott Howell Pharmacokinetic model driven infusion of fentanyl in children. Anesthesiology 1996: 85; 1268-75.
8. M.D. Shafer Steven, M.D. Varvel John Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and rational opioid selection. Anesthesiology 1991, 74:54-65.