Anestesia con Remifentanil + Desflurano vs Fentanil + Desflurano, para Colecistectomía Laparoscópica

Jorge Barzallo Sacoto • Carlos Flores Durán ••

Resumen

Remifentanil es un nuevo agonista de los receptores mu, metabolizado rápidamente por las esterasas inespecíficas en la sangre y en los tejidos, sin depender de ningún órgano y sus metabolitos que se producen son inactivos.

Debido a su perfil farmacológico único, la anestesia basada en Remifentanil combina una anestesia opioide, segura y profunda durante la cirugía, con una recuperación rápida y predecible. Presenta ventajas como la estabilidad hemodinámica, especialmente durante la intubación endotraqueal y la incisión cutánea, así como un reducido riesgo de depresión respiratoria en el post-operatorio.

Comparado con la técnica clásica convencional fentanil-desfluorano, cuyo limitante era el miedo a la sobredosificación de opiodes por lo que se realizaba control de la anestesia, en base a un inhalatorio o propofol, la utilización del remifentanil en bombas de infusión probablemente cambiará nuestros métodos actuales de administración de la anestesia.

Palabras claves: Remifentanil, colecistectomía laparoscópica, opiodes, desflurano, fentanil.

Abstract

Remifentanil is a novel agonist of mu receiving, metabolized for inespecific esterase in blood and tissues, without lolling any organ and its metabolites they are inactive.

Due to their unique pharmacological profile, anesthesia base don Remifentanil combines an opioid, sure and deep for surgery, with a quick and predictable recovery. It presents other advantages like the hemodynamic stability, especially on endotracheal intubations and cutaneous incision, as well as a reduced risk breathing depression in the post-operative room.

Compared with conventional classic technique fentanil-desfluorano whose obstacle was fear opioids overdose being carried out for it control of anesthesia base on the anesthetic inhalator or propofol. In such virtue, use of remifentanil in infusión bombs probably will change our current anesthesia administration methods.

Keywords: Remifentanil, laparoscopic cholecistectomy, opioids, desfluorane, fentanyl.

Introducción

La administración de la anestesia general clásica normalmente se realiza en forma balanceada: inducción con un barbitúrico de acción ultracorta, como el tiopental o un benzodiacépinico, la administración de un relajante muscular para la intubación endotraqueal y la inhalación de un gas anestésico halogenado que sumado a un analgésico opioide, como el fentanilo, 100 veces más potente que la morfina, constituyen las drogas más utilizadas en la actualidad por la especialidad (1).

En el año de 1996 la FDA aprobó el Remifentanil, un nuevo opioide dos veces más potente que el fentanilo y 20 veces más que el alfentanil (2) que ha venido a constituir una droga importante en anestesia. La adición de este opiode posibilita un nuevo esquema anestésico para las cirugías de urgencia y programadas como la colecistectomía laparoscópica, cirugía años atrás compleja que en la actualidad debido a los avances tecnológicos se ha convertido en cirugía ambulatoria, es decir que permite al paciente abandonar el hospital hasta en las primeras 24 horas del postoperatorio. Con esta asociación se consigue: disminuir el consumo de los halogenados (3), brindar una mayor protección neurovegetativa (4), producir menores alteraciones hemodinámicas y obtener un rápido y seguro despertar (5), realidad que contrasta con los esquemas

• Director de Curso de Postgrado de Anestesiología de la Facultad de Ciencias Médicas.
•• Profesor principal de bioestadística de la Facultad de Ciencias Médicas

anestésicos convencionales causantes de importantes alteraciones hemodinámicas, intoxicaciones hepáticas y pulmonares por administración prolongada en especial de los halogenados.

Neurofisiológicamente, la anestesia general produce una depresión filogenética descendente de las principales estructuras nerviosas (6). Esto se conseguía, inicialmente, con potentes mezclas de sustancias que producían una verdadera intoxicación en el paciente con una creciente morbimortalidad.

Con el tiempo, otras drogas han significado considerables alcances en busca del anestésico ideal que debería proporcionar rápida pérdida de la conciencia, rápida metabolización y eliminación, despertar suave, inmediato y agradable, sin efectos depresores circulatorios o respiratorios, ausencia del dolor post-operatorio, etc. No se ha logrado conseguir este propósito con ningún fármaco, pero hoy la anestesia permite al cirujano realizar todo tipo de procedimientos con mínimo riesgo.

Los primeros agentes anestésicos, oxido nitroso, éter, cloroformo, ciclo-propano, trilene y metoxifluorano, tenían suficiente potencia para soportar la agresión quirúrgica pero dejaron de utilizarse cuando se detectaron alteraciones cardiovasculares, respiratorias y renales producto de su utilización.

A partir de 1950, el arsenal anestésico se enriquece con los relajantes musculares o curares, drogas que facilitan la intubación endotraqueal y la manipulación abdominal. En 1951 Laborit y Hugenard (7) introducen un nuevo concepto que revoluciona la práctica anestésica y es el de la protección neurovegetativa con derivados opioides selectivos como la morfina; se da inicio a un nuevo período caracterizado por la asociación de varios agentes para producir anestesia general que administramos en infusión continua, podrían denominarse técnicas ecológicas, porque evitan la polución del gas en el área quirúrgica (8).

Además, debemos recordar que la administración intermitente de un opioide utilizando jeringas puede potencialmente contaminar al paciente por vía sistémica con microorganismos variados, como la hepatitis o el SIDA, constituyendo la administración de los fármacos a través de una bomba de infusión, la forma más segura de evitar estos riesgos (9).

Cuando el paciente ha recibido grandes dosis de opioides, los mismos pueden ser revertidos con drogas antagonistas como la naloxona, para evitar el potencial problema de la remorfinización en las salas de recuperación o de internamiento, así las dosis necesarias del antagonista deberán ser igualmente menores (10). Por tanto ciertos efectos secundarios de los opioides como la náusea y el vómito también serán menores (11). El único inconveniente del uso del remifentanil sigue siendo la obligatoriedad, en vigencia en Europa y Estados Unidos, de establecer una pauta analgésica, veinte o treinta minutos antes de finalizar la intervención quirúrgica, debido a que la intensidad del dolor se hace presente cuando aparece la conciencia y se intensifica durante las primeras horas del postoperatorio. (12)

Con el objetivo de comprobar que el remifentanil + desflurano administrado en bombas de infusión proporciona menor consumo del halogenado y un menor tiempo en el despertar, que con la utilización de fentanil + desflurano, utilizamos los dos esquemas en dos grupos de pacientes.

Materiales y método

Con un diseño experimental fueron incluidos, aleatoriamente, 54 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva en el Hospital Monte Sinaí de Cuenca, Ecuador, en el período noviembre de 2007 a febrero de 2008.
Una vez obtenida la aprobación del Comité de Ética del Hospital y después de la firma del consentimiento informado a todos los pacientes se realizó una canulación endovenosa con un catéter 20G en su miembro superior izquierdo, para infundir una solución de lactato de Ringer a 10ml/Kg. y se monitorizó la PS, FC, oximetría y capnografía.

Para los pacientes del grupo REMI (n = 27) diluimos el frasco ampolla de 5mg de remifentanil en una solución salina de 250ml y conectamos a una bomba de infusión. Se insertó una llave de tres vías entre el catéter de la vena canulada y el equipo de venoclisis.

Se indujo con propofol a 2mg/Kg., seguido del relajante muscular bromuro de rocuronio a 0.6mg/kg y se ajustó el DIAL del vaporizador de desfluorano al 3%, hasta que el paciente perdió la conciencia.

Posterior a la laringoscopia y a la intubación endotraqueal, se procedió a la administración de la solución de remifentanil por la bomba de infusión a una dosis de mantenimiento de 0.3mcg/Kg./min., reajustándose en el intraoperatorio, el goteo y la vaporización del desfluorano, de acuerdo a las respuestas hemodinámicas del paciente. Se registró la PS, FC, oximetría y capnografía cada 10 minutos.

Una vez culminado el procedimiento quirúrgico (último punto en la piel realizado por el cirujano), se suspendió la administración del desfluorano y del remifentanil. Con un cronómetro se registró el tiempo en que recobró la conciencia el paciente hasta que pudo responder verbalmente a preguntas simples.

Se calculó la cantidad del halogenado consumido, en milímetros, mediante una fórmula otorgada por los fabricantes del producto que corresponde a concentración del halogenado por el flujo de O2 en ml y por el tiempo en minutos, dividido para el coeficiente de solubilidad del inhalatorio (13).

A los pacientes del grupo CONV (n=27) se administró fentanilo a 3mcg/Kg., luego se procedió a la inducción del paciente con propofol a la dosis de 2mg/Kg. seguido del relajante muscular bromuro de rocuronio a 0.6mg/Kg. y se ajustó el vaporizador de desfluorano al 3%, hasta que el paciente perdió la conciencia.

Luego de la laringoscopia e intubación endotraqueal se administró, cuando fue necesario, nuevas dosis de mantenimiento de fentanilo y desfluorano de acuerdo a las respuestas hemodinámicas del paciente. La monitorización hemodinámica fue registrada cada 10 min.

Una vez culminado el procedimiento quirúrgico (último punto de sutura en la piel), se suspendió la administración del desfluorano y se registró el tiempo en el que el paciente recobró la conciencia y fue capaz de responder a preguntas simples.

Se midió la cantidad de halogenado consumido, en igual forma que para los pacientes del grupo REMI. En ambos grupos se realizó la administración de 30mg de ketorolaco VV a los diez minutos de iniciada la cirugía.

Se realizó análisis estadístico inferencial. Para las variables continuas (edad, peso, PS, FC, oximetría y capnografía) se utilizó la prueba t de Student y para las variables discretas (género y número de pacientes despiertos a los 3, 5, 10 y 15 minutos) la prueba Chi cuadrado y cálculo del RR con un IC 95%.

Para la prueba de hipótesis se consideraron estadísticamente significativos los valores de P < 0.05.

Tabla 1. Tabla de línea de base

	GRUPO REMI N = 27	GRUPO CONV N = 27	VALOR P
Edad (años)	51.04 ± 18.49	48.93 ± 17.06	0.665
Peso (kg)	69.0 ± 13.68	69.37 ± 13.75	0.921
Sexo (H/M)	16/11	12/15	0.414
Tiempo quirúrgico (min)	39.59 ± 12.13	41.44 ± 11.89	0.573
Frecuencia cardiaca (lat/min)	72.1 ± 6.8	73.1 ± 6.1	0.571
Presión sistólica (mm Hg)	121.3 ± 7.2	122.1 ± 12.2	0.590
Presión diastólica (mm Hg)	74.9 ± 6.2	74.2 ± 3.5	0.478
Oximetría de pulso (%)	98.3 ± 1.2	98.5 ± 1.7	0.619

Resultados

Los grupos fueron comparables en edad, peso, distribución por sexo, variables hemodinámicas y tiempo quirúrgico. Tabla 1.

Las variaciones de la presión sanguínea sistólica y diastólica así como los valores de oximetría y capnografía registrados cada 10 min., fueron similares en ambos grupos en el transoperatorio (P>0.05).

Las diferencias fueron significativas en el consumo del halogenado. El promedio de consumo de desfluorano en el grupo que REMI fue de 13,6 ± 5,8 ml y en el grupo CONV de 25,0 ± 6,3 ml (P = 0,0001).

La recuperación de la conciencia fue medida a los 3, 5, 10 y 15 minutos. A los 3 y 5 minutos hubo mayor número de pacientes despiertos en el grupo de remifentanil (P < 0,05). A los 10 minutos 96,2% de los pacientes (26 de 27) recuperaron la conciencia. A los 15 minutos todos los pacientes estuvieron despiertos. Tabla 2.

Tabla 2. Recuperación de la conciencia

	GRUPO REMI N = 27	GRUPO CONV N = 27	RR	IC (95%)
3 min.	21	7	0.33	(0.17 – 0.65)
5 min.	26	15	0.58	(0.41 – 0.81)
10 min.	26	26	1.00	(0.90 – 1.11)
15 min.	27	27		

Discusión

El remifentanil es de 20 a 30 veces más potente que el alfentanilo. El efecto analgésico pico se produce de 1 a 3 minutos después de la administración (3, 4, 9). No se recomienda el uso del remifentanil a altas

dosis para producir pérdida de conciencia por la alta incidencia de rigidez muscular (5,6). La rigidez muscular puede atenuarse con la administración previa de un bloqueante muscular.

El comienzo de acción y el aumento de la semivida media están alargados en el paciente anciano, por lo que debe reducirse la dosis de remifentanil en un 50%.

En el sistema nervioso central el remifentanil con N2O mantiene intacta la reactividad cerebral vascular al CO2 y un flujo sanguíneo similar a la anestesia con N2O, isoflurano o fentanilo/N2O. La reducción de la presión de perfusión a altas dosis de remifentanil y alfentanilo son debidas a la depresión del sistema hemodinámico (3,10).

El remifentanil como el resto de los opioides puede producir hipotensión y bradicardia moderada. Asociado al propofol o tiopental puede reducir la presión arterial de un 17 a 23% pero en general proporciona una buena estabilidad hemodinámica y no produce liberación de histamina después de administrar bolos de remifentanil de hasta 30mcg/Kg. (6, 10, 14).

A nivel respiratorio produce, como el resto de los opioides, depresión respiratoria dependiente de la dosis. Es más potente que el alfentanil después de una dosis en bolo pero es más rápida la recuperación. Velocidades de infusión de 0.1 mcg/Kg./min. permiten la respiración espontánea en pacientes despiertos y a 0.05 mcg/Kg./min. con isoflurano o menos de 0.05 mcg/Kg./min. con propofol (133 mg/Kg.) en pacientes anestesiados.

El esquema de inducción anestésica utilizado por nosotros se basa en la administración secuencial de hipnótico, relajante muscular y opioide, por esta razón no son frecuentes en nuestra experiencia y tampoco lo fueron en este estudio, las depresiones respiratorias que por otro lado son perfectamente controlables si se tiene precaución con una oxigenación adecuada y evitando administrar los opioides en bolos rápidos, condición que está descrita como la causante de la rigidez torácica.

La rigidez muscular es un efecto que se ha observado con el uso de grandes dosis en bolos (>2 mcg/Kg.) o en infusión (>0.5 mcg/kg./min.), pero se resuelve rápidamente con la administración de succinilcolina u otro bloqueador neuromuscular de acción breve, como los usados rutinariamente durante la intubación endotraqueal (15). Las medidas de apoyo ventilatorio usadas en la actualidad, son suficientes para prevenir que se produzcan episodios de hipoxia.

Algunos casos de rigidez muscular han ocurrido cuando el remifentanil se usa como analgésico postoperatorio. La mayoría de los casos han ocurrido poco tiempo después de administrar un bolo rápido de remifentanil o después de incrementar la velocidad de infusión, por esta razón no se recomienda el uso de bolos de remifentanil para el control del dolor postoperatorio (11).

El remifentanil se comporta siguiendo el modelo bicompartimental durante la primera hora y pasando al modelo tricompartimental después de una hora de infusión. Por su relativa baja liposolubilidad tiene un volumen de distribución bajo. Su vida media se estima en 9 a 11 minutos. Después de una infusión prolongada, independiente del tiempo, son necesarios no más de 3 a 4 minutos para el remifentanil y 44 minutos para el alfentanilo para que su acción desaparezca. El efecto de acumulación del remifentanil es mínimo comparado con el resto de los opioides (5,6).

El remifentanil se metaboliza rápidamente a través de las esterasas plasmáticas inespecíficas, es decir que no es dependiente del nivel plasmático de la seudo colinesterasa específica. El principal metabolito del remifentanil, con un grupo ácido carboxílico, aparece en la orina en un 90%. La vida media de este metabolito es superior a la del remifentanil pero carece prácticamente del efecto. Un segundo metabolito puede producirse hasta en un 1.5% pero es rápidamente hidrolizado por N-de alquilación (11,16).

El remifentanil se utiliza como analgésico durante la inducción y mantenimiento de la anestesia general. Puede ser también una alternativa a la sedación con propofol en cirugía bajo anestesia local a dosis de 0.1 mg/Kg./min. La experiencia clínica sobre el uso del remifentanil con fines de mantener la denominada sedación consciente es mínima en nuestra experiencia, pero para la inducción y el mantenimiento de la anestesia su uso va en aumento.

El remifentanil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los análogos del fentanilo y no es apto para la administración epidural y espinal por contener glicina.

A pesar de que los fabricantes del producto no recomiendan en pacientes embarazadas o durante la lactancia, en niños menores de 2 años y para el uso prolongado en unidades de cuidados intensivos por no tener hasta el momento datos suficientes, hay algunas experiencias sobre su efectividad para la cesárea de emergencia en pacientes cardiópatas sin afectación significativa del Apgar del recién nacido (17).

Los estudios preclínicos in vivo e in vitro, sobre la farmacología del remifentanil indican que:

1. Los efectos del remifentanil están mediados por los receptores.
2. La naloxona, antagoniza los efectos del remifentanil.

3. La potencia del remifentanil es similar a la de los compuestos del grupo de la 4-anilidoperina como el fentanilo, el sufentanilo y el alfentanilo, pero la duración del efecto del remifentanil es mucho menor que la de estos compuestos

4. No existe evidencia de que se acumule después de la administración repetida de bolos o infusiones prolongadas (12).

Los estudios para evaluar las características farmacológicas generales del remifentanil y para buscar reacciones adversas demostraron que es un opioide potente de corta acción. Los efectos cardiovasculares del remifentanil parecen ser mediados predominantemente, si no es que exclusivamente, por receptores de opioides y no hay interacción entre el remifentanil y la succinilcolina (4-5).

Los resultados de la farmacocinética del remifentanil en los estudios de excreción realizados en ratas, ratones y perros, muestran que el metabolismo GR90291X se excreta principalmente por el riñón y que la administración repetida no ocasionó acumulación del medicamento (16-18).

Los estudios de toxicidad reproductiva no contraindican la inclusión de mujeres de edad fértil en los estudios clínicos de este agente, pero en nuestro estudio este tipo de pacientes no fueron incluidos.

Su mecanismo de acción sigue el patrón de los opioides en general. La ocupación del receptor mu. produce una modulación de la proteína G (PG) y una disminución en la actividad de la adenilciclasa (AC), que finalmente se manifiesta como disminución en la producción de AMPc. Por otro lado, la activación del receptor mu. favorece la salida de K y la híper polarización celular. Tanto la disminución de AMPc como la salida aumentada de K conducen a una captación disminuida de Ca. que se traduce como una disminución importante de los niveles de Ca intracelular (Ca) i (5, 6, 17).

Ha sido posible administrar bolos únicos de remifentanil de 1.0 mcg/Kg. e infusiones continuas de 0.1 mcg/Kg./min. hasta por 4 horas a voluntarios masculinos sanos, sin que apareciera depresión respiratoria (SaO2 <90%, frecuencia respiratoria <8 respiraciones por minuto). Después de administrar una infusión continua de 4 horas de duración, la recuperación de la respuesta respiratoria a la hipercarbia ocurre de manera más rápida y menos variable al suspender la infusión de remifentanil que la observada con el alfentanilo (5-15 minutos contra 5-90 minutos). Así mismo, después de administrar una infusión continua de 3 horas asistida por computadora (ICAC) de remifentanil o alfentanilo, la recuperación de la respuesta respiratoria a la hipercarbia fue más rápida y menos variable después de administrar remifentanil (4-45 minutos) que después de alfentanilo (49-285 minutos) (19).

La forma más recomendada de administración parece ser los modelos asistidos por dispositivos electrónicos como la bomba de infusión. En muchas de nuestras unidades quirúrgicas se cuenta con algunos tipos de ellas y de hecho brindan mayor seguridad en la dosificación de mantenimiento. La bomba de infusión utilizada en nuestro estudio en el Hospital Monte Sinaí, fue un dispositivo electrónico de programación digital marca Flogard 6201 (Marga Registrada de Baxter).

El remifentanil produce los efectos hemodinámicos, bradicardia e hipotensión, típicos de los opioides potentes. El inicio del efecto es muy rápido y el intervalo de tiempo para observar el efecto máximo es muy breve. Los efectos de depresión hemodinámica son más notorios cuando se usa simultáneamente con el isofluorano que cuando se usa con N2O. Los efectos hemodinámicos pueden ser revertidos rápidamente por medio de medicamentos adrenérgicos y anticolinérgicos y frecuentemente se resuelven solos, en pocos minutos aun sin tratamiento.

El pretratamiento con glicopirrolato atenúa los efectos hipotensores del remifentanil administrado con isofluorano.

Las variaciones de los valores hemodinámicos durante el transanestésico en ambos grupos de nuestro ensayo no fueron estadísticamente significativas aun desde los valores basales. En nuestro estudio la reducción de la presión sistólica no fue mayor al 15% y la diastólica al 12%. En promedio las variaciones fueron menores al nivel reportado en otros estudios.

El fentanilo utilizado en el grupo de control es un opioide de reconocidas propiedades neurovegetativas y de mayor experiencia en su uso en anestesiología y control del dolor agudo y crónico. Clínicamente ofrece condiciones equiparables a los demás opioides que fueron sintetizados posteriormente como el alfentanilo y sufentanilo. Estos últimos no fueron incluidos en el arsenal terapéutico de nuestro país y cualquier

experiencia con ellos está limitada al uso restringido únicamente en hospitales y clínicas de ejercicio privado.

La recuperación de la anestesia es rápida cuando se administra el remifentanil con N2O o con agentes inhalatorios en concentraciones mínimas. La mayor parte de los pacientes ventilan espontáneamente en menos de 8 minutos. Se han administrado infusiones continuas de remifentanil en dosis de 2 mcg/Kg./min. por lapsos de hasta 12 horas y los pacientes han recobrado el sensorio dentro de los primeros 20 minutos de suspendida la administración.

El hallazgo más significativo en nuestro estudio fue, precisamente, la diferencia en el tiempo que recobraron la conciencia los pacientes del grupo REMI. Dentro de los primeros 3 minutos 21 pacientes del grupo que recibió remifentanil recobraron la conciencia en tanto que únicamente 7 del grupo que recibió fentanilo despertaron (RR 0.33, IC95% 0.17 – 0.65). Hasta los 5 minutos las diferencias fueron significativas (RR 0.58, IC95% 0.41 – 0.81). Desde los 10 minutos ambos grupos fueron iguales. Tabla 2.

Si se espera a que el paciente se recupere rápidamente de la anestesia con remifentanil, pueden ocurrir los siguientes eventos: dolor, ansiedad o agitación, taquicardia o hipertensión. Si no se lava la línea de administración IV al terminar la infusión de remifentanil, puede desarrollarse apnea, rigidez de los músculos del tronco, depresión respiratoria y pérdida de la conciencia (20, 21).

Se debe contar en todo momento con un antagonista de opioides como la naloxona, para usarlo como antídoto en el tratamiento de la depresión respiratoria si se considera necesario. Los efectos de bradicardia e hipotensión del remifentanil se han contrarrestado con el uso de agentes anticolinérgicos (atropina) y adrenérgicos (noradrenalina).

En nuestro estudio las variaciones de frecuencia cardiaca y presión sanguínea fueron mínimas (P > 0,05). Las fluctuaciones de la oximetría de pulso y la capnografía estuvieron dentro de los valores esperados en el curso de un procedimiento anestésico como la colecistectomía laparoscópica en donde se utiliza el pneumoperitoneo para la intervención. Ninguno de los valores, medidos a intervalos de 10 min. tuvo diferencias estadísticamente significativas.

Las desventajas del uso del remifentanil pueden incluir el dolor postoperatorio, la necesidad de una transición a otros opioides en el período postoperatorio, la posibilidad de dolor intraoperatorio casi inmediato al desconectarse la infusión durante la cirugía; tórax leñoso, y depresión respiratoria peligrosa si no se prevé adecuado manejo de la vía aérea (4, 5, 6).

Para minimizar el riesgo de dolor postoperatorio después de la cirugía y a pesar que la colecistectomía laparoscópica cursa con dolor mínimo, nosotros administramos AINES como el ketorolaco, a los 10 minutos de iniciado el procedimiento. También se puede disminuir, pero no concluir, la infusión de remifentanil al final de la cirugía y la titulación descendente puede permitir una rápida recuperación y al mismo tiempo mantener adecuada analgesia que garantiza el bienestar del paciente o se puede infiltrar la anestesia local adecuada en el área quirúrgica para proporcionar la analgesia postoperatoria con anestésicos locales como la bupivacaína.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nalda F. Fentanil y morfina, potencia. De la neuroleptoanalgesia, a la Anestesia – Analgésica. Editorial Interamericana, Madrid 1994. p. 113.
2. Torres LM, Calderón E, Velásquez A. Remifentanil. Uso en anestesia. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 1999; 45:75-80.
3. Rosow C. Remifentanil A unique opioid analgesic. Anesthesiology 1993, 79: 875-876.
4. Egan TD. Remifentanil: an esterase-metabolized opioid. West United States 1997 Mar. J. Med; 166 (3): 202.
5. Miller R. Farmacología de los anestésicos opioides intravenosos. Anestesia. Vol. 1. Editorial Doyma 1988. Barcelona Espana. Pp 726.
6. Bailey P. Stanley T. Farmacología de los anestésicos opioides intravenosos. Barcelona: Editorial Doyma. 2da Ed. 1993: 722-723.
7. Veintimilla F, Egas J, Avellan C. Remifentanil. Un nuevo opioide. Revista Ecuatoriana de Anestesiología. 1998. 1:57-61.
8. Barzallo J, Desfluorano, Anestésicos inhalatorios, compuestos fluorados. Anestesia Básica 2000. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Cuenca 2000: 59-60.

9. Vianna R, Amrein S. Inductors of anesthesiology: Today and Tomorrow: MTP. International Medical Publishers. Clinical evaluation of the propofol. Rio de Janeiro 1998: 257-262.
10. Bayley P. Stanley T: Fentanil, farmacología de los anestésicos opioides intravenosos. Miller R. Anestesia. Vol. 1. Editorial Doyma: 1993; 750-755.
11. Guy J, Hindman BJ, Baker K.: et al: Comparison of remifentanil and fentanil in patients undergoing craniotomy for supratentorial space occupying lesions. Anesthesiology 1997; 86:514-247.
12. Westmoreland CL; Hoke JS; Sebel PS; Pharmakinetic of remifentanil GI87084 in patients undergoing elective surgery. Anesthesiology 1993; 79:893-908.
13. Sung YF, Yarmush J, et al. Remifentanil versus remifentanil/ midazolam for ambulatory surgery during monitored Anesthesia Care Anesthesiology 2001:726-741.
14. Tohomas P., Ebert P, Harkin P. Effect of Remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation University Departament of Anaesthesia, England Br J Anaesth 1999;
15. Paris A, Scholz J. The effect of remifentanil on cerebral blood flow velocity 1998. Anesth Analg; 87 (3) 569-73.
16. Hoke JF; Cunningham F; James MK; Muir KT; Hoffman WE.: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and anfentanil. Departament of Pharmacology, Glaxo Wellcome Inc., Research Triangle Park, North Carolina, USA. J. Pharmacol Exp Ther; 1997 (1): 226-232.
17. Schüttler J. A comparison of remifentanil in patients undergoing major abdominal surgery Clinic for Anaesthesiology, University of Erlangen-Nümberg. Germany: Anaesthesia 1997; 52 (4):291-293.
18. Kovac AL; Azad SS; Steer P; Remifentanil versus anfentanil in a balanced anesthestic technique for total abdominal hysterectomy. J. Clin Anesth; Nov 1997 9(7): 532-541.
19. Castro W. Variaciones hemodinámicas y respiratorias durante la colecistectomía laparoscópica. Revista Ecuatoriana de Anestesiología, 1999; 3(2): 40 – 43.
20. Weiskopf RB. A cost/benedit analysis in inhalation Anesthesia. A program for continuimg pharmacy Education. Liberty Corner, NJ: Ohmeda Pharmaceutical Products Division Inc. 1994. 9-11.
21. Sheider SM, Levingston G. Anestesia en Obstetricia. Anestesia general para cesárea. Sao Paulo: Editora Manole. 1991: 257-266.