



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Comparación de los perfiles farmacodinámicos de tres moléculas de remifentanilo en cuanto a su respuesta hemodinámica a las maniobras de laringoscopia e intubación traqueal



Luis A. Muñoz^{a,*}, Luis E. Reyes^b, Carlos G. Niño^c, Walter G. Gómez^d, William R. Díaz^d, Juan C. Romero^d, Gustavo Mendoza^d, Jimmy J. Arevalo^c

^a Instructor Asociado, Anestesiología y Reanimación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

^b Profesor Titular, Anestesiología y Reanimación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

^c División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Anestesiología y Reanimación, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

^d Anestesiología y Reanimación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de noviembre de 2014

Aceptado el 2 de marzo de 2015

On-line el 21 de mayo de 2015

Palabras clave:

Farmacología
Laringoscopia
Intubación
Anestesia
Hemodinámica

R E S U M E N

Introducción: En Colombia se comercializan diferentes moléculas de remifentanilo que nunca han sido comparadas en un entorno clínico.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue investigar el perfil farmacodinámico de la molécula innovadora de remifentanilo (grupo O: Glaxo SmithKline Manufacturing S.P.A.) y 2 moléculas genéricas (grupo A: Laboratorios Chalver de Colombia S.A. y grupo B: Instituto Biológico Contemporáneo, Argentina) registradas en Colombia.

Métodos: Se llevó a cabo un experimento clínico doble ciego, aleatorizado, controlado. Se comparó la molécula original de remifentanilo (grupo O, n=29) frente a las 2 moléculas genéricas (grupo A, n=29; grupo B, n=32) durante la inducción anestésica e intubación orotraqueal de pacientes adultos ASA I sin predictores de vía aérea difícil. Se evaluaron las dosis 6, 8 y 10 ng/ml (TCI, *Target Controlled Infusion*) con el modelo de Minto. La inducción se complementó con propofol 5 µg/ml (TCI) con modelo de Schneider y rocuronio 0,6 mg/kg. El desenlace primario se evaluó como las diferencias en la presión arterial media y en la frecuencia cardíaca preintubación (momento en que se alcanza la concentración objetivo en sitio efecto) y postintubación (máximo valor alcanzado en 5 min).

Resultados: Se observó similitud en el perfil farmacodinámico de las moléculas de remifentanilo estudiadas. Las diferencias en el cambio de frecuencia cardíaca fue de 1,27 (IC 95%:

* Autor para correspondencia. División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Carrera 19 No. 8a - 32, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jarevalo@fucsalud.edu.co (L.A. Muñoz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2015.03.005>

0120-3347/© 2015 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

☆ Para el grupo de Investigación DEORUM OPUS.

con la molécula A y 1,40 (IC 95%: -2,65;5,46) con la molécula B frente a la molécula O (latidos/min). Las diferencias en el cambio de presión arterial media fueron de 1 (IC 95%: -4,81;6,81) para la molécula A y de 1,82 (IC 95%: -4,08;7,74) para la molécula B frente a la molécula O (mmHg). Hubo un caso de hipotensión arterial en cada grupo.

Conclusión: Los resultados sugieren que desde un punto de vista farmacodinámico las moléculas innovadora y genéricas de remifentanilo son similares para la laringoscopia/intubación con dosis TCI de 6, 8 y 10 ng/ml.

© 2015 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Comparison of the pharmacokinetic profiles of three molecules of remifentanil in terms of hemodynamic response in laryngoscopy and tracheal intubation maneuvers

A B S T R A C T

Keywords:

Pharmacology
Laryngoscopy
Intubation
Anesthesia
Hemodynamics

Introduction: Several remifentanil products are commercialized in Colombia while these have never been compared in a clinical setting.

Objective: The aim of this study was to investigate the pharmacodynamic profile of the branded molecule of remifentanil (group O: Glaxo SmithKline Manufacturing S.P.A.) and two unbranded molecules (group A: Laboratorios Chalver de Colombia S.A. and group B: Instituto Biológico Contemporáneo, Argentina) registered in Colombia.

Methods: We carried out a double-blind, randomized, controlled trial. The branded molecule of remifentanil (group O, n=29) was compared with the two unbranded molecules (group A, n=29; group B, n=32) during anesthetic induction and tracheal intubation in adult patients ASA I without predictors for difficult airway. The target controlled infusion (TCI) doses evaluated were 6, 8 and 10 ng/ml with the Minto model. Induction was complemented with propofol 5 mcg/ml (TCI) with the Schneider model and rocuronium 0.6 mg/kg. The primary outcome was defined as the difference in mean arterial pressure and heart rate pre-intubation (TCI equilibrium) and post-intubation (maximum measurement within 5 minutes).

Results: A similar pharmacodynamic profile was observed between the studied remifentanil molecules. The differences in the change in heart rate were 1.27 (95% CI: -3.11;5.67) with molecule A and 1.40 (95% CI: -2.65;5.46) with molecule B against molecule O (beats/minute). The differences in the change in mean arterial pressure were 1 (95% CI: -4.81;6.81) for molecule A and 1.82 (95% CI: -4.08;7.74) for molecule B against molecule O (mmHg). There was a case of arterial hypotension in each group.

Conclusion: The results suggest that from a pharmacodynamic point of view branded and unbranded remifentanil molecules are similar for laryngoscopy/intubation with TCI doses 6, 8 and 10 ng/ml.

© 2015 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El acto anestésico involucra la administración de medicamentos con acción farmacológica específica orientados al control de la respuesta sistémica a estímulos nocivos, entre ellos la laringoscopia/intubación¹. Varios fármacos y técnicas han sido investigados para la modulación de la respuesta y la liberación de catecolaminas a estos estímulos^{2,3}. Los medicamentos opioides son altamente efectivos en la prevención de este tipo de respuestas, y se emplean tanto en anestesia balanceada como en anestesia total endovenosa^{4,5}. Muchos opioides, como el remifentanilo, cumplen un papel

importante en el control de los cambios en las variables hemodinámicas en respuesta a la intubación orotraqueal^{2,6,7}.

El remifentanilo es un opioide potente sintético de la familia de las anilidopiperidinas con características farmacológicas únicas que lo hacen ideal para la laringoscopia/intubación, principalmente debido a su rápido inicio y finalización de acción al ser usado en infusión continua^{8,9}. Sin embargo, al usar infusiones manuales es común la sobre o la infradosificación del medicamento, lo cual aumenta el riesgo de efectos colaterales. Con la administración vía TCI (*Target Controlled Infusion*, infusión controlada por objetivo) es posible alcanzar concentraciones objetivo en el sitio efecto optimizando el aporte del medicamento y, por ende, el perfil

de seguridad¹⁰. Adicionalmente, dado que los sistemas de TCI permiten a los investigadores obtener concentraciones del medicamento en estado estable muy aproximadas al objetivo, controlando así los aspectos farmacocinéticos en un experimento, las observaciones farmacodinámicas son de gran significado para la farmacología clínica anestésica¹¹.

Frecuentemente en el ámbito clínico es necesario reemplazar los medicamentos originales por moléculas genéricas por razones de costos^{12,13}. Estas moléculas quedan dispuestas para su uso una vez perdida la protección que brindan las patentes sobre los compuestos originales. Sin embargo, existe literatura que sugiere que hay diferencias en el proceso de fabricación que pueden influir en su comportamiento farmacológico, requiriéndose en muchas ocasiones mayores dosis para lograr el efecto deseado^{14,15}.

En Colombia se comercializan diferentes moléculas de remifentanilo que nunca han sido comparadas en un entorno clínico. En nuestro hospital se presentaron reportes de aumento en los requerimientos de remifentanilo para anestesia general después de la introducción de 2 moléculas genéricas. Surgió la hipótesis que los efectos clínicos del remifentanilo observados pudieran ser el resultado de diferencias entre las moléculas innovadora y genéricas del medicamento. El objetivo de este estudio fue investigar el perfil farmacodinámico de la molécula innovadora de remifentanilo (grupo O: Glaxo SmithKline Manufacturing S.P.A.) y 2 moléculas genéricas (grupo A: Laboratorios Chalver de Colombia S.A., y grupo B: Instituto Biológico Contemporáneo, Argentina) registradas en Colombia.

Métodos

Diseño del estudio

Este experimento clínico doble ciego, aleatorizado y controlado fue llevado a cabo en el Hospital de San José (Bogotá) entre febrero de 2012 y noviembre de 2013. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, y el consentimiento informado firmado se obtuvo de cada paciente antes de la aleatorización (Registro ClinicalTrials.gov NCT02048293).

Participantes

La población diana eran hombres y mujeres de entre 18 y 50 años de edad, ASA I, que fuesen a ser sometidos a cualquier procedimiento quirúrgico bajo anestesia general con intubación orotraqueal. Se excluyeron pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier fármaco necesario para la anestesia total endovenosa y quienes reportaran uso crónico de opiáceos, lo cual se puede asociar a mayores requerimientos para la inducción anestésica. Además, las mujeres en estado de embarazo fueron excluidas por las diferencias en la farmacocinética conocida para estos medicamentos. Los pacientes con predictores de vía aérea difícil podrían requerir un procedimiento diferente a la intubación orotraqueal con laringoscopia de visión directa, por lo cual también fueron excluidos.

Intervenciones

Se comparó la molécula innovadora de remifentanilo (grupo O, n=29) frente a 2 moléculas genéricas (grupo A, n=29; grupo B, n=32) durante la inducción anestésica e intubación orotraqueal. El servicio de farmacia entregó una mezcla que contenía una dilución de alguna de las 3 moléculas de remifentanilo a una concentración de 20 µg/ml en un volumen de 50 ml para administración de anestesia endovenosa total. Para la anestesia se emplearon bombas de anestesia endovenosa total (TIVA ORCHESTRA - BASE PRIMEA, FRESenius KABI) con los programas de farmacocinética de Minto para la administración del remifentanilo a concentraciones TCI de 6, 8 o 10 ng/ml y Schneider para la administración de propofol a una concentración TCI de 5 µg/ml¹⁶. El acto anestésico se realizó en forma convencional: preoxigenación hasta obtener SO₂ de 99%, inicio de la infusión de propofol hasta obtener una concentración objetivo en sitio efecto de 5 µg/ml, inicio de infusión de remifentanilo hasta alcanzar la concentración objetivo en sitio efecto de acuerdo a la asignación correspondiente a cada caso y administración de rocuronio a dosis de 0,6 mg/kg previa calibración del monitor TOF-WATCH. Una vez perdido el reflejo corneano, con relajación del maxilar y valor del TOF igual a 0 medido en el abductor del dedo pulgar, el anestesiólogo encargado del caso realizó la laringoscopia/intubación.

Desenlaces

Se emplearon las mediciones de presión arterial media (mmHg) y frecuencia cardíaca (latidos·min⁻¹) como medidas farmacodinámicas principales. La presión arterial y la frecuencia cardíaca son conocidos como los parámetros hemodinámicos más ampliamente usados durante la anestesia y cirugía para evaluar el estado cardiovascular, principalmente en momentos del transoperatorio con injuria programada, como en la intubación orotraqueal o la primera incisión quirúrgica¹⁷. Aunque haya otros parámetros, como el volumen latido, el índice cardíaco y la resistencia vascular sistémica, que pudieran ser más exactos para esta evaluación, estos tienen un uso más limitado en la práctica diaria de la anestesia; por tanto, la presión arterial y la frecuencia cardíaca son claves para la evaluación cardiovascular avanzada durante la anestesia.

Estas variables fueron medidas con el equipo de monitorización anestésica convencional no invasiva. Se registraron 3 veces antes de la intubación (ingreso a la unidad quirúrgica, inicio de monitoría en la sala de cirugía, equilibrio dosis TCI remifentanilo) y 6 veces durante (laringoscopia) y después de la intubación orotraqueal (minutos 1, 2, 3, 4 y 5). El desenlace farmacodinámico se calculó como la diferencia entre los valores basales (momento en que se logra la concentración objetivo en sitio efecto para remifentanilo) y el valor máximo alcanzado en las mediciones subsiguientes (hasta el minuto 5).

Como desenlace secundario se evaluaron las condiciones de intubación mediante la escala de Cooper. Esta escala califica las condiciones de intubación orotraqueal como excelente, buena, regular o pobre. Evalúa la relajación de la mandíbula, la condición de las cuerdas vocales y la respuesta a la

intubación¹⁸. Finalmente, de cada paciente se registró la edad, sexo, peso y talla.

Tamaño de la muestra

No se disponía de información previa en la literatura para el cálculo del tamaño de la muestra. Teniendo en cuenta la capacidad de reclutamiento de pacientes, se predefinió una muestra de 30 pacientes por molécula de remifentanilo. Con este tamaño de muestra se lograría detectar una diferencia de 5 latidos/min entre la molécula innovadora y una molécula genérica con un poder del 80% y nivel de significación de 0,05 si se asume una desviación estándar de 7 para el desenlace de frecuencia cardíaca.

Aleatorización y enmascaramiento

El esquema de aleatorización fue generado usando el sitio en Internet randomization.com (<http://www.randomization.com/>) creado por Gerald E. Dallal el 16 de julio de 2008. Se realizó una aleatorización simple de las 3 moléculas en 3 dosis de remifentanilo comúnmente usadas en nuestro hospital (6, 8 y 10 ng/ml).

El paciente, el anestesiólogo y los investigadores desconocían el fabricante de la molécula de remifentanilo utilizada para la inducción. La molécula solo era conocida por el servicio de farmacia del quirófano del Hospital de San José. El personal del servicio de farmacia no participó en el diseño del estudio, en la administración del medicamento, en la recolección de la información ni en el análisis de datos.

Análisis estadístico

Se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y valores absolutos y porcentajes para las variables categóricas. Para la comparación entre los cambios basales y máximos de frecuencia cardíaca y presión arterial entre la molécula innovadora y genéricas de remifentanilo se empleó la prueba t de Student por considerarse que estas variables fisiológicas presentan una distribución normal en la población ASA I. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas valores de $p < 0,05$.

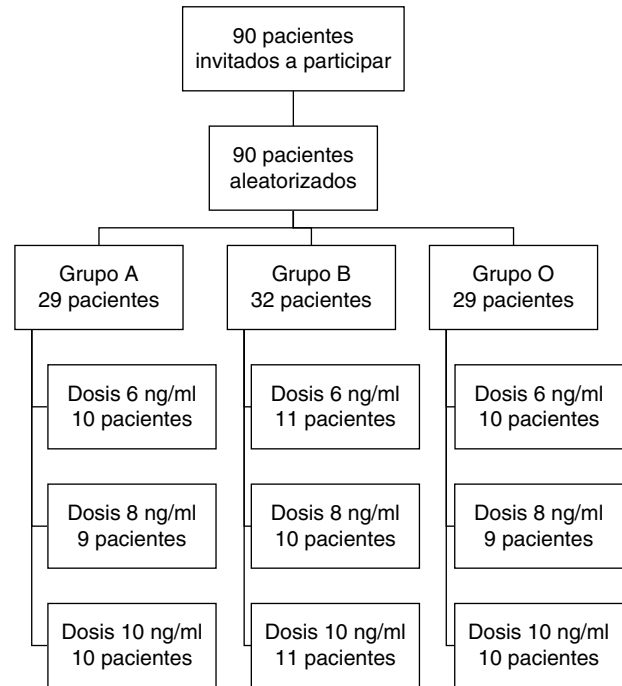


Figura 1 – Flujograma de participantes.

Fuente: autores.

Resultados

Un total de 90 pacientes fueron aleatorizados entre marzo y agosto de 2013. La figura 1 muestra el diagrama de flujo de los participantes y el resultado de la aleatorización. El total de pacientes invitados al estudio firmaron el consentimiento informado y fueron incluidos en el análisis.

La tabla 1 muestra las características de los pacientes según la asignación aleatoria. Los pacientes eran en promedio adultos jóvenes, y la razón hombres:mujeres fue aproximadamente 1:1,1. La mayoría de los pacientes tenían un índice de masa corporal entre normal y sobrepeso. La tabla 2 muestra los resultados de la evaluación de las condiciones de intubación (puntaje de Cooper). Las condiciones de intubación fueron satisfactorias en todos los pacientes

Tabla 1 – Características de los pacientes

Característica	Grupo A (n = 29)	Grupo B (n = 32)	Grupo O (n = 29)	Total (n = 90)
Edad, media (DE)	32,5 (9,24)	31,2 (8,81)	31,4 (9,34)	31,72 (9,03)
Sexo masculino, n (%)	13 (44,83)	11 (34,38)	17 (58,62)	41 (45,56)
Peso (kg), media (DE)	67,0 (14,11)	64,6 (11,38)	64,5 (10,75)	65,41 (12,06)
Talla (m), media (DE)	1,64 (0,09)	1,63 (0,08)	1,64 (0,06)	1,64 (0,08)
IMC, n (%)				
Bajo peso	3 (10,00)	–	2 (6,90)	5 (5,56)
Normal	13 (44,83)	18 (56,25)	16 (55,17)	47 (52,22)
Sobrepeso	13 (44,83)	14 (43,75)	10 (34,48)	37 (41,11)
Obesidad	–	–	1 (3,45)	1 (1,11)

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; kg: kilogramos; m: metros.

Fuente: autores.

Tabla 2 – Condiciones de la intubación (escala de Cooper)

Evaluación (n = 90)	Grupo A (n = 29)	Grupo B (n = 32)	Grupo O (n = 29)	Total
Relajación maxilar, n (%)				
Moderada	1 (3,45)	2 (6,25)	1 (3,45)	4 (4,44)
Buena	28 (96,55)	30 (93,75)	28 (96,55)	86 (95,56)
Cuerdas vocales, n (%)				
Abiertas	29 (100)	32 (100)	29 (100)	90 (100)
Respuesta intubación, n (%)				
Movimiento	2 (6,90)	2 (6,25)	6 (20,69)	10 (11,11)
Ninguna	27 (93,10)	30 (93,75)	23 (79,31)	80 (88,89)
Puntaje de Cooper, n (%)				
Excelente	28 (96,55)	32 (100)	29 (96,55)	88 (97,78)
Buena	1 (3,45)	–	1 (3,45)	2 (2,22)

Fuente: autores.

independientemente del medicamento y la dosis utilizada. En cada grupo de tratamiento se presentó un episodio de hipotensión arterial. Adicionalmente, se observó un episodio de agitación psicomotora en el grupo A y un episodio de hiperalgesia posoperatoria en el grupo B.

Las tablas 3 y 4 muestran el comportamiento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial media, respectivamente. En los 3 grupos de tratamiento se evidencia una reducción progresiva de estas variables hemodinámicas durante el tiempo de seguimiento. No obstante, no fue necesario disminuir la dosis de remifentanilo en ninguno de los 3 grupos, ya que estas reducciones fueron del 0,5% para la frecuencia cardíaca y del 4% para la presión arterial media con respecto a los valores de base (momento del equilibrio del TCI). De igual manera, si bien el evento de interés (laringoscopia/intubación) se puede asociar con aumento de los valores de frecuencia cardíaca y presión arterial media, estos incrementos fueron del 7 y del 9%, respectivamente, con relación a los valores basales; por lo tanto, no fue necesario aumentar los requerimientos (fig. 2).

Los resultados de las pruebas de hipótesis se muestran en la tabla 5. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el perfil farmacodinámico de las moléculas de remifentanilo estudiadas. Sin embargo, las moléculas genéricas presentaron un pequeño aumento en los registros de las variables estudiadas en comparación con la molécula innovadora.

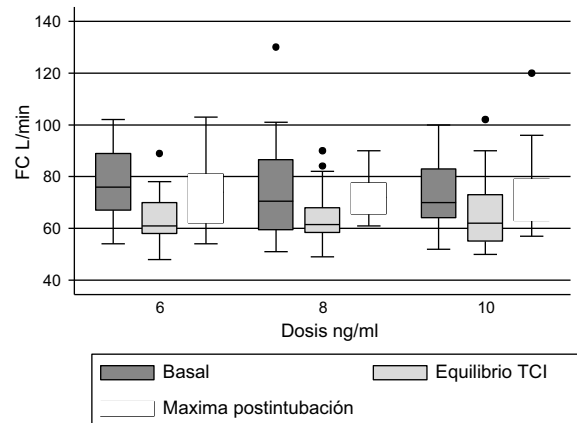
Discusión

En este estudio, tanto la molécula innovadora como las 2 moléculas genéricas de remifentanilo evaluadas produjeron reducción de la presión arterial y frecuencia cardíaca durante la inducción anestésica y controlaron la respuesta hemodinámica a la laringoscopia/intubación orotraqueal. Estos resultados indican que las moléculas genéricas comercializadas en Colombia, aquí comparadas, tienen un perfil farmacodinámico similar a la molécula innovadora, contrario a la hipótesis planteada como resultado de los reportes de problemas de efectividad que antecedieron al estudio.

Los opiáceos son los fármacos más útiles y más ampliamente usados por los anestesiólogos como adyuvantes antes de la laringoscopia e intubación orotraqueal para prevenir incrementos en la presión arterial y en la frecuencia

cardíaca¹⁷. En estudios previos se ha reportado que en algunos casos el efecto sinérgico del remifentanilo con otros fármacos empleados en la inducción anestésica produce reducciones importantes de la respuesta hemodinámica, con lo que se

A Frecuencia cardíaca



B Presión arterial media

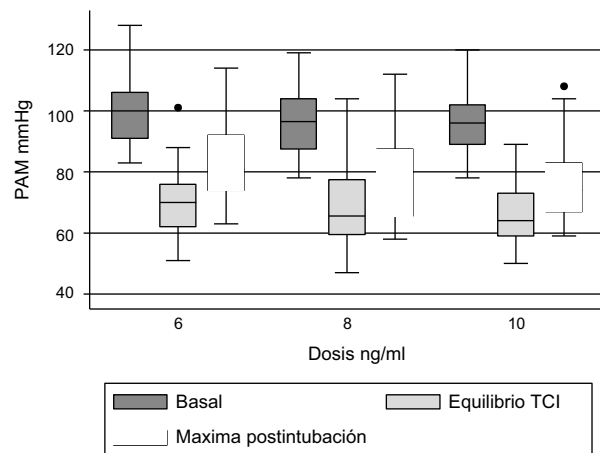


Figura 2 – Comportamiento de la frecuencia cardíaca y presión arterial media durante el seguimiento (n = 90). A: Frecuencia cardíaca. B: Presión arterial media. FC: frecuencia cardíaca; PAM: presión arterial media; TCI: Target Controlled Infusion, infusión controlada por objetivo. Fuente: autores.

Tabla 3 – Seguimiento de la frecuencia cardiaca

Seguimiento	Grupo A (n = 29)	Grupo B (n = 32)	Grupo O (n = 29)	Total (n = 90)
Sala de espera	76,8 (15,42)	75,3 (13,30)	74,5 (14,33)	75,5 (14,21)
Sala de cirugía	76,5 (17,65)	73,3 (12,31)	74,8 (14,26)	74,8 (14,71)
TCI equilibrado	64,0 (9,82)	64 (8,16)	65,3 (13,56)	64,4 (10,57)
6 ng/ml	61,2 (11,02)	66,4 (8,45)	62,9 (8,86)	63,6 (9,42)
8 ng/ml	66,1 (10,04)	61,3 (5,55)	65,5 (14,37)	64,2 (10,31)
10 ng/ml	65 (8,66)	64 (9,66)	67,5 (17,27)	65,4 (12,06)
Laringoscopia	68,3 (10,75)	68,5 (12,05)	70,3 (14,97)	69,0 (12,57)
Minuto 1	68,3 (10,15)	67,7 (9,35)	70,5 (14,67)	68,8 (11,49)
Minuto 2	66,0 (9,52)	66,5 (8,90)	67,1 (12,59)	66,5 (10,30)
Minuto 3	64,9 (9,69)	65,0 (8,58)	66,3 (12,13)	65,4 (10,10)
Minuto 4	64,7 (9,44)	63,8 (7,89)	65,2 (11,50)	64,5 (9,58)
Minuto 5	64,9 (10,61)	63,4 (8,07)	64,2 (10,72)	64,1 (9,73)

TCI: Target Controlled Infusion, infusión controlada por objetivo.

Fuente: autores.

Tabla 4 – Seguimiento de la presión arterial media

Seguimiento	Grupo A (n = 29)	Grupo B (n = 32)	Grupo O (n = 29)	Total (n = 90)
Sala de espera	93,8 (13,08)	92,7 (11,62)	93,5 (11,04)	93,3 (11,81)
Sala de cirugía	98 (10,18)	95,9 (10,67)	99 (11,63)	97,5 (10,79)
TCI equilibrado	68,9 (11,84)	68,3 (13,18)	67,7 (10,75)	68,3 (11,88)
6 ng/ml	72,4 (14,63)	68 (11,48)	69 (7,81)	69,7 (11,41)
8 ng/ml	67,7 (10,46)	71,9 (18,02)	67,6 (12,90)	69,2 (13,93)
10 ng/ml	66,6 (10,21)	65,5 (9,64)	66,5 (12,13)	66,1 (10,32)
Laringoscopia	73,8 (13,88)	73,8 (13,91)	76,0 (18,32)	74,5 (15,32)
Minuto 1	69,3 (10,83)	69,0 (10,51)	71,4 (12,22)	69,9 (11,11)
Minuto 2	69,4 (12,75)	66,4 (11,02)	69,4 (10,58)	68,3 (11,44)
Minuto 3	66,7 (9,80)	64,3 (9,20)	67,1 (11,36)	66,0 (10,10)
Minuto 4	66,5 (9,00)	64,4 (8,43)	66,7 (9,55)	65,8 (8,95)
Minuto 5	67,5 (8,41)	63,3 (9,18)	66 (8,38)	65,5 (8,76)

TCI: Target Controlled Infusion, infusión controlada por objetivo.

Fuente: autores.

requieren ajustes en su dosis o terapias de soporte de volumen o vasoactivas¹⁹. En este estudio no se observaron diferencias con el uso de 3 dosis diferentes del medicamento mediante técnica de anestesia endovenosa total con TCI. Pensamos que esta ausencia de diferencia se puede deber a que los pacientes incluidos en el experimento eran pacientes jóvenes, relativamente sanos, sin comorbilidades mayores y con adecuada reserva cardiaca.

En varios estudios se había sugerido que la respuesta hemodinámica máxima ocurría aproximadamente entre 1 y

5 min después de la intubación orotraqueal^{3,20}. Por esta razón nosotros medimos la presión arterial y la frecuencia cardiaca desde el ingreso a la unidad quirúrgica hasta 5 min después de la intubación, pero no encontramos un punto en el tiempo específico de respuesta máxima. Adicionalmente, no encontramos ninguna respuesta exagerada debido a que hubo una adecuada supresión incluso con las concentraciones objetivo más bajas usadas (6 ng/ml TCI). Creemos que esto se puede deber a las diferencias entre la técnica con TCI y otros métodos convencionales de administración de fármacos. El efecto

Tabla 5 – Comparación entre los cambios máximos de frecuencia cardiaca y presión arterial entre la molécula innovadora y genéricas de remifentanilo

Molécula	Diferencia de medias	IC 95%	p
Grupo O	Referencia	–	–
Frecuencia cardiaca (latidos/min)			
Grupo A	1,27	–3,11;5,67	0,563
Grupo B	1,40	–2,65;5,46	0,491
Presión arterial media (mmHg)			
Grupo A	1	–4,81;6,81	0,731
Grupo B	1,82	–4,08;7,74	0,538

Fuente: autores.

pico del remifentanilo se alcanza a los 1,6 min⁸. Es solo después de este periodo que se puede garantizar una adecuada concentración en sitio efecto, y si la laringoscopia/intubación orotraqueal se realiza anticipadamente, el objetivo de la administración del opiáceo no es alcanzado.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra que la frecuencia cardíaca y la presión arterial presentan gran variabilidad interpaciente. Esto pudo afectar al poder del estudio para detectar una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados. Teniendo en cuenta que la desviación estándar observada fue mayor, se estima que el poder del estudio se redujo a un 50% para detectar cambios de 5 latidos/min. Adicionalmente, los pacientes presentaron variabilidad en el tiempo necesario para alcanzar un valor de 0 en el monitor TOF, el cual era un requisito antes de realizar la laringoscopia. Esto pudo modificar el tiempo entre el momento en que se alcanza la concentración objetivo del medicamento y la laringoscopia/intubación, y por lo tanto algunos pacientes permanecieron expuestos a dosis altas de propofol y remifentanilo por más tiempo, lo cual modularía excesivamente la respuesta hemodinámica.

Conclusión

Los resultados muestran, por primera vez en un experimento clínico aleatorizado, similitud farmacodinámica entre la molécula innovadora de remifentanilo y 2 moléculas genéricas comercializadas en Colombia. Diferencias en las concentraciones en sitio efecto empleadas con el modelo de Minto no tuvieron impacto clínico aparente. El alto grado de similitud en el comportamiento de las variables presión arterial media y frecuencia cardíaca sugieren la posibilidad de comparar los resultados de estudios clínicos realizados con cualquiera de estas 3 moléculas. No obstante, el seguimiento a futuros reportes de fracaso en la modulación de la respuesta hemodinámica a la intubación con moléculas genéricas pudiera generar hipótesis claras frente a las causas del fracaso. Por ejemplo, defectos en lotes específicos del medicamento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

El presente estudio fue financiado con recursos propios del Departamento de Anestesiología, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Departamento de Farmacia por su participación en el proceso de aleatorización y cegamiento.

REFERENCIAS

- Rose DK, Cohen MM. The airway: Problems and predictions in 18,500 patients. *Can J Anaesth.* 1994;41:372-83.
- Miller DR, Martineau RJ, O'Brien H, Hull KA, Oliveras L, Hindmarsh T, et al. Effects of alfentanil on the hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. *Anesth Analg.* 1993;76:1040-6.
- Thompson JP, Hall AP, Russell J, Cagney B, Rowbotham DJ. Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1998;80:467-9.
- Ko SH, Kim DC, Han YJ, Song HS. Small-dose fentanyl: Optimal time of injection for blunting the circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg.* 1998;86:658-61.
- Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology.* 1997;87:213-27.
- Casati A, Fanelli G, Albertin A, Deni F, Danelli G, Grifoni F, et al. Small doses of remifentanil or sufentanil for blunting cardiovascular changes induced by tracheal intubation: A double-blind comparison. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:108-12.
- Albertin A, Casati A, Federica L, Roberto V, Travaglini V, Bergonzi P, et al. The effect-site concentration of remifentanil blunting cardiovascular responses to tracheal intubation and skin incision during bispectral index-guided propofol anesthesia. *Anesth Analg.* 2005;101:125-30.
- Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg.* 1993;77:1031-40.
- Servin FS, Billard V. Remifentanil and other opioids. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;182:283-311.
- Moerman AT, Herregods LL, de Vos MM, Mortier EP, Struys MM. Manual versus target-controlled infusion remifentanil administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg.* 2009;108:828-34.
- Egan TD. Target-controlled drug delivery: Progress toward an intravenous 'vaporizer' and automated anesthetic administration. *Anesthesiology.* 2003;99:1214-9.
- Gauzit R, Lakdhari M. Generic antibiotic drugs: Is effectiveness guaranteed? *Med Mal Infect.* 2012;42:141-8.
- Garcia MM, Angelini MC, Thomas T, Lenz K, Jeffrey P. Implementation of an opioid management initiative by a state Medicaid program. *J Manag Care Pharm.* 2014;20:447-54.
- Estévez C, Francisco E. Estudio de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. *Rev Med Urug.* 2000;16:133-43.

15. Estévez F, Parrillo S, Cedrés M. Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. *Rev Med Urug.* 2012;28:165-73.
16. Tafur B, Flórez LAEL. Aplicación práctica de los nomogramas de remifentanil y propofol. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2009;37:311-9.
17. Yeganeh N, Roshani B, Latifi H, Almasi A. Comparison of target-controlled infusion of sufentanil and remifentanil in blunting hemodynamic response to tracheal intubation. *J Inj Violence Res.* 2013;5:101-7.
18. Rao MH, Venkatraman A, Malleswari R. Comparison of intubating conditions between rocuronium with priming and without priming: Randomized and double-blind study. *Indian J Anaesth.* 2011;55:494-8.
19. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg.* 2000;90:161-7.
20. Helfman SM, Gold MI, DeLisser EA, Herrington CA. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: Lidocaine, fentanyl, or esmolol? *Anesth Analg.* 1991;72:482-6.