

DEPRESIÓN RESPIRATORIA E INESTABILIDAD HEMODINÁMICA ASOCIADAS A FENTANILO MAS PROFOFOL VERSUS REMIFENTANILO EN BIOPSIA PROSTÁTICA*

Flor de María Muñoz Moreno¹,

Enrique Rafael Poma Gil^{1,2}

RESUMEN

Objetivo. Determinar si el remifentanilo se asocia a una menor depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica que la combinación fentanilo más propofol durante la biopsia prostática.

Material y método. Se realizó un estudio analítico, observacional, de cohorte prospectiva, mediante las historias clínicas y la observación del procedimiento en sala de operaciones en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte; se sometieron a biopsia prostática 80 pacientes ajustados a los criterios de selección. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba chi cuadrado y T student.

* Recibido: 15 de setiembre del 2017; aprobado: 30 de octubre del 2017.

1 Escuela de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo-Perú.

2 Servicio de Anestesiología del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.

Resultados. El estudio se realizó con una muestra de 80 pacientes y se comparó el grupo de estudio de remifentanilo (n= 32) vs. Fentanilo más propofol (n=32). Con respecto a la edad no hubo significancia. Con remifentanilo 11 casos (34,38%) presentaron HTA y con fentanilo más propofol 8 casos (25%) presentaron HTA. Con remifentanilo 10 pacientes (31,25%) presentaron ASA II y con fentanilo más propofol, 8 pacientes (25%) presentaron ASA II. La FR basal no tuvo significancia (20 vs. 20,28) en ambos grupos. A los 5, 10, 15 y 20 se evidenció una disminución de la FR en el grupo fentanilo más propofol (14.06, 14.97, 16.28, 17.31 rpm) en comparación de remifentanilo (16.16, 16.53, 17.13, 17.50 rpm). El porcentaje de saturación de oxígeno (satO₂) fue mayor en el grupo remifentanilo (98.53, 95.81, 96.13, 96.72, 97) en comparación con fentanilo más propofol (98.47, 94.88, 95.50, 96.16, 96.47). La frecuencia cardiaca fue mayor en el grupo remifentanilo (77.19, 71,47, 71.88, 72.41, 73.06) en comparación con el grupo fentanilo más propofol (73.44, 65.28, 65.28, 66.34, 67.72 lpm). La PAS y diastólica fue mayor en el grupo remifentanilo.

Conclusión. El remifentanilo produce menor depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica en comparación con el fentanilo más propofol en biopsia prostática.

Palabras clave: Depresión respiratoria, inestabilidad hemodinámica, remifentanilo, fentanilo, propofol, biopsia prostática.

RESPIRATORY DEPRESSION AND HEMODYNAMIC INSTABILITY ASSOCIATED WITH FENTANYL PLUS PROPOFOL VERSUS REMIFENTANIL IN PROSTATE BIOPSY

ABSTRACT

Objective. To determine if remifentanil is associated with lower respiratory depression and hemodynamic instability than the combination of Fentanyl plus propofol during prostate biopsy.

Material and method. An analytical, observational, prospective cohort study was carried out through clinical histories and observation of the procedure in the operating room at the Regional Institute of Neoplastic Diseases - North. 80 patients adjusted to the selection criteria were subjected to prostate biopsy; for the statistical analysis the chi-square test and T student were used.

Results. The study was conducted with a sample of 80 patients and the remifentanyl study group ($n = 32$) was compared. Fentanyl plus propofol ($n = 32$), with respect to age where there was no significance. With Remifentanyl, 11 cases (34.38%) presented HBP and with Fentanyl plus propofol, 8 cases (25%) presented HBP. With Remifentanyl 10 patients (31.25%) presented ASA II and with Fentanyl plus propofol, 8 patients (25%) presented ASA II. The baseline FR was not significant (20 vs. 20.28) in both groups. At 5, 10, 15 and 20. There was a decrease in FR in the group Fentanyl plus propofol (14.06, 14.97, 16.28, 17.31 rpm) compared to Remifentanyl (16.16, 16.53, 17.13, 17.50 rpm). The percentage of oxygen saturation (satO₂) was higher in the Remifentanyl group (98.53, 95.81, 96.13, 96.72, 97) compared to fentanyl plus propofol (98.47, 94.88, 95.50, 96.16, 96.47). The heart rate was higher in the Remifentanyl group (77.19, 71.47, 71.88, 72.41, 73.06) compared to the Fentanyl plus propofol group (73.44, 65.28, 65.28, 66.34, 67.72 bpm). The SBP and Diastolic was higher in the Remifentanyl group.

Conclusion. Remifentanyl produces lower respiratory depression and hemodynamic instability compared to Fentanyl plus propofol in prostatic biopsy.

Key words: Respiratory depression, hemodynamic instability, Remifentanyl, Fentanyl, propofol, prostatic biopsy.

INTRODUCCIÓN

Para la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), la depresión respiratoria consecutiva a la administración de opiáceos puede definirse como frecuencia menor a 10 respiraciones/min, saturación arterial de oxígeno inferior al 90%, hipercapnia mayor de 50 mmHg o signos clínicos como somnolencia, sedación, apnea periódica o cianosis. El grado de depresión no solo depende de la dosis, sino también de la vía de administración y de la velocidad de acceso al SNC. La depresión es máxima por vía IV e interventricular, y mínima por vía oral y epidural.

La *inestabilidad hemodinámica* es la caída asintomática de la presión arterial con cifras inferiores a 90/50 mmHg, asociadas a disfunción orgánica, angina intensa, insuficiencia cardiaca grave, compromiso de la perfusión periférica, deterioro de la función renal con oligoanuria, disminución del nivel de conciencia o aparición de acidosis láctica.

La *sedo-analgesia* para procedimientos, corresponde a la utilización de analgésicos de acción corta y fármacos sedativos que permitan el desarrollo efectivo de procedimientos, mientras se monitoriza al paciente por posibles efectos adversos cardiorrespiratorios. No hay contraindicaciones absolutas para SAP. Dentro de las contraindicaciones relativas se incluye: edad avanzada, comorbilidades significativas del paciente y signos de dificultad ventilatoria.

Los péptidos opioides no solo han sido utilizados como el pilar del tratamiento del dolor relacionado con el cáncer, sino también como un fármaco importante para la sedo analgesia y del dolor peri operatorio. Citrato de fentanilo es un agonista narcótico sintético opioide, con acción analgésica y anestésica. Por vía intravenosa su acción se instala dentro de 2 - 3 minutos, con una duración de unos 30 minutos. Su potencia es alta (75 a 100 veces más en comparación con morfina); se asocia con menos efectos cardiovasculares que la morfina. Sus principales efectos colaterales son depresión respiratoria, disminución de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, tórax leñoso y además puede producir náuseas y vómitos.

El propofol es un hipnótico de acción ultrarrápida. Su inicio de acción es a los 20-30 segundos de su administración y su efecto tiene una duración máxima de unos 4-6 minutos. Se redistribuye rápidamente por su liposolubilidad, atravesando la barrera hematoencefálica con gran rapidez.

El remifentanilo es un fármaco anestésico agonista de los receptores μ opioides, con una potencia analgésica similar al fentanilo. Es el primero de los opioides metabolizado por las esterases. Tiene una corta duración de acción, con una vida media de 8 a 10 minutos.

La biopsia de próstata sigue siendo el *gold estándar* para el diagnóstico de cáncer prostático. Es usualmente realizado como un procedimiento de rutina bajo la ecografía utilizando un transductor; se considera segura y es realizada frecuentemente en pacientes ambulatorios y usualmente en el consultorio.

El objetivo del presente estudio fue determinar si el remifentanilo se asocia a menor depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica que la combinación fentanilo más propofol durante biopsia prostática en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.

MATERIAL Y MÉTODO

Área del estudio. El presente estudio se llevó a cabo en el Servicio de Anestesiología del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásica de Trujillo. La investigación fue conducida de setiembre 2016 a enero del 2017.

POBLACIÓN Y MUESTRA

El estudio corresponde a un diseño analítico, observacional, de cohortes prospectivas, durante el periodo comprendido entre setiembre del 2016 a enero del 2017, ingresando al estudio 80 pacientes, los cuales fueron distribuidos en dos grupos: el grupo remifentanilo (n=32) y el grupo fentanilo más propofol (n=32), ASA grado I y II, pacientes en quienes se podía determinar las condiciones a evaluar: frecuencia respiratoria, patrón respiratorio, saturación periférica de oxígeno, frecuencia cardiaca y presión arterial.

DEFINICIONES Y MEDICIONES

La definición de depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica asociado a fentanilo más propofol vs. remifentanilo en biopsia prostática fue realizada según la Sociedad Americana de Anestesiología y guías clínicas). La depresión respiratoria consecutiva a la administración de opiáceos puede definirse como frecuencia menor a 10 respiraciones/min, saturación arterial de oxígeno inferior al 90%, hipercapnia mayor de 50 mmHg o signos clínicos, como somnolencia, sedación, apnea periódica o cianosis. La *inestabilidad hemodinámica* es la caída asintomática de la presión arterial con cifras inferiores a 90/50 mmHg, asociadas a disfunción orgánica, angina intensa, insuficiencia cardiaca grave, compromiso de la perfusión periférica, deterioro de la función renal con oligoanuria, disminución del nivel de conciencia o aparición de acidosis láctica. Se obtuvo datos importantes, donde pudimos evidenciar que el remifentanilo presenta menor depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica que fentanilo más propofol, lo que coincide con los resultados encontrados en la literatura revisada y coincide con lo propuesto en nuestro objetivo.

PROCEDIMIENTO

Se revisaron los historias clínicas y se ejecutó la investigación en sala de operaciones. Se comprobaron los criterios de inclusión y exclusión. Se registraron los datos en una ficha de recolección que incluía información como la edad, IMC, HTA, IRA, alergia a medicamentos. Asimismo ASA I y II y las variables depresión respiratoria (FR, apnea, saturación de oxígeno) e inestabi-

lidad hemodinámica (FC, PA). Una vez obtenidos los datos, automáticamente se creó una base de datos en Excel. Allí mismo se codificaron las variables cualitativas y cuantitativas elaborando la base de datos de final, procediendo a realizar el análisis correspondiente.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue realizado tomando en cuenta los principios de investigación con seres humanos de la Declaración de Helsinki II y contó con el permiso del Comité de Investigación y Ética del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas.

ANÁLISIS DE DATOS

El registro de datos consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 25.0.

Los datos numéricos fueron expresados en medias \pm desviación estándar. Los datos de las variables cualitativas serán expresados en proporciones y porcentajes. Se utilizó el T de student para muestras cuantitativas y el Chi cuadrado para muestras cualitativas.

RESULTADOS

Tabla 1

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y GRUPOS DE ESTUDIO. INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS - NORTE. SETIEMBRE 2016 - ENERO 2017

Características clínicas	Grupos de estudio		Valor p
	Remifentanilo (n = 32)	F + P (n = 32)	
Edad (años)	69,25 \pm 8,71	68,72 \pm 8,40	0,805
IMC	25,15 \pm 0,85	24,77 \pm 1,32	0,170
HTA (Si/T)	11 (34,38%)	8 (25%)	0,412
ASA (II/T)	10 (31,25%)	8 (25%)	0,578

* = t student; Chi cuadrado; T=total.

Tabla 1. Muestra la distribución de pacientes según las características clínicas y grupos de estudio. Se observa que la edad, el IMC, HTA y el ASA estuvieron distribuidas homogéneamente en cada uno de los grupos.

Tabla 2. Muestra la distribución de los pacientes según variaciones respiratorias (frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno) en cada uno de los grupos de estudio, observando que en las medidas basales no hubo diferencia significativa; sin embargo, a partir de los 5 minutos hacia adelante hubo diferencias significativas, encontrando que el grupo remifentanilo tuvo menor variación en relación al otro grupo.

Tabla 2

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN VARIACIONES RESPIRATORIAS Y GRUPOS DE ESTUDIO

Variaciones respiratorias	Grupos de estudio		Valor p
	Remifentanilo (n = 32)	F + P (n = 32)	
Frecuencia respiratoria			
Basal	20 ± 1,27	20,28 ± 1,73	0,461
5 minutos	16,16 ± 1,82	14,06 ± 2,30	0,001
10 minutos	16,53 ± 1,19	14,97 ± 2,12	0,001
15 minutos	17,13 ± 1,21	16,28 ± 1,97	0,043
20 minutos	17,50 ± 1,32	17,31 ± 2,01	0,660
Saturación de oxígeno			
Basal	98,53 ± 0,51	98,47 ± 0,57	0,644
5 minutos	95,81 ± 0,90	94,88 ± 1,45	0,003
10 minutos	96,13 ± 0,61	95,50 ± 1,39	0,023
15 minutos	96,72 ± 0,73	96,16 ± 0,95	0,010
20 minutos	97 ± 0,62	96,47 ± 0,92	0,009

Tabla 3. Muestra la distribución de pacientes según variaciones hemodinámicas (frecuencia cardiaca y presión arterial) y grupos de estudio, observándose que en la frecuencia cardiaca desde las medidas basales en adelante hubo diferencias significativas, encontrándose que el grupo remifentanilo tuvo menor efecto adverso que fentanilo más propofol.

Tabla 3

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN VARIACIONES HEMODINÁMICAS Y GRUPOS DE ESTUDIO

Variaciones hemodinámicas	Grupos de estudio		Valor p
	Remifentanilo (n = 32)	F + P (n = 32)	
Frecuencia cardiaca			
Basal	77,19 ± 6,63	73,44 ± 6,41	0,025
5 minutos	71,47 ± 6,40	65,28 ± 5,58	0,001
10 minutos	71,88 ± 6,36	65,28 ± 4,83	0,001
15 minutos	72,41 ± 6,20	66,34 ± 5,10	0,001
20 minutos	73,06 ± 6,12	67,72 ± 5,21	0,001
Presión arterial sistólica			
Basal	118,13 ± 13,66	114,69 ± 14,53	0,333
5 minutos	104,38 ± 13,66	96,09 ± 10,53	0,009
10 minutos	103,13 ± 13,06	95,31 ± 9,75	0,009
15 minutos	104,69 ± 12,95	101,72 ± 10,97	0,326
20 minutos	107,97 ± 13,07	104,03 ± 11,61	0,207
Presión arterial diastólica			
Basal	77,50 ± 10,63	73,75 ± 10,24	0,156
5 minutos	64,06 ± 9,79	58,28 ± 8,09	0,012
10 minutos	65,31 ± 7,18	59,47 ± 7,62	0,002
15 minutos	68,28 ± 7,47	63,75 ± 7,30	0,017
20 minutos	70,47 ± 9,19	66,25 ± 7,41	0,047

Con respecto a la presión arterial sistólica, la medida basal en ambos grupos no hubo diferencia significativa; sin embargo, a los 5 y 10 minutos hubo diferencia significativa, pero de ahí en adelante no hubo diferencia significativa, lo que demuestra que el grupo remifentanilo tuvo menor variación en relación con el otro grupo. Asimismo, en la medida de presión arterial diastólica se observa que en el control basal no hubo diferencia significativa, sin embargo a partir de los 5 minutos en adelante hubo diferencias significativas, por lo que podemos decir que remifentanilo tuvo menor variación en relación con el otro grupo.

DISCUSIÓN

La depresión respiratoria consecutiva a la administración de opiáceos puede definirse como frecuencia menor a 10 respiraciones/min, saturación arterial de oxígeno inferior al 90%, hipercapnia mayor de 50 mmHg o signos clínicos como somnolencia, sedación, apnea periódica o cianosis. La *inestabilidad hemodinámica* es la caída asintomática de la presión arterial con cifras inferiores a 90/50 mmHg, asociadas a disfunción orgánica, angina intensa, insuficiencia cardiaca grave, compromiso de la perfusión periférica, deterioro de la función renal con oligoanuria, disminución del nivel de conciencia o aparición de acidosis láctica. La sedoanalgesia para procedimiento (SAP) incorpora la administración endovenosa de medicamentos sedantes y disociativos, a veces asociados a opioides de acción corta. La droga ideal para SAP debe ser de inicio rápido y acción corta, mantener la estabilidad hemodinámica y tener pocos efectos adversos. Entre los más utilizados, el citrato de fentanilo, es un agonista narcótico sintético opioide, con acción analgésica y anestésica. Se caracteriza por un inicio rápido, de corta duración y alta eficiencia. Sus principales efectos colaterales son depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, tórax leñoso. El propofol es un hipnótico de acción ultrarrápida. Su inicio de acción es a los 20-30 segundos de su administración y su efecto tiene una duración máxima de unos 4-6 minutos. Se redistribuye rápidamente por su liposolubilidad, atravesando la barrera hematoencefálica con gran rapidez. El remifentanilo es un fármaco anestésico agonista de los receptores μ opioides, con una potencia analgésica similar al fentanilo. Tiene una corta duración de acción, con una vida media de 8 a 10 minutos, siendo previsible la terminación de su efecto. El efecto analgésico pico se produce de 1 a 3 minutos después de la administración, y proporciona una buena estabilidad hemodinámica.

En relación con la depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica, nuestro estudio encontró que el grupo remifentanilo tuvo menor efecto adverso, tanto en la función respiratoria como en la hemodinámica, en comparación con el grupo fentanilo más propofol. Estos resultados son similares a los encontrados por Hirsh en el 2010 en Norteamérica, donde se realizó una comparación de estrategias sedantes empleando la combinación de propofol más fentanilo en pacientes tributarios a endoscopia digestiva alta en cuarenta y dos niños, quienes fueron rdbdomizados a recibir las combinaciones respectivas 2mg/kg propofol más 1 ug/kg de fentanilo (grupo F; N=20) 0 0.5 ug/kg bolos de remifentanilo (grupo R; N=22). Se encontró que los periodos de apnea y la caída de la saturación periférica por debajo de los 90% ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de fentanilo (31,8% vs 0%), concluyendo que el remifentanilo provee buenos efectos sedativos y analgésicos con menor frecuencia de efectos adversos. Por otro lado, Rauf en el 2013, en Turquía, publicó una investigación con la finalidad de comparar los efectos de estrategias de sedación con propofol combinado con fentanilo y remifentanilo en procedimientos de cirugía menor en una población pediátrica, encontrando que la frecuencia de apnea luego de la inducción, así como la duración de las apneas, fueron superiores en el grupo con fentanilo. No se observaron episodios durante el procedimiento y la frecuencia respiratoria intraoperatoria y la recuperación postquirúrgica fueron superiores en el grupo con remifentanilo. Probablemente el remifentanilo por la introducción de un grupo metil - ester en la cadena N- acil del anillo piperidina aumenta la susceptibilidad para el metabolismo de las esterasas y condiciona al rápido fin de su efecto, proporcionado una buena estabilidad hemodinámica y función respiratoria.

En ambos grupos del presente estudio no se encontraron episodios de apnea.

Dentro de las limitaciones, encontramos que en el grupo de remifentanilo hubo algunos pacientes que tuvieron cáncer basocelular y gástrico, mientras que en el grupo de fentanilo más propofol no hubo ningún paciente con alguna enfermedad de fondo. Sería bueno que en un próximo estudio no se considerara a estos pacientes afectados con cáncer para evitar sesgos.

Se recomienda continuar haciendo más estudios en los diferentes hospitales de la región norte para poder llegar a un consenso en la utilización de fármacos para la realización del procedimiento.

CONCLUSIÓN

El presente estudio demostró que el grupo remifentanilo tuvo menor depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica, en comparación con el grupo fentanilo más propofol.

FINANCIAMIENTO

No hubo fondos para la presente serie. La investigación fue financiada por el autor.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con personas, institución; tampoco intereses no financieros, como políticos, personales, religiosos, ideológicos, académicos, intelectuales, comerciales o de cualquier otro tipo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calderón E, De Antonio P, Torres LM, Garcia D, Pla EC, Pernia A. Depresión respiratoria tras analgesia postoperatoria con remifentanilo. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 1999;46(6):272.
2. Opiáceos intratecales y depresión respiratoria: ¿un mito en obstetricia? - ClinicalKey [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2016].
3. Muñoz FRG. Insuficiencia respiratoria aguda. *Acta Med Per.* 2010;27(4):286.
4. Otero P, Jacomet L, Pisera D, Rebuelto M, Hallu R. Estudio preliminar de los efectos cardio-respiratorios del fentanilo en caninos anestesiados con halotano. *Arch Med Vet.* 2000;32(2):185-192.
5. GutierrezCamusA.pdf [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2016]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8776/GutierrezCamusA.pdf?sequence=1&isAllowed>
6. Promoción de la salud y prevención de las enfermedades para un envejecimiento activo y con calidad de vida | Aliaga-Díaz | Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2016].

7. Giraldo JC, Guerrero M. Inducción de la anestesia. Agentes inductores. *Princ Básicos Anestesiol Cent Editor Univ Rosario Bogotá Colomb.* 2004;70-71.
8. Amelio Carrillo G. Anestesia endovenosa en el servicio de cirugía ambulatoria. *Rev Mex Anestesiol [Internet].* 2006 [citado 7 de octubre de 2016]; Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2006/cmas061s.pdf>
9. PJMS-32-1291.pdf [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5103151/pdf/PJMS-32-1291.pdf>
10. Tesis.pdf [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/23680/1/tesis.pdf>
11. Kurdi MS, Deva RS. A comparison of two different proportions of ketofol with fentanyl-propofol for sedoanalgesia for tubal sterilization by minilaparotomy: A randomized double-blind trial. *J Obstet Anaesth Crit Care.* 7 de enero de 2015;5(2):84.
12. Armenian P, Olson A, Anaya A, Kurtz A, Ruegner R, Gerona RR. Fentanyl and a Novel Synthetic Opioid U-47700 Masquerading as Street «Norco» in Central California: A Case Report. *Ann Emerg Med.* 20 de julio de 2016.
13. Nelson L, Schwaner R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol.* diciembre de 2009;5(4):230-41.
14. Deutschman CS, Harris AP, Fleisher LA. Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg.* 1994;79(2):373-377.
15. Loryan I, Lindqvist M, Johansson I, Hiratsuka M, van der Heiden I, van Schaik RH, et al. Influence of sex on propofol metabolism, a pilot study: implications for propofol anesthesia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(4):397-406.
16. Kizilcik N, Menda F, Bilgen S, Keskin O, Koner O. Effects of a fentanyl-propofol mixture on propofol injection pain: a randomized clinical trial. *Korean J Anesthesiol.* 2015;68(6):556-560.
17. Türk HŞ, Aydoğmuş M, Ünsal O, Köksal HM, Açık ME, Oba S. Sedación y Analgesia en Colonoscopia Electiva: Propofol-fentanilo versus Propofol-Alfentanilo. *Braz J Anesthesiol Edicion En Espanol.* 2013;63(4):352-357.

18. López JM, Valerón M, Pérez O, Consuegra E, Urquía L, Morón A, et al. Seguridad y efectividad de la sedoanalgesia con fentanilo y propofol: Experiencia en una unidad de medicina intensiva pediátrica. *Med Intensiva*. 2007;31(8):417-422.
19. Hernández C, Parramón F, Villalonga A, Vilaplana J, García C, Velasco PG. Estudio comparativo de tres técnicas de anestesia total intravenosa: midazolam-ketamina, propofol-ketamina y propofol-fentanilo. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1999;46(4):154.
20. Vila E, Mases A, Vela E, Molto L, Sanchez-Font A, Curull V, et al. Sedation with propofol and remifentanyl for real-time endobronchial ultrasound needle aspiration. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2013;41(2):120-126.
21. López Jiménez J, Giménez Prats M. Sedación en el paciente geriátrico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal Ed Impresa*. 2004;9(1):45-55.
22. revchilanestv44n01.08.pdf [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2016]. Disponible: <http://revanestesia.editorialiku.com/PII/revchilanestv44n01.08.pdf>
23. Consideraciones farmacológicas generales y particulares en cuidados intensivos - ClinicalKey [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2016].
24. Fármacos analgésicos opioides - ANALG-OPIO.pdf [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2016].
25. Torres Castañón J, Carrero Soto H, Aguilar Zamora LM. Pulso oximetría y anestesia regional, en pacientes sedados con midazolam y/o fentanyl. *Rev Mex Anesthesiol*. 1995;18(1):21-4.
26. Betancur Ortiz SC, Gomez Castrillon S. Enfoque epidemiológico comparativo de pacientes intoxicados por opioides en diferentes partes del mundo. [Internet] [Thesis]. 2015 [citado 1 de diciembre de 2016].
27. Lugo-Goytia G, Esquivel V, Gutiérrez H, Hernández-Rayón A. Anestesia intravenosa total con Propofol y Fentanilo: Comparación de un Sistema de Infusión Automatizado versus un Sistema de Infusión Manual. *Rev Mex Anesthesiol*. 2005;28(1):20-26.
28. Tafur LA, Gómez JM, Parra LE. Validación de nomogramas de remifentanyl y propofol para la administración de anestesia total endovenosa. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2009;37(1):21-28.

29. Das S, Al-Mashani A, Suri N, Salhotra N, Chatterjee N. Combination of Continuous Dexmedetomidine Infusion with Titrated Ultra-Low-Dose Propofol-Fentanyl for an Awake Craniotomy. Sultan Qaboos Univ Med J. agosto de 2016;16(3):e347-351.
30. Ferreira TA, Rama-Maceiras P, Molins N, Rey-Rilo T. Potenciación de una dosis única de rocuronio por fentanilo o remifentanilo en pacientes anestesiados con propofol. Evaluación por acelerometría. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2004;51:190-194.
31. Frecuencia de complicaciones de la biopsia transrectal de próstata ecodirigida - ur112f.pdf [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2016].
32. Herranz Amo F, Díez Cordero JM, Cabello Benavente R. Evolución de la técnica de biopsia transrectal ecodirigida de la próstata. Arch Esp Urol Ed Impresa. 2006;59(4):385-396.
33. Guia-clinica-sobre-el-cancer-de-prostata.pdf [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/01-guia-clinica-sobre-el-cancer-de-prostata.pdf>
34. Tafur LA, Gómez JM, Parra LE. Validación de nomogramas de remifentanil y propofol para la administración de anestesia total endovenosa. Rev Colomb Anestesiol. 2009;37(1):28-30.
35. Lugo-Goytia G, Esquivel V, Gutiérrez H, Hernández-Rayón A. Anestesia intravenosa total con Propofol y Fentanilo: Comparación de un Sistema de Infusión Automatizado versus un Sistema de Infusión Manual. Rev Mex Anestesiol. 2005;28(1):27-31.
36. Tamizaje de cancer de prostata - Google Académico [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2016]5. Discriminación entre hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata mediante el uso de PSA index en consulta externa de urología - ClinicalKey [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2016].
37. Retos para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata en el Perú | Mariela | Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2016].
38. Santillan EZ, Vargas RV. Cribado oportunista, estrategia de prevención primaria y secundaria contra el cáncer de próstata en Lima-Perú. Rev Medica Hered. 8 de octubre de 2016;27(3):190.

39. Retos para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata en el Perú | Mariela | Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2016].
40. Hirsh I, Lerner A, Shnaider I. Remifentanil versus fentanyl for esophagogastroduodenoscopy in children. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2010 Nov; 51(5):618-21.
41. Rauf G, Şamil H, Betül K. The safety and efficacy of remifentanil compared to fentanyl in pediatric endoscopy. *Turk J Med Sci* (2013) 43: 611-616.
42. Muñoz L, Arévalo O J, Reyes L. Remifentanilo versus propofol con infusión controlada a objetivo en sitio efecto para la sedación de pacientes durante procedimientos endoscópicos gastrointestinales: ensayo clínico controlado aleatorizado. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2013; 41(2):114-119.