

Expertos Invitados

EL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN MUJERES MEDICADAS CON ACETATO DE CIPROTERONA EN COMBINACION CON ETINILESTRADIOL: ANALISIS DE COHORTE Y ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES ANIDADOS



Columnista Experta de SIIC
Dra. Helen Seaman

Research Fellow. Pharmacoepidemiology, Guildford, Reino Unido

Introducción

El acetato de ciproterona (AC) es un antiandrógeno esteroide utilizado en el Reino Unido para el tratamiento de las enfermedades dependientes de andrógenos en hombres y mujeres. El AC de baja dosis (2 mg) combinado con 35 µg de etinilestradiol (EE) está autorizado para el tratamiento de las mujeres con hirsutismo moderadamente intenso y acné refractario a la terapia antibacteriana prolongada por vía oral.⁴

La combinación de AC con EE evita el embarazo y protege contra el riesgo de feminización fetal por exposición intrauterina al AC. En la mayoría de los países donde el AC/EE está autorizado, no sólo lo está para su empleo como anticonceptivo. El acné y el hirsutismo son características típicas del síndrome de ovario poliquístico (SOP). Por lo tanto, el AC/EE utilizado entre las indicaciones autorizadas, provee una opción terapéutica para las mujeres con SOP, una patología que se encuentra asociada con factores de riesgo conocidos de enfermedad cardiovascular (obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina).⁵⁻⁷

Varios estudios publicados demostraron riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV)⁸⁻¹¹ o embolia pulmonar⁹ asociado con la utilización de AC/EE en comparación con el empleo de anticonceptivos orales combinados (AOC). Ninguno de estos estudios fue diseñado específicamente para explorar el riesgo en las mujeres medicadas con AC/EE; el estudio de la OMS¹¹ y el de Parkin⁹ en particular estuvieron limitados por el pequeño número de individuos expuestos, mientras que el estudio de Lidegaard¹⁰ citó un riesgo estimado con AC/EE que fue muy similar al de las usuarias de productos con levonorgestrel. En 2001 *The Lancet* publicó una carta de investigación de los Vasilakis-Scaramozza y Jick que describía su estudio, para el que utilizaron datos del *General Practice Research Database* (GPR

D) diseñado específicamente para estimar el riesgo de TEV en las mujeres tratadas con AC/EE.¹ Vasilakis-Scaramozza y Jick informaron un riesgo de TEV en las mujeres que utilizan AC/EE aproximadamente cuatro veces mayor al de las usuarias de AOC que contienen levonorgestrel (el análisis de casos y controles reveló un *odds ratio* ajustado [OR] de 3.9 [IC₉₅: 1.1-13.4]).

Human Reproduction, 2003

En 2003 nuestro trabajo fue publicado en *Human Reproduction*.² Al igual que Vasilakis-Scaramozza y Jick utilizamos información de la GRPD para investigar el riesgo de TEV en las mujeres a las que se les prescribió AC/EE. Sin embargo, a diferencia de Vasilakis-Scaramozza y Jick, condujimos un estudio con análisis de cohorte y casos y controles anidados en una población de mujeres de 15 a 39 años con acné, hirsutismo o SOP, pero irrestricto en términos del antecedente de prescripción, para reducir el riesgo de factores de confusión residuales por intensidad de la enfermedad. Nuestro período de estudio se extendió entre el 1/1/1992 y el 31/12/1998.

La información detallada de las pacientes registrada en los consultorios de atención primaria es

parte de la GPRD y se encuentra disponible e incluye los diagnósticos médicos, los síntomas y el antecedente de prescripción. Otros datos relacionados con el hábito de fumar, el consumo de alcohol, la altura, el peso están registrados, aunque no siempre completos, según el consultorio. Si bien existen códigos para el síndrome de Stein-Leventhal (otro nombre del SOP) en el diccionario médico computarizado, no los hay para el SOP propiamente dicho. Así, se ideó un algoritmo para identificar las mujeres con SOP mediante marcadores apropiados para el síndrome. Cualquier mujer con tres o más marcadores de SOP (acné, hirsutismo o alopecia, oligomenorrea o amenorrea, infertilidad o anovulación, obesidad o parámetros endocrinológicos apropiados) fue considerada como afectada por SOP así como cualquier mujer con ovarios poliquísticos observados por ecografía o con diagnóstico de Stein-Leventhal.

De la población de mujeres con acné, hirsutismo o SOP se identificaron las que tuvieron diagnóstico de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar. El estado de los casos fue confirmado mediante el registro de tratamiento anticoagulante o de muerte y la fecha del episodio fue considerada como el momento a partir del cual se manifestaron los primeros síntomas. Para cada caso se seleccionaron de la población en estudio hasta siete controles al azar apareados al caso por año de nacimiento, fecha (índice) del episodio y de la consulta. Los registros de los casos y de los controles en la GPRD fueron revisados y la información relevante, tanto médica como de exposición a la droga, fue consignada.

Se identificaron las prescripciones de anticonceptivos orales combinados (AOC) y de AC/EE y se utilizaron para planear el empleo diario de la droga en el período de estudio. De este modo, pudimos determinar el estado de exposición para cada caso y control en la fecha índice. Se construyeron modelos de regresión logística condicional para proveer estimaciones de riesgo de TEV asociado a AC/EE ajustado para potenciales factores de confusión. La exposición total a AC/EE y a AOC convencionales en términos de mujeres expuestas por año (MEA) fue utilizada para calcular las tasas de TEV estratificadas por edad.

Hubo 179 casos de TEV durante el período de estudio; ninguno de ellos fue mortal.

De estos 179 casos, 23 (13%) estuvieron expuestos a AC/EE en la fecha índice, lo que produjo una tasa cruda de incidencia de 8.05 casos/10 000 MEA. La relación de la tasa de incidencia ajustada por edad de AC/EE *versus*

AOC convencionales fue de 2.20 (IC₉₅: 1.35-3.58). El análisis de los casos y controles confirmó que el riesgo aumentado de TEV se asoció con embarazo, enfermedad crónica, cirugía o trauma reciente y empleo de esteroides orales. Al utilizar como grupo de referencia mujeres que no estaban empleando AOC y que no habían tenido un embarazo recientemente ni síntomas menopáusicos, y luego del ajuste por cirugía o trauma recientes, embarazo, TEV previo, utilización de esteroides orales y el número de consultas de atención primaria, la exposición a AOC arrojó un OR ajustado para TEV de 2.85 (IC₉₅: 1.60-4.18) en comparación con 7.44 (IC₉₅: 3.67-15.08) en las mujeres que utilizan AC/EE.

La población de estudio descrita aquí comprendió mujeres con acné, hirsutismo y SOP, de las que una proporción era probable que tuvieran un riesgo intrínseco aumentado de TEV. Nuestros resultados sugieren que ese riesgo puede haber sido amplificado por la exposición a AC/EE. Sin embargo, quedaba la posibilidad de que los resultados de nuestro análisis pudieran haber sido afectados por algún factor de confusión residual relativo a la indicación terapéutica. Sospechamos que la intensidad del acné o su aparición reciente podía ser un factor importante en nuestro análisis. El acné es una patología crónica con presentación clínica e intensidad variables. La inmensa mayoría de los diagnósticos de acné en nuestra población de estudio fueron codificados como acné vulgar sin especificación de la intensidad de la enfermedad. La intensidad definida por patrones de consulta o prescripción puede ser engañosa ya que la tolerancia al acné varía entre los individuos. En un esfuerzo por identificar a las mujeres con acné vulgar definimos un "período de acné" que se extendió desde los dos años previos al primer diagnóstico hasta un año posterior al último diagnóstico de acné para cada mujer con esta patología. La definición de "tiempo de acné", junto con el tiempo aportado por las mujeres con hirsutismo o con SOP fue crucial para nuestra publicación subsiguiente en *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, que describe esfuerzos más amplios para estimar el riesgo de TEV entre las usuarias de AC/EE.³

***Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2004³**

Como en nuestro informe previo, las mujeres fueron elegibles para la población en estudio cuando presentaban acné, hirsutismo o SOP pero esta vez las mujeres con acné pero sin hirsutismo o SOP fueron seleccionables para su inclusión sólo cuando la fecha índice se ubicaba dentro del "período de acné". Cincuenta y nueve de los 179 casos originales de TEV comunicados al inicio fueron elegibles para este estudio. Doce de las 59 estuvieron "expuestas" a AC/EE en la fecha índice, lo que produjo una tasa cruda de incidencia de 11.03/10 000 MEA, que fue significativamente

superior a la de las mujeres expuestas a AOC convencionales (relación de la tasa de incidencia 2.51 [IC₉₅: 1.07-5.75]). Los mismos criterios de inclusión fueron aplicados a los controles, y en consecuencia 10 casos fueron excluidos (incluso 4 mujeres expuestas a AC/EE). El análisis de casos y controles arrojó un OR ajustado para riesgo de TEV asociado a la exposición a AC/EE de 1.71 (IC₉₅: 0.31-9.49) en comparación con las usuarias de AOC convencionales. Concluimos que no pudimos demostrar que el riesgo de TEV en las mujeres medicadas con AC/EE fuera mayor que el de las mujeres que reciben AOC convencionales. El número de casos fue pequeño. Por cierto, si el estudio fuera repetido con el empleo de los criterios de inclusión usados desde el principio, aunque el número de casos no se alterase, la inclusión de más controles apareados aumentaría la confianza estadística alrededor del punto resultante estimado.

En 2002 las autoridades en Europa, Nueva Zelanda y Canadá publicaron alertas acerca del riesgo de TEV con la utilización de AC/EE y les recordaron a los médicos las indicaciones terapéuticas autorizadas para la droga (que en la mayoría de los países son acné e hirsutismo, no la anticoncepción oral). Al comienzo de 2003 la publicación desencadenó una marcada polémica, en particular en la prensa canadiense, en respuesta a lo cual numerosas asociaciones médicas canadienses publicaron declaraciones mitigantes. En diciembre de 2003, el profesor Walter Spitzer publicó una evaluación epidemiológica de informes notorios en *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* en la que concluyó que "... los riesgos de TEV en las usuarias de AC/EE no exceden los de las usuarias de AOC convencionales".¹² Nuestros esfuerzos para establecer una estimación confiable de riesgo de TEV en mujeres que utilizan AC/EE continúan, así como nuestros esfuerzos por colocar ese riesgo dentro de un contexto mediante la determinación de los riesgos de los tratamientos alternativos para el acné y el hirsutismo.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet* 2001;358:1427-9.
2. Seaman HE, De Vries CS, Farmer RDT. The risk of venous thromboembolism in women prescribed cyproterone acetate in combination with ethinyloestradiol (Dianette): a nested cohort analysis & case-control study using the GPRD. *Human Reproduction* 2003;18:522-6.
3. Seaman HE, De Vries CS, Farmer RDT. Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinyloestradiol (Dianette): observational studies using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2004;13:427-36.
4. British National Formulary. London: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2000.
5. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, Berga SL, Guzick DS. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertility & Sterility* 2000;74:547-52.
6. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000;52:595-600.
7. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Human Reproduction Update* 2002;8:231-41.
8. Farmer RDT, Lawrenson RA, Todd J-C, Williams TJ, MacRae K. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease. Analysis of the UK General Practice Research Database and the UK MediPlus Database. *Human Reproduction Update* 1999;5:688-706.
9. Parkin L, Skegg DC, Wilson M, Herbison GP, Paul C. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet* 2000;355:2133-4.
10. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65:187-96.
11. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-8.
12. Spitzer WO. Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: an epidemiological evaluation. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada* 2003;25:1011-8.

OPIOIDES EN CIRUGIA CARDIOVASCULAR



Columnista Experto de SIIC
Dr. Luigi Tritapepe

Chief of cardiac anesthesia. Anesthesia and Intensive Care., Roma, Italia

El objetivo principal de la cirugía cardíaca, especialmente la de injerto por puente de la arteria coronaria (CABG), es la estabilidad hemodinámica, es decir el adecuado equilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno. A pesar de que las drogas anestésicas no parecen ofrecer mejores resultados, los opioides, administrados solos o en combinación con benzodiazepinas o propofol, logran una anestesia profunda, estabilidad hemodinámica, un equilibrio positivo entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno y la preservación de la autorregulación circulatoria de los distintos órganos durante la cirugía de injerto por puente de la arteria coronaria (CABG).¹⁻³

Las concentraciones de opioides plasmáticos y cerebrales adecuadas se mantienen tanto por infusión continua como por titulación de las inyecciones en bolo intravenoso^{4,5} y reducen o previenen los estímulos deletéreos durante la anestesia. En la década del '80 los opioides se utilizaron en dosis altas o muy altas para obtener estabilidad hemodinámica y prevenir las respuestas hiperdinámicas a la intubación traqueal y al estrés quirúrgico. Los efectos colaterales observados más frecuentemente con esta técnica fueron la hipotensión, el retraso de la extubación, depresión respiratoria y rigidez muscular. En los pacientes cardíacos la combinación de opioides puede minimizar dichos efectos colaterales. Los diferentes tiempos de comienzo de acción y otros parámetros farmacocinéticos permiten la elección de distintas asociaciones de opioides para cada fase de la anestesia, como la de alfentanilo y sufentanilo. La asociación de opioides con propofol puede afectar el gasto cardíaco pero demostró ser segura cuando se emplean dosis muy bajas. En los últimos años, la reducción del tiempo de internación y de los costos han sido objetivos críticos para la cirugía cardíaca.⁶ La extubación anticipada y las nuevas técnicas quirúrgicas son algunos aspectos de los procedimientos veloces denominados *fast track* y disminuyen los tiempos de estadía en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).^{7,8} En este sentido, los protocolos anestesiológicos de extubación anticipada son factibles y seguros.^{9,10} El concepto de extubación anticipada es confuso y significa que el paciente se encuentra preparado para ser extubado, aunque es mejor el de extubación programada, que consiste en preparar a cada paciente para ser extubado dentro de un marco temporal óptimo (generalmente entre 2 y 4 horas después de la cirugía) y en el cual se minimizan las complicaciones.

Habitualmente se cree que los procedimientos basados en técnicas inhalatorias son la clave de la anestesia rápida *fast track*,¹¹ pero los agentes inhalatorios producen inestabilidad hemodinámica por lo que a menudo se requiere analgesia intratecal o epidural torácica suplementaria,^{12,13} tanto durante la operación como en el posoperatorio.

Los resultados inconstantes y la frecuencia de los efectos colaterales observados con esta técnica hacen que se requiera mucha precaución cuando se la emplea en cirugía cardíaca.

Las nuevas técnicas basadas en modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos han cambiado nuestra noción de la anestesia intravenosa, particularmente en cuanto al uso de los opioides.¹⁴ Al aumentar la precisión de la titulación de las dosis de estos agentes podemos mantener concentraciones terapéuticas mínimas y reducir los efectos colaterales.¹⁵

Para comprender el modelo cinético de un fármaco, el primer concepto a tener en cuenta es acceder a su biofase o sitio de acción.¹⁶ El tiempo requerido para que las drogas alcancen una concentración estacionaria en la sangre y en la biofase es rápido para el alfentanilo y remifentanilo (1 a 1.2 minutos) e intermedio para el fentanilo y el sufentanilo (4 a 6 minutos).¹⁷ Para lograr un efecto constante y estable de una droga deben obtenerse concentraciones constantes en la biofase, lo que se observa con la infusión más que con la inyección repetida de bolos intravenosos, en donde el efecto observado de las drogas en la biofase se corresponde con la concentración plasmática de éstas. Los opioides, utilizados en el pasado en dosis altas o muy altas, proporcionan analgesia profunda con estabilidad hemodinámica, equilibrio positivo entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno y preservan la autorregulación circulatoria de los distintos órganos.¹⁻³

Muchos estudios comunicaron que las dosis altas de fentanilo previenen de manera efectiva el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca debida a la laringoscopia y la intubación. Sin embargo, pueden provocar hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, rigidez del músculo esquelético y una recuperación retrasada.¹⁸⁻¹⁹ El alfentanilo tiene casi un quinto de la potencia del

fentanilo, duración de acción más corta y su tiempo desde el comienzo hasta el efecto máximo es más rápido, pero la vida media sensible al contexto tras una infusión de dos horas es de 51 minutos.¹⁶ El alfentanilo no posee duración de acción más corta que el fentanilo y tras dos horas de infusión su duración puede llegar a ser aún más prolongada que la de éste.¹⁶

El sufentanilo es 7 a 10 veces más potente que el fentanilo. Posee mayor afinidad por los sitios de unión al receptor estereoespecíficos pero su unión es mínima en los sitios no específicos²⁰ y una tasa de disociación del receptor μ más lenta. El sufentanilo y el fentanilo poseen tiempos de comienzo de acción similares, pero la vida media del sufentanilo es más corta, especialmente cuando se lo administra con bolos múltiples o por infusión continua. La vida media de eliminación del sufentanilo (140-200 minutos) es más corta que la del fentanilo (150-400 minutos)¹⁷ y cuando se lo administra en dosis de 10-25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ como agente único para las cirugías cardíacas y vasculares importantes presenta buenos resultados,²¹ pero algunos autores no pueden definir las concentraciones plasmáticas adecuadas que se asocian con una intubación segura o la esternotomía.²² Existen algunos datos que sugieren que en la cirugía cardíaca el sufentanilo disminuye los eventos de hipertensión o taquicardia, brinda mejor estabilidad intraoperatoria, disminuye el consumo de oxígeno miocárdico y reduce la depresión respiratoria posquirúrgica en comparación al fentanilo.² La vida media sensible al contexto del alfentanilo y del sufentanilo tras dos horas de infusión es de 51 y 21 minutos, respectivamente, y la vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) del alfentanilo es tres veces mayor que la normal tras la cirugía por derivación aortopulmonar debido a un aumento de su volumen de distribución (V_d), al que puede contribuir la disminución de la unión del alfentanilo a las proteínas plasmáticas provocada por la hemodilución relacionada con dicho procedimiento quirúrgico.⁵ Utilizando un modelo computarizado de simulación farmacocinético y farmacodinámico, Shafer y Vervel predijeron para el sufentanilo una vida media sensible al contexto relativamente corta (30 a 60 minutos), que no es modificada por la duración de la infusión (1 a 10 horas) debido a un gran V_d , el cual no pudo ser completado durante dicha infusión. En lugar de la prolongada vida media terminal del sufentanilo, se pudo predecir un tiempo de recuperación más rápido. De esta manera, la infusión de sufentanilo quizá no fue suficiente para completar el gran V_d , permitiendo una recuperación de la anestesia más rápida. El remifentanilo es un nuevo opioide que sufre un importante metabolismo hepático y extrahepático en tejidos inespecíficos y por las esterases plasmáticas, por lo que tiene eliminación rápida y duración de acción corta.²³ Se considera que la vida media sensible al contexto del remifentanilo brinda un avance muy importante para la velocidad de recuperación de los pacientes sometidos a CABG.²⁴ Debido a que este fármaco provoca rápidamente hipotensión, bradicardia, apnea y rigidez muscular¹⁷ debe administrarse como infusión de corta duración (aproximadamente 1 minuto) en lugar de bolos intravenosos y los pacientes deben ser tratados previamente con anticolinérgicos.²⁵ En la cirugía cardíaca debe asociarse con analgésicos posoperatorios adecuados, tratar el dolor torácico grave y evitar las reacciones cardiovasculares simpáticas potencialmente amenazadoras. La asociación de opioides en bajas dosis y propofol parece ser la mejor elección para la inducción y el mantenimiento de la anestesia, además de proveer estabilidad hemodinámica intraoperatoria, (la posibilidad de realizar) extubaciones anticipadas y un alta rápida de la UCI, con lo que se previene la administración de otras drogas peligrosas hasta finalizar el procedimiento anestésico. Para obtener un efecto comienzo de acción-efecto máximo más rápido, se prefiere la utilización de sufentanilo o de fentanilo para la inducción de la anestesia con el fin de disminuir las respuestas circulatorias a la intubación traqueal. La administración secuencial del alfentanilo y del sufentanilo puede minimizar los efectos colaterales de cada agente y disminuir el tiempo de intubación en la UCI.

Nosotros preferimos asociar alfentanilo y sufentanilo para disminuir los efectos colaterales de los opioides, prevenir la respuesta hiperdinámica a la inducción y la intubación que pueden suscitarse cuando los opioides se utilizan solos y en bajas dosis.^{2,22}

La utilización secuencial de alfentanilo y sufentanilo en la CABG es lo más similar a las dosis más altas de opioides, que eran las más empleadas en los protocolos de anestesia cardiovascular de la década del '80.¹⁻³

Estudiamos 195 pacientes sometidos a CABG y se los dividió aleatoriamente en tres grupos de 65 pacientes cada uno, en los cuales las únicas diferencias fueron el régimen de opioides utilizado en la inducción y la duración del tiempo de la fase de mantenimiento. El grupo que fue medicado con un bolo intravenoso de alfentanilo seguido de una infusión de sufentanilo fue el que presentó los mejores resultados hemodinámicos y extubación anticipada, si bien los tres grupos habían mostrado estabilidad hemodinámica sin complicaciones importantes.²⁶

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller DR, Wellwood M, Teasdale SJ et al. Effects of anesthetic induction on myocardial function and metabolism: a comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil. *Can J Anaesth* 35:219-33, 1988.
2. de Lange S, Boscoe MJ, Stanley TH, Pace N. Comparison of sufentanil- O₂ and fentanyl-O₂ for coronary artery surgery. *Anesthesiology* 56:112-8, 1982.
3. Bovill JG, Warren PJ, Schuller JL et al. Comparison of fentanyl, sufentanil, and alfentanil anesthesia in patients undergoing valvular heart surgery. *Anesth Analg* 63:1081-6, 1984.
4. Sprigge JS, Wynands JE, Whalley DG et al. Fentanyl infusion anesthesia for aortocoronary bypass surgery: plasma levels and hemodynamic response. *Anesth Analg* 61:972-8, 1982.
5. Hug CC Jr, Burm AG, de Lange S. Alfentanil pharmacokinetics in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 78:231-9, 1994.
6. Cheng DCH, Karski J, Peniston C et al. Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use: A prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology* 85:1300-10, 1996.
7. Verrier ED, Wright IH, Cochran RP, Spiess BD: Changes in cardiovascular surgical approaches to achieve early extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9 (5 Suppl 1):10-5, 1995.
8. Klineberg PL, Geer RT, Hirsh RA, Aukburg SJ. Early extubation after coronary artery bypass graft surgery. *Crit Care Med* 5:272-4, 1977.
9. Prakash O, Jonson B, Meij S et al. Criteria for early extubation after intracardiac surgery in adults. *Anesth Analg* 56:703-8, 1977.
10. Cheng DCH, Karski J, Peniston C et al. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bybass grafting: A prospective randomized, controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:755-64, 1996.
11. Shapiro BA, Lichtenthal PR. Inhalation-based anesthetic techniques are the key to early extubation of the cardiac surgical patient. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 7:135-6, 1993.
12. Joachimsson PO, Nystrom SO, Tyden H. Early extubation after coronary artery surgery in efficiently rewarmed patients: a postoperative comparison of opioid anesthesia versus inhalational anesthesia and thoracic epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 3:444-54, 1989.
13. Swenson JD, Hullander RM, Wingler K, Leivers D. Early extubation after cardiac surgery using combined intrathecal sufentanil and morphine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 8:509-14, 1994.
14. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JP. Context-sensitive half-time in multicompartmental pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 76:334-41, 1992.
15. Thompson IR, Blair T, Henderson B et al. Concentration-response relationships for fentanyl and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 89:852-61, 1998.
16. Shafer A, Sung ML, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfentanil infusions during general anesthesia. *Anesth Analg* 65:22-7, 1986.
17. Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of i.v. opioids during the peroperative period. *Br J Anaesth* 81:38-50, 1998.
18. Kautto UM. Attenuation of the circulatory response to laryngoscopy and intubation by fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 26:217-21, 1982.
19. Wynands JE, Towsend GE, Wong P et al. Blood pressure response and plasma fentanyl concentrations during high- and very high-dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery. *Anesth Analg* 62:661-5, 1983.
20. Gepts E, Shafer SL, Camu F et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 83:1194-1204, 1995.
21. Benefiel DJ, Roizen MF. Opioids and outcome in peripheral vascular surgery, in Estafanous FG (ed): *Opioids in anesthesia*. Stoneham, MA, Butterworth-Heinemann, 1991, pp 129-138.
22. Philbin DM, Rosow CE, Schneider RC et al. Fentanyl and sufentanil anesthesia revisited: how much is enough? *Anesthesiology* 73:5-11, 1990.
23. Egan TD, Lemmers HJM, Fiset P et al. The pharmacokinetics of the new short- acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 79:881-92, 1993.
24. Bacon R, Chandrasekan V, Haigh A et al. Early extubation after open-heart surgery with total intravenous anaesthetic technique. *Lancet* 345:133-4, 1995.
25. Duthie DJR, Stevens JJWM, Doyle AR, Baddoo HHK. Remifentanyl and coronary artery surgery. *Lancet* 345:649-50, 1997.
26. Tritapepe L, Voci P, Di Giovanni C et al. Alfentanil and sufentanil in fast-track anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. *J Cardioth Vasc Anesth* 16:157-62, 2002.