



■ Artículo original

Efecto del fentanilo a diferentes dosis y de la butilhioscina en el esfínter de Oddi del conejo

Güitrón-Cantú A,¹ Segura-López FK,² Limones-Ortiz G,² Rascón C,³ Moreno-Ávalos S,³ Pérez-Solís L⁴

- 1 Jefe del Departamento de Endoscopia Digestiva.
- 2 Adscrito al Departamento Anestesiología. Hospital de Especialidades UMAE N° 134 Instituto Mexicano del Seguro Social.
- 3 Departamento producción animal de la Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, Unidad Laguna.
- 4 Gerente de Marca. Endoméica S.A. de C.V.

Recibido el 5 de febrero de 2011; aceptado el 22 de marzo de 2011.

■ Resumen

Antecedentes: Hasta el advenimiento de la colangiopancreatografía endoscópica (CPE) pudo realizarse manometría de esfínter de Oddi en forma directa. El uso de opioides continúa siendo controversial en sedación endovenosa de estos pacientes.

Objetivo: Evaluar mediante estudio manométrico el efecto del fentanilo a diferentes dosis así como el de butilhioscina en el esfínter de Oddi del conejo.

Métodos: Estudio experimental, aleatorizado y doble ciego realizado en conejos raza Nueva Zelanda, distribuidos en cuatro grupos (control y fentanilo a dosis de uno, cinco y 10 µg/kg de peso) sometidos, tras laparotomía y duodenotomía, a manometría

Palabras clave: Fentanilo, butilhioscina, colangiopancreatografía endoscópica, manometría, esfínter de Oddi, México.

■ Abstract

Background: It was not until the advent of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) that Oddi's sphincter manometry was performed directly. Use of opioids for the intravenous (IV) sedation of these patients is controversial.

Objective: To evaluate with manometry the effect of fentanyl at different doses as well as the effect of butylhyoscine on the rabbit's Oddi's sphincter.

Methods: This is an experimental, randomized, double-blind study conducted in New Zealand rabbits distributed in 4 groups (control, fentanyl at doses of 1, 5 and 10 µg/kg of weight) that, after laparotomy and duodenotomy, underwent direct

Keywords: Fentanyl, butylhyoscine, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, manometry, Oddi's sphincter, Mexico.

directa de esfínter de Oddi. Se analizaron como variables presión de esfínter, frecuencia, amplitud y duración de las ondas.

Resultados: Las mediciones basales de las variables de estudio no mostraron diferencias entre grupos. La administración de fentanilo a 1 µg/kg de peso disminuyó la presión del esfínter de Oddi en relación a la basal ($p = 0.003$), mientras que dosis de cinco y 10 µg/kg de peso la elevaron en forma significativa ($p < 0.0001$). La butilioscina disminuyó la presión, frecuencia, amplitud y duración de ondas en todos los grupos y antagonizó el incremento generado por fentanilo.

Conclusiones: El fentanilo a 1 µg/kg de peso relaja esfínter de Oddi del conejo y butilioscina es capaz de antagonizar el incremento de presión del esfínter provocado por fentanilo a dosis de cinco y 10 µg/kg de peso. Esto sugiere un potencial efecto benéfico que podría justificar la realización de estudios clínicos controlados en humanos.

Oddi's sphincter manometry. The analyzed variables included sphincter pressure, wave frequency, amplitude and duration.

Results: The baseline measurements of the study variables did not show any differences among the groups. The administration of fentanyl at 1 µg/kg reduced Oddi's sphincter pressure compared with the baseline value ($p = 0.003$), while the doses of 5 and 10 µg/kg significantly increased it ($p < 0.0001$). Butylhyoscine decreased the sphincter pressure, frequency, amplitude and duration of the waves in all the groups and antagonized the increase in pressure produced by fentanyl.

Conclusions: Fentanyl at 1 µg/kg of body weight relaxes the rabbit's Oddi's sphincter and butylhyoscine can antagonize the increased pressure of the sphincter caused by fentanyl at 5 and 10 µg/kg of weight. These findings suggest a potential beneficial for the ERCP in clinical controlled trials in humans.

■ Antecedentes

La papila de Vater fue descrita por Boyden en 1936. Se localiza en la pared posteromedial de la segunda porción del duodeno e incluye tres zonas focales de engrosamiento muscular conocidas como esfínter de conducto colédoco, de conducto pancreático y un segmento común en la porción ampular.¹

El esfínter de Oddi se caracteriza por su constante actividad motora con ondas contractiles que se superponen en una presión basal y ondas de relajación, lo que permite el flujo transpapilar de bilis y jugo pancreático e impide el reflujo duodenal.¹⁻⁶ Inicialmente dicha estructura fue estudiada por métodos indirectos basados en la depuración de material de contraste a duodeno, estudios de gamagrafía y electromiografía, pero sus resultados no fueron reproducibles hasta el advenimiento de la manometría mediante colangiopancreatografía endoscópica (CPE) que ha permitido conocer más en detalle sus aspectos fisiológicos.⁷⁻¹²

Para que la exploración endoscópica sea óptima se recomienda sedación endovenosa que proporcione adecuada analgesia y amnesia durante el procedimiento.¹³⁻¹⁵ Aunque no existe un consenso sobre cuál es la medicación ideal para este fin, además de los anestésicos tópicos se han utilizado benzodiazepinas, opiáceos y propofol. Es bien conocido que los opiáceos, a pesar de sus excelentes propiedades analgésicas, modifican la actividad motora del esfínter de Oddi debido a la existencia de receptores afines. Estos cambios van desde incremento en la presión basal hasta el espasmo.¹⁶⁻⁴¹

El fentanilo, el más antiguo de los opioides sintéticos, interactúa principalmente con los receptores μ . Es aproximadamente 80 veces más potente que la morfina, altamente lipofílico, se une a las proteínas plasmáticas y su mayor metabolismo se realiza en el hígado.⁴²

Otros fármacos empleados como coadyuvantes en la CPE son el glucagon y la N-butilscolamina (butilioscina). El glucagon reduce la frecuencia y amplitud de la fase de contracción sin modificar la

presión basal, mientras que está claramente documentado que la butilioscina inhibe las contracciones del esfínter de Oddi y con ello facilitan la canulación.^{22,40,41}

La realización de la presente investigación surge de la polémica en torno a la inclusión de opiáceos como parte de la sedación endovenosa de los pacientes sometidos a CPE. El interés por fentanilo se basa en la accesibilidad en nuestro medio, sus características farmacodinámicas, la discrepancia de los reportes acerca de su efecto sobre esfínter de Oddi³¹ y el antecedente de una investigación en la cual demostramos que no existe contraindicación absoluta para emplearse como parte de la sedación endovenosa en la CPE y no dificulta la canulación de la papila de Vater.³²

Ante tal situación, surge la necesidad de conocer de manera objetiva las alteraciones que produce el fentanilo, administrado por vía endovenosa, en la actividad motora del esfínter de Oddi, si dichas modificaciones son dependientes de la dosis y obtener evidencia de que la butilioscina administrada por la misma vía es capaz de modificar el efecto ocasionado por fentanilo. La principal complicación de la manometría del esfínter de Oddi es la pancreatitis aguda (10% a 20%). Por las implicaciones éticas que esto representa, elegimos al conejo como modelo experimental, basados en la fácil identificación de la papila de Vater y la independencia anatómica de conducto pancreático y biliar.^{11,43}

Nuestro objetivo fue evaluar mediante estudio manométrico el efecto del fentanilo a diferentes dosis así como el de butilioscina en el esfínter de Oddi del conejo.

■ Métodos

No se encuentran antecedentes que determinen efecto de fentanilo ni butilioscina sobre esfínter Oddi del conejo, por lo que se trata de un estudio original, experimental, aleatorizado y doble ciego. La fase experimental del trabajo se realizó en la unidad de cirugía de pequeñas especies de la Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro Unidad Laguna, con la aprobación por el comité de investigación de dicha Universidad. Se procuró siempre el bienestar de los animales en observancia a la norma oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 y a la legislación internacional vigente.

Se utilizaron conejos de raza Nueva Zelanda albino (*Oryctolagus cuniculus*), machos de 2.8 a 3 kg de peso y tres meses de edad. Los animales permanecieron alojados en jaulas metálicas con suelo multiperforado, luz natural y temperatura de 22°C. El día anterior al experimento se suspendió la ingesta sólida y sólo se mantuvo aporte de agua a libre demanda.

Como proceso de aprendizaje, para definir el peso, edad de los animales y protocolizar su manejo anestésico, se llevó a cabo un ensayo preliminar con 15 conejos cuyos resultados no se incluyeron en el análisis estadístico.

Los conejos se asignaron de manera aleatoria a uno de los cuatro grupos de estudio: Grupo A, fentanilo a dosis de 1 µg/kg; grupo B, fentanilo 5 µg/kg; grupo C, fentanilo 10 µg/kg, y; grupo D, agua inyectable (grupo control). Los fármacos se administraron vía endovenosa (IV).

Las variables de estudio fueron peso, dosis de fentanilo, presión basal del esfínter de Oddi, frecuencia, amplitud y duración de las ondas de contracción.

Técnica anestésica: Se administró premedicación con clorhidrato de ketamina (20 mg intramuscular). Previa asepsia de la oreja y aplicación de prilocaína 25 mg y lidocaína 25 mg en crema, se canalizó la vena marginal de la oreja con catéter 24 G para infundir solución de NaCl al 0.9% (10 mL/kg/h a 36° C). La inducción anestésica se efectuó con clorhidrato de ketamina a dosis de 2 mg/kg de peso y propofol a 0.8 mg/kg de peso vía endovenosa. El mantenimiento anestésico se realizó a base de clorhidrato de ketamina 1 mg/kg de peso y propofol 0.5 mg/kg de peso en infusión continua, ventilación espontánea con aporte de oxígeno a tres litros por minuto mediante mascarilla facial, con monitorización de frecuencia cardíaca y saturación parcial de oxígeno.

Técnica quirúrgica y manométrica. Se efectuó asepsia cutánea e infiltración del área quirúrgica con bupivacaína al 0.25% a dosis de 2.5 mg/kg. Se realizó laparotomía media de 3 cm por debajo del apéndice xifoides, luego de la identificación del duodeno, éste se incidió en forma longitudinal para visualizar la papila de Vater y canularla con catéter de perfusión para manometría (Cook® modelo SOM-18-S-Lehman-NG), de 3.5 Fr y tres sensores, el más distal a 5 mm de la punta y perfusión capilar hacia el transductor con una presión constante de 300 mmHg. Para la realización de

los estudios manométricos se utilizó un equipo de manometría que consta de polígrafo con ocho sensores (Polygraf ID™, Medtronic, Dinamarca) y comunicación a la computadora con un programa específico para captura y análisis de las presiones (Polygram Net™ versión 4.1 y módulo de manometría de esfínter de Oddi). Para la realización de los registros se mantuvo el transductor a la altura de la papila de Vater y se calibró la presión en la punta del catéter en 0 mmHg. Se introdujo el catéter de manometría a través de la papila hasta la marca situada proximalmente a 2 cm del orificio lateral y se registró la presión de la vía biliar. Se retiró lentamente el catéter hasta conseguir aumento de presión coincidente con la localización del orificio en la zona del esfínter. En este punto se mantuvo el registro durante cinco minutos hasta la estabilización del trazo. Se administró vía endovenosa el medicamento asignado de acuerdo al grupo de estudio y el registro manométrico permaneció por espacio de 20 minutos. Posterior a ello se administró 20 mg de butilioscina IV y el trazo continuó durante 10 minutos más.

La duración de los registros considerados como válidos fue, en todos los casos, superior a 35 min. Todos los movimientos del animal, inspiraciones forzadas, colapso del catéter u otro tipo de incidencias fueron registrados y valorados como artefactos.

Variables manométricas: Se calculó como presión basal del esfínter la media de los valores de presión más bajos entre dos ondas tomados cada 20 segundos durante el registro y medida en mmHg. El registro manométrico en el esfínter confirmó actividad fásica con ondas de presión superpuestas a la presión basal mantenida. Para analizar la actividad del esfínter se utilizaron las siguientes variables:

1. Frecuencia: número de ondas de presión/min.
2. Amplitud: Diferencia entre el valor del punto de presión máxima en mmHg y el valor de presión basal del esfínter en cada onda.
3. Duración: Tiempo entre los dos valores mínimos de presión, anterior y posterior a su vértice.

Al final del procedimiento los animales se sacrificaron mediante sobredosis IV de tiopental sódico y sus restos fueron debidamente incinerados como lo marca la Norma Oficial Mexicana.

Análisis estadístico: El cálculo del tamaño de la muestra se realizó en base a diferencia de medias

para cuatro grupos de estudio error tipo I $\alpha = 0.05$ a una cola, y error tipo II $\beta = 0.2$. El requerimiento fue de 11 conejos por grupo, 44 en total. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 15.0 para Windows. Se probó la homocedasticidad con la prueba de Levene, las variables cuantitativas mediante *t* de Student para diferencia de medias, ANOVA, comparación múltiple *post hoc* de Dunnett y contrastes ortogonales. Se estimó como significativo un valor de $p < 0.05$.

■ Resultados

La presión media de la vía biliar fue de 8.14 ± 2.10 mmHg, mientras que la presión basal media del esfínter de Oddi fue de 30.67 ± 4.74 mmHg sin diferencias entre los grupos de estudio. Tampoco se observó diferencia entre los grupos con respecto a la frecuencia basal media por minuto (3.87 ± 0.31), la amplitud basal media (11.92 ± 2.52 mmHg) y duración basal media en segundos (9.44 ± 0.55) tal como se observa en las **Tablas 1 y 2**.

La administración de fentanilo a dosis de 1 mg/kg de peso disminuyó 10.04% la presión del esfínter de Oddi en relación a la basal ($p = 0.003$), mientras que dosis de cinco y 10 mg/kg de peso la elevaron en forma significativa (129.6% y 129.5% respectivamente, $p < 0.0001$). Dicho aumento se observó a partir del tercer minuto y alcanzó su pico máximo al minuto cinco, con descenso paulatino a partir del minuto 10 sin llegar a la presión basal después de los 20 minutos (**Tabla 1**).

Se observó incremento significativo en frecuencia, amplitud y duración de ondas luego del suministro de fentanilo en todos los grupos de estudio a excepción del grupo control como se muestra en la **Tabla 2**.

La administración de butilioscina disminuyó la presión del esfínter en todos los grupos al primer minuto ($p < 0.0001$) tal como se muestra en la **Tabla 1**. Treinta segundos después se observó disminución en la frecuencia, amplitud y duración de las ondas que alcanzó el efecto máximo a los dos minutos, sin diferencias entre los grupos. Sin embargo, dichos cambios fueron significativos en el análisis intragrupos tal como se muestra en la **Tabla 2**. Después de 10 minutos, la actividad motora del esfínter de Oddi recuperó los parámetros de base en todos los casos (**Figura 1**).

La comparación múltiple *post hoc* de Dunnett (**Tabla 3**) reveló que la única diferencia observada

■ **Tabla 1.** Presión del esfínter de Oddi del conejo basal, posterior a la administración de fentanilo y butilioscina.

Grupo de estudio	Presión del Oddi en mmHg				
	Basal	Post-fentanilo	<i>p</i> *	Post-butilioscina	<i>p</i> *
A	31.1 ± 3.9	27.5 ± 4.4	0.003	6.4 ± 2.7	< 0.0001
B	28.5 ± 6.0	74.0 ± 27.0	< 0.0001	7.9 ± 2.2	< 0.0001
C	33.2 ± 3.3	86.1 ± 13.7	< 0.0001	7.2 ± 1.8	< 0.0001
D	30.7 ± 4.6	30.7 ± 4.6	0.10	7.2 ± 3.3	< 0.0001
<i>p</i>**	0.12	< 0.0001		0.6	

*Estadístico de prueba *t* para grupos relacionados, ** estadístico de prueba ANOVA.

■ **Tabla 2.** Frecuencia, amplitud y duración de ondas de presión del esfínter de Oddi del conejo basal, posterior a la administración de fentanil y butilioscina de acuerdo al grupo de estudio.

Grupo de estudio	Frecuencia de ondas de presión del esfínter de Oddi.				
	Basal	Post-fentanil	<i>p</i> *	Post-butilioscina	<i>p</i> *
A	3.8 ± 0.3	4.3 ± 0.7	0.010	1.0 ± 0.1	< 0.0001
B	3.9 ± 0.3	5.9 ± 0.7	< 0.0001	0.9 ± 0.1	< 0.0001
C	3.8 ± 0.2	7.0 ± 0.8	< 0.0001	1.0 ± 0.1	< 0.0001
D	3.8 ± 0.3	3.6 ± 0.4	0.010	1.0 ± 0.1	< 0.0001
<i>p</i>**	0.8	< 0.0001		0.6	
Amplitud de onda (mmHg)					
A	11.8 ± 2.3	12.6 ± 2.5	< 0.0001	6.2 ± 1.3	< 0.0001
B	12.8 ± 3.2	15.0 ± 2.9	< 0.0001	6.3 ± 2.0	< 0.0001
C	10.6 ± 2.3	14.6 ± 1.6	< 0.0001	5.3 ± 1.6	< 0.0001
D	12.3 ± 1.6	12.0 ± 1.6	0.3	5.9 ± 0.8	< 0.0001
<i>p</i>**	0.1	0.007		0.3	
Duración de onda (segundos)					
A	9.3 ± 0.4	12.1 ± 0.9	< 0.0001	1.4 ± 0.3	< 0.0001
B	9.5 ± 0.6	13.1 ± 1.0	< 0.0001	1.5 ± 0.3	< 0.0001
C	9.5 ± 0.6	14.8 ± 0.8	< 0.0001	1.5 ± 0.4	< 0.0001
D	9.2 ± 0.4	9.3 ± 0.3	0.4	1.6 ± 0.4	< 0.0001
<i>p</i>**	0.5	< 0.0001		0.7	

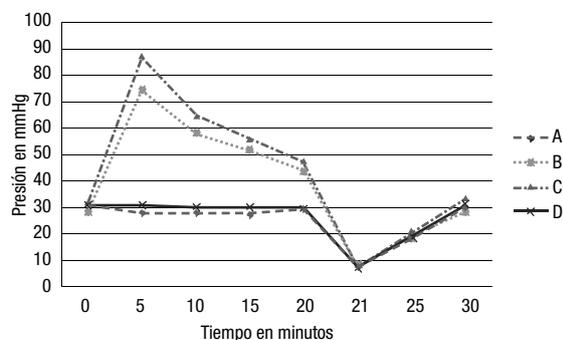
*Estadístico de prueba *t* para grupos relacionados, **estadístico de prueba ANOVA.

entre el grupo A y el grupo D fue el aumento en la duración de las ondas, mientras que los grupos B y C mostraron diferencias con el grupo control en presión, frecuencia, amplitud y duración de ondas, lo cual se corroboró con contrastes polinómicos ortogonales. No se presentaron muertes relacionadas directamente con el procedimiento.

■ Discusión

La CPE se ha convertido en el tratamiento ideal en una amplia gama de patologías bilio-pancreáticas por ser menos invasiva que la cirugía. Un esfínter de Oddi relajado durante la CPE facilita la canulación, la práctica de esfinterotomía endoscópica

■ **Figura 1.** Presión del esfínter de Oddi del conejo: basal, posterior a la administración de fentanil y de butilioscina.



Presión promedio en el esfínter de Oddi del conejo.

0 minutos: presión basal, 1 a 20 minutos después de la administración de fentanilo.

Minuto 20, administración de butilioscina.

(EE) y reduce la incidencia de complicaciones.³³ Es por ello que se han buscado agentes útiles y apropiados para sedación endovenosa necesaria para el éxito de estos procedimientos.

Los agentes farmacológicos más comúnmente utilizados para la práctica de CPE han sido diazepam y midazolam.^{8,44} Recientemente, nuevos agentes se han incluido como posibles alternativas entre los cuales se incluye propofol que tiene ventajas cuando se utiliza en procedimientos prolongados o terapéuticos.⁴⁴⁻⁴⁸ En otro renglón están los opioides, investigados en múltiples estudios con resultados discrepantes sobre todo por los efectos farmacológicos relacionados a la contracción del esfínter de Oddi.²¹⁻³⁰

El efecto del fentanilo, opioide sintético, sobre el esfínter de Oddi ha sido objeto de múltiples debates. Algunos autores afirman que aumenta la presión basal de manera precoz e intensa con duración no mayor de 10 minutos. Otros han documentado que la administración de 10 mg/kg de peso de manera fraccionada no modifica la presión del conducto biliar común y la incidencia de espasmo de esfínter de Oddi es de 3%. Unos más han demostrado un aumento de la presión del conducto biliar común similar al obtenido con la morfina, mientras que otros refieren mejoría de las imágenes de colangio-resonancia magnética y de la unión pancreático-biliar que sugiere aumento

de presión en el esfínter de Oddi. Por el contrario, un estudio *in vitro* demostró que el fentanilo no induce respuesta contráctil en dicho esfínter sino que causa relajación dependiente de la dosis.^{19,33-36} Investigaciones clínicas han demostrado que la sedación con propofol y fentanilo no dificulta la canulación de papila de Vater ni incrementa las complicaciones.^{32,49}

En nuestro estudio las variables manométricas basales fueron similares a las informadas por Laguna-Sastre y colaboradores.⁴³ Los resultados en nuestro estudio demuestran que fentanilo a dosis de 1 mg/kg de peso disminuye la presión del esfínter de Oddi en relación a la basal ($p = 0.003$), similar a lo reportado por Turan en el estudio *in vitro* con esfínter de Oddi de ovejas.¹⁹ Por el contrario, la dosis de 5 y 10 mg/kg de peso incrementan la presión en forma significativa ($p < 0.0001$). Estos resultados concuerdan con lo descrito por Tremblay³³ quien reportó una elevación de 188% sobre la presión basal posterior a la administración endovenosa de 0.05 mg de fentanilo, con incremento en el tercer minuto y pico máximo al minuto cinco para retornar a parámetros basales después de 25 min. La principal diferencia entre este estudio y el nuestro es que ellos realizaron trazo manométrico del esfínter de Oddi en forma indirecta a través de tubo en T mientras nosotros lo hacemos bajo visión directa.

La butilioscina modifica la actividad motora del esfínter de Oddi ya que disminuye las contracciones, amplitud, presión basal y tiene efecto antagónico a los incrementos inducidos por fentanilo ($p < 0.0001$). Ello está de acuerdo a lo descrito por otros autores que consideran que dichos cambios son similares a los observados después de EE.^{22,40}

La administración de butilioscina disminuye la actividad motora de dicho esfínter y antagoniza los efectos de fentanilo. Wu²² demostró que la administración intramuscular de 20 mg de butilioscina puede bloquear los efectos de la morfina sobre el esfínter de Oddi.

Nuestro estudio no tiene precedentes que determinen efecto de la butilioscina sobre esfínter Oddi del conejo por lo que se tuvo que decidir la dosis más apropiada para esta investigación. La dosis letal cincuenta de este fármaco, descrita en ratones, es de 10 a 23 mg/kg de peso. La tasa metabólica del conejo es más alta en comparación a otras especies menores y ello se refleja en mayor requerimiento de los fármacos De acuerdo a la

■ **Tabla 3.** Comparación post hoc de Dunnett en presión, frecuencia, amplitud y duración de ondas de presión del esfínter de Oddi del conejo.

Variable dependiente	Grupo de estudio		Significancia (p)
	A	D	
Duración de ondas post-fentanilo	12.1 ± 0.9	9.3 ± 0.3	< 0.0001
	B	D	p
Presión post-fentanilo	74.0 ± 27.0	30.7 ± 4.6	< 0.0001
Frecuencia de ondas post-fentanilo	5.9 ± 0.7	3.6 ± 0.4	< 0.0001
Amplitud de ondas post-fentanilo	15.0 ± 2.9	12.0 ± 1.6	0.010
Duración de ondas post-fentanilo	13.1 ± 1.0	9.3 ± 0.3	< 0.0001
	C	D	p
Presión post-fentanilo	86.1 ± 13.7	30.7 ± 4.6	< 0.0001
Frecuencia de ondas post-fentanilo	7.0 ± 0.8	3.6 ± 0.4	< 0.0001
Amplitud de ondas post-fentanilo	14.6 ± 1.6	12.04 ± 1.66	0.026
Duración de ondas post-fentanilo	14.8 ± 0.8	9.3 ± 0.3	< 0.0001

Se muestran solamente las variables dependientes que obtuvieron significancia estadística.

ficha técnica del medicamento, en experimentos donde se estudió la tolerabilidad local, se aplicaron 15 mg/kg de peso vía intramuscular durante 28 días a conejos Nueva Zelanda sin que presentaran alteraciones en el sitio de la inyección. En el estudio preliminar realizado en 15 conejos la administración de 20 mg de butilhioscina como dosis única (equivalente a 6.6 mg/kg de peso) no mostró efectos neuro-tóxicos ni depresión respiratoria que comprometiera la vida del conejo. Ante estas situaciones se tomó la decisión de administrar 20 mg del medicamento como dosis única.

Nuestros resultados son producto de un estudio bien diseñado que sin embargo, no está exento de posibles errores. Desde la planeación del estudio se identificaron los sesgos potenciales que se minimizaron con los criterios de selección y mediante la asignación de los conejos en forma aleatoria a los diferentes grupos de estudio. No existió variabilidad biológica entre los grupos. El sesgo interobservador se redujo siendo un solo cirujano quien realizó la laparotomía, un solo ingeniero quien manejó el equipo de manometría y un mismo endoscopista quien manipuló el catéter de manometría de esfínter de Oddi. También se consideró la posible influencia de la apertura de cavidad peritoneal sobre la presión del esfínter

de Oddi pero consideramos que esta es mínima ya que esta estructura tiene un componente muscular y su función está regulada por mecanismos neuro-hormonales sin relación con la presión intraperitoneal.

Se requieren de estudios clínicos controlados para determinar si los resultados obtenidos pueden reproducirse en seres humanos, y así comprobar que la relajación del esfínter de Oddi facilitaría la canulación de papila de Vater, permitiría realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos en forma más eficaz y disminuiría las complicaciones.

■ Conclusión

Dosis de 1 mg/kg de peso de fentanilo no aumenta la presión del esfínter de Oddi a diferencia de 5 mg/kg y 10 mg/kg de peso que provocan aumento de presión, frecuencia, amplitud y duración de las ondas de contracción, lo cual nos permite afirmar que dichas modificaciones son dependientes de la dosis.

■ Agradecimientos

Los autores agradecen profundamente a ENDO-MEDICA SA de CV y en especial a los Ings. Fernando

Amigo Castañeda Gerente General y Luis Pérez Solís Gerente de Marca, su apoyo al proporcionar el equipo de manometría y hacer posible la presente investigación.

Los autores no recibieron financiamiento de ninguna compañía para esta investigación y no tienen conflicto de intereses.

Referencias

- Torsoli A. Physiology of the human sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988;20:166-70.
- Dodds WJ, Hogan WJ, Geenen JE. Motility of the biliary system. In: Schultz SG, Wood JD, Rauner BB, editors. *Handbook of Physiology. The Gastrointestinal System*. Bethesda: Waverly Press. 1989;pp:387.
- Dodds WJ. Biliary tract motility and its relationship to clinical disorders. *AJR* 1990;155:247-50.
- Burnett W, Gairns FW, Bacsich P. Some observations on the innervation of the extra hepatic biliary system in man. *Ann Surg* 1964;159:8-26.
- Teilum D. In vitro measurements of the length of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1991;23:114-16.
- Venu RP, Geenen JE. Diagnosis and treatment of diseases of the papilla. *Clin Gastroenterol* 1986;15:439-45.
- Caroli J, Porcher P, Peuchot G. Contribution of cineradiography to the study of the human biliary tract. *Am J Dig Dis* 1960;6:677-70.
- Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy* 1988;20:171-74.
- Geenen JH, Hogan WJ, Dodds WJ, et al. Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi. *Gastroenterology* 1980;78:317-320.
- Toouli J, Roberts-Thompson I, Dent TJ. Manometric disorders in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology* 1985;88:1243-46.
- Guerlud M, Mendoza S, Rossiter G, et al. Sphincter of Oddi manometry in health volunteers. *Dig Dis Sci* 1990;35:38-41.
- Torsoli A, Corazziari E, Habtb FI, et al. Frequencies and cyclical pattern of the human sphincter of Oddi phasic activity. *Gut* 1986;27:363-69.
- Güitrón A, Adalid R, Gutiérrez-Bermúdez JA. Endoscopic sphincterotomy as an out-patient procedure: is it safe? *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68:178-84.
- Riphaus A., Wehrmann T, et al. **Guideline: Sedation for gastrointestinal endoscopy** 2008. *Endoscopy* 2009;41:787-815.
- Raymondos K, Panning B, et al. Evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography under conscious sedation and general anesthesia. *Endoscopy* 2002;34:721-26.
- Martindale SJ. Anaesthetic considerations during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:475-80.
- Nebel OT. Manometric evaluation of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1975;21:126-8.
- Fazel A, Burton FR. The effect of midazolam on the normal sphincter of Oddi: a controlled study. *Endoscopy* 2002;34:78-81.
- Turan M, Bagcivan I, Gursoy S, et al. In vitro effects of intravenous anesthetics on the sphincter of Oddi strips of sheep. *Pancreatol* 2005;5:215-9.
- Ludwick JR. Observations on the smooth muscle and contractile activity of the common bile duct. *Ann Surg* 1966;164:1041-50.
- Sherman S, Lehman GA. Opioids and the sphincter of Oddi. *Gastrointest Endosc* 1994;40:105-6.
- Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, et al. Effect of morphine and M-cholinoceptor blocking drugs on human sphincter of Oddi during choledochofiberscopy manometry. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2:121-25.
- Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, et al. Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility. *World J Gastroenterol* 2004;10:2901-4.
- Druart-Blazy A, Pariante A, Berthelemy P, et al. The underestimated role of opiates in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction after cholecystectomy. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1220-3.
- Thune A, Baker RA, Saccone GT, et al. Differing effects of pethidine and morphine on human sphincter of Oddi motility. *Br J Surg* 1990;77:992-5.
- Elta GH, Barnett JL. Meperidine need not be proscribed during sphincter of Oddi manometry. *Gastrointest Endosc* 1994;40:7-9.
- Sherman S, Gottlieb K, Uzer MF, et al. Effects of meperidine on the pancreatic and biliary sphincter. *Gastrointest Endosc* 1996;44:239-42.
- Madacsy L, Bertalan V, Szepes A, et al. Effect of nalbuphine on the motility of the sphincter of Oddi in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 2003;57:319-23.
- Staritz M, Poralla T, Manns M, et al. **Effect of modern analgesic drugs (tramadol, pentazocine, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man.** *Gut* 1986;27:567-9.
- Cuer JC, Dapoigny M, Ajmi S, et al. **Effects of buprenorphine on motor activity of the sphincter of Oddi in man.** *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:203-4.
- Vuckovic S, Prostran M, Ivanovic M, et al. **Fentanyl analogs: Structure - Activity- Relationship study;** *Curr Med Chem* 2009;16:2468-74.
- Güitrón-Cantú A, Adalid-Martínez R, Gutiérrez-Bermúdez JA, y cols. ¿Dificulta la canalulación del ampulla de Vater el uso de fentanilo? Un estudio prospectivo y comparativo. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:142-48.
- Tremblay PR, Poncet P, Dinh DK. [Fentanyl and biliary tract pressure]. *Can Anaesth Soc J* 1973;20:747-53.
- Jones RM, Detmer M, Hill AB, et al. Incidence of choledochoduodenal sphincter spasm during fentanyl-supplemented anesthesia. *Anesth Analg* 1981;60:638-40.
- Radnay PA, Duncalf D, Novakovic M, et al. Common bile duct pressure changes after fentanyl, morphine, meperidine, butorphanol, and naloxone. *Anesth Analg* 1984;63:441-4.
- Agarwal S, Nag P, Sikora S, et al. Fentanyl-augmented MRCP. *Abdom Imaging* 2006;31:582-7.
- Fragen RJ, Vilich F, Spies SM, Erwin WD. The effect of remifentanyl on biliary tract drainage into the duodenum. *Anesth Analg* 1999;89:1561-4.
- Allescher HD. How to sedate for endoscopic sphincter of Oddi manometry? *Endoscopy* 1993;25:399-400.
- Goff JS. Effect of propofol on human sphincter of Oddi. *Dig Dis Sci* 1995;40:2364-7.
- Allescher HD, Neuhaus H, Hagenmuller F, et al. Effect of N-butyloscopolamine on sphincter of Oddi motility in patients during routine ERCP--a manometric study. *Endoscopy* 1990;22:160-3.
- Kaczor R, Nowak A, Nowakowska-Dulawa E, et al. [Manometric evaluation of the effects of intravenous administration of glucagon, buscopan and papaverine on the contractile activity of the sphincter of Oddi]. *Pol Arch Med Wewn* 1992;87:96-103.
- Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008; Opioid Special Issue: 11: S133-S153.
- Laguna-Sastre JM, Garcia-Calvo R, Escrig-Sos J, et al. [Functional recovery of Oddi's sphincter after balloon dilatation of the papilla of Vater. An experimental study in rabbits]. *Cir Esp* 2007;82:278-84.
- Eitzkorn KP, Diab F, Brown RD, et al. **Endoscopic retrograde cholangiopancreatography under general anesthesia: indications and results.** *Gastrointest Endosc* 1998;47:363-67.
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines for the use of deep sedation and anesthesia for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:613-617.
- Köklü S, Parlay E, Yüksel O, Sahin B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the elderly: a prospective and comparative study. *Age Ageing* 2005;34:572-77.
- Nelson DB, Barkum AN, Block KP, et al. Propofol use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001;53:876-79.
- Güitrón-Cantú A, Adalid-Martínez R, Gutiérrez-Bermúdez JA, Nieves-Rentería A, Álvarez-Valdés G. Complicaciones en colangiopancreatografía endoscópica diagnóstica y terapéutica. Estudio Prospectivo. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:227-235.
- el-Bitar N, Steir S. Evaluation of remifentanyl in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Middle East J Anesthesiol* 2006;18:1209-16.