



# **UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST-GRADO**

**Concentración alveolar mínima (CAM) del sevoflurane durante anestesia general balanceada con remifentanilo monitorizada con índice bioespectral (BIS) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, enero a marzo 2010**

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Anestesia, Analgesia y Reanimación

**AUTOR**

**Patricia Raquel Chirinos Guevara**

LIMA – PERÚ  
2011

# INDICE

## RESUMEN/ABSTRAC

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>2. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO.....</b>	<b>7</b>
2.1 Planteamiento del problema: Formulación	
2.2 Antecedentes del problema	
2.3 Marco teórico	
2.4 Hipótesis	
2.5 Objetivos	
2.5.1 General	
2.5.2 Específicos	
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
3.1 Tipo de estudio	
3.2 Diseño de investigación	
3.3 Universo y población a estudiar	
3.4 Muestra de estudio	
3.5 Criterios de inclusión	
3.6 Criterios de exclusión	
3.7 Descripción de variables	
3.8 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros	
3.9 Técnica y Método de trabajo	
3.10Procesamiento de datos	
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
<b>5. DISCUSION DE RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>31</b>
<b>7. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>33</b>
<b>9. GLOSARIO.....</b>	<b>37</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>38</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la Concentración Alveolar Mínima (CAM) del sevoflurane en anestesia general balanceada con Remifentanilo monitorizada con Índice Biespectral (BIS) para colecistectomía laparoscópica

**Metodología:** El presente estudio es descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo. Estudio de una cohorte. Fueron incluidos 65 pacientes, que cumplían criterios de inclusión y exclusión programados para cirugía electiva, ASA I-II. La inducción fue con remifentanilo a 0.50 µg/kg/min por 120 segundos, luego a 0,25 y el mantenimiento dosis-respuesta, propofol 2 mg/kg y rocuronio 0,6mg/kg para intubación endotraqueal. Se evaluaron los requerimientos transanestésicos de sevoflurano y remifentanilo durante la anestesia.

**Resultados:** El estudio se realizó en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante enero a marzo 2010, se evaluó 65 pacientes, la mayoría mujeres (56/65), con edad promedio 38±13 años, IMC promedio de 25,7±4 kg/m<sup>2</sup>, observándose mayor proporción de ASA I (44/65), y el tiempo operatorio promedio fue 63 minutos. La CAM de sevoflurano disminuyó 38% con remifentanilo. Los parámetros hemodinámicos se mantuvieron hemodinámicamente estable y el BIS fue de 50,88±4,53. La concentración plasmática fue de 5,8±1,1 ng/ml para remifentanil y la concentración cerebral fue de 5,93±1,15ng/ml. El consumo de sevoflurane fue de 9,9cc/h y de Remifentanilo fue de 932,13µ/h. El 80% de pacientes tuvo una escala de Ramsay de 2 en el posoperatorio.

**Conclusiones:** La reducción del CAM de sevoflurano asociado a remifentanilo resultó similar a lo observado en estudios previos. El uso transoperatorio del monitor BIS asegura un adecuado plano anestésico y disminuye el consumo transoperatorio del inhalatorio sin poner en riesgo el estado hipnótico y hemodinámico del paciente.

**Palabras claves:** *Concentración Alveolar Mínima (CAM), sevoflurane, remifentanilo.*

**Autora del Trabajo de Investigación:** Dra. Patricia R. Chirinos Guevara.

Residente de 3er año de Anestesia, Analgesia y Reanimación por la UNMSM.

Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Correo electrónico: [pathyraquel@hotmail.com](mailto:pathyraquel@hotmail.com)

**Asesor:** Dr. Luis Castilla Torres

Médico Jefe del Departamento de Anestesiología y Centros Quirúrgicos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

## ABSTRAC

**Objective:** To determine the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in general anesthesia with remifentanil monitored with bispectral index (BIS) for laparoscopic cholecystectomy.

**Methodology:** This study is an observational, longitudinal and prospective. Cohort study. We included 65 patients who met inclusion and exclusion criteria scheduled for elective surgery, ASA I-II. Anesthesia was induced with remifentanil at 0.50 mg/kg/min for 120 seconds, then to 0.25 and the dose-response maintenance, propofol 2 mg/kg and rocuronium 0.6 mg/kg for endotracheal intubation. Transanestésicos were evaluated sevoflurane requirements and remifentanil during anesthesia.

**Results:** The study was conducted at the Arzobispo Loayza National Hospital, during January to March 2010, we evaluated 65 patients, mostly women (56/65), mean age  $38 \pm 13$  years, BMI  $25.7 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>, showing higher proportion of ASA I (44/65), and mean operative time was 63 minutes. The MAC of sevoflurane decreased by 38% with remifentanil. Hemodynamic parameters remained hemodynamically stable and the BIS was  $50.88 \pm 4.53$ . The plasma concentration was  $5,81 \pm 1,1$  ng / ml for remifentanil and brain concentration was  $5.93 \pm 1.15$  ng / ml. The consumption of sevoflurane was 9.9cc/h and remifentanil was 932.13 $\mu$ /h. The 80% of patients had a Ramsay scale 2 in the postoperative period.

**Conclusions:** The MAC reduction of sevoflurane and remifentanil were similar to those observed in previous studies. The BIS monitor intraoperative use ensures an adequate plane of anesthesia and reduces the use of intraoperative inhaled without compromising the hypnotic state and hemodynamic of the patient.

**Keywords:** *Minimum Alveolar Concentration (MAC), sevoflurane, remifentanil.*

**Author of the Research Work:** Dra. Patricia R. Chirinos Guevara.

3rd year Resident of Anesthesia, Analgesia and Resuscitation by UNMSM.

Arzobispo Loayza National Hospital. Email: [pathyraquel@hotmail.com](mailto:pathyraquel@hotmail.com)

**Advisor:**

• **Dr. Luis Castilla Torres**

Medical Head of the Department of Anesthesiology and Surgical Center  
Arzobispo Loayza National Hospital.

## 1. INTRODUCCIÓN

La anestesia general convencional, basada en agentes inhalados, desde sus inicios (cloroformo, éter) descansó fundamentalmente en obtener todos los componentes de la anestesia general (amnesia, analgesia, bloqueo autonómico), por efecto de una sola droga, sin tener un conocimiento preciso de los mecanismos por los cuales esto ocurría. La evidencia empírica mostraba que, en la medida que se aumentaba la concentración del gas inhalado por el paciente, éste pasaba, inicialmente, por un período de excitación, seguido por hipnosis de profundidad creciente llegando a un estado en que la respuesta motora ante el estímulo quirúrgico disminuía hasta ser abolida. El costo de los efectos colaterales cardiovasculares y respiratorios de este tipo de anestesia es de relevancia (18,40).

La anestesia moderna es un proceso que se basa al menos en la combinación de dos o tres fármacos que consisten en: Un opiáceo, un agente que produzca hipnosis y un relajante neuromuscular. El término anestesia balanceada fue introducido por Lundy en 1926, sugería que debía usarse un balance de agentes y técnicas para producir los diferentes componentes de la anestesia general. La adición de un opioide disminuye las respuestas somáticas y autonómicas a los estímulos, mejora la estabilidad hemodinámica, y disminuye los requerimientos de los agentes hipnóticos inhalados o intravenosos. (39, 40). Proporcionan una mejor analgesia postoperatoria, contribuyendo a una estancia más corta en recuperación (7, 11, 13,39).

En 1996 apareció Remifentanil, opioide de acción ultra corta, con el cual es posible mantener anestesia basada exclusivamente en el opioide por tiempos prolongados (22, 23,40).

Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas producidas por la combinación de dos o más fármacos anestésicos se traducen en un efecto aditivo o sinérgico que puede ser más complejo de lo esperado. La combinación de dos fármacos puede producir mecanismo de interacción aditiva; cuando el efecto de dichas combinaciones es exactamente igual a la suma de sus efectos que cuando se aplican de manera separada.

Si el efecto de dichas combinaciones es mayor que el esperado, se considera que existe sinergismo o potenciación, y una interacción es infraaditiva cuando el efecto de los medicamentos es menor que la suma de los efectos cuando se dan de manera individual. (14, 28,39).

Durante la anestesia general el anestesiólogo debe basar sus decisiones en signos clínicos y en información numérica obtenida de diferentes medidas fisiológicas. Actualmente se tienen diferentes métodos para la monitorización del efecto de los anestésicos en el cerebro. (15).

La evaluación de la profundidad hipnótica se realiza por escalas de valoración clínica que algunos utilizan parámetros como presión arterial, frecuencia cardiaca, o los movimientos, los cuales no son buenos indicadores de la profundidad de la anestesia. Por lo que es necesario utilizar métodos electrónicos de valoración de profundidad hipnótica derivados del EEG, el Índice Biespectral (BIS) es uno de ellos actualmente validado y de reciente inclusión como un parámetro más en los monitores de las máquinas de anestesia de los hospitales del Perú. (1, 2,3)

La estrategia habitualmente orientada para disminuir la respuesta al estrés quirúrgico, y de sus consecuentes alteraciones endocrinas, metabólicas y hemodinámicas, secundarias al neumoperitoneo (41) se basa en incrementar la profundidad anestésica mediante la administración de agentes inhalados o intravenosos y el apoyo de los opiáceos para limitar la percepción dolorosa. Sin embargo, debe considerarse que puede originar ciertos niveles de hipotensión, bradicardia y aumentar el riesgo de depresión respiratoria, náusea y vómito en el posoperatorio inmediato.

El remifentanil opiáceo agonista  $\mu$  de instalación y efectos breves, ha sido introducido recientemente en la práctica de la anestesia. Permite una excelente analgesia intraoperatoria, mejora la estabilidad hemodinámica transoperatoria y asegura una rápida emersión de la anestesia sin depresión respiratoria prolongada y con mejor estado de alerta (10) cuando se ha utilizado bajo régimen de infusión.

## 2. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO

### 2.1 Planteamiento del problema: Formulación

¿Cuál es la Concentración Alveolar Mínima (CAM) del Sevoflurane durante anestesia general balanceada con Remifentanilo monitorizada con Índice Biespectral (BIS) para colecistectomía laparoscópica?

### 2.2 Antecedentes del problema

En nuestro medio no existen estudios similares con respecto a la influencia de la monitorización cerebral en el consumo de los hipnóticos inhalatorios. Como era de esperar la rápida aparición de la anestesia y el estado de alerta constante son características altamente deseables de cualquier técnica anestésica. La farmacocinética del remifentanil asociado a sevoflurane permite esta situación. La farmacocinética de los nuevos anestésicos inhalados sevoflurano proporcionan ventajas clínicas más aún disminuyen su concentración cuando se asocian con remifentanilo, como se demuestra utilizando el Índice Biespectral proporcionando adecuada hipnosis.

**Hagihira** (1) presenta un comentario sobre el estudio de **Manyan** (2) donde reportaron que 1% de sevoflurano es generalmente suficiente para producir clínicamente anestesia adecuada con una concentración sitio efecto ( $C_e$ ) de 5 ng / ml de remifentanilo usando la evaluación de los observadores de Alerta (OAAS) y escala de la sedación para evaluar el nivel de sedación midiendo simultáneamente los Biespectral Index (BPI) y el índice de potenciales evocados auditivos (AAI) y llegaron a la conclusión que el valor de un BIS menos de 60 o un AAI menos de 30 puede resultar en un estado de anestesia excesivamente profunda durante la anestesia con sevoflurano-remifentanil.

**Manyan et al.** (3) aplicaron los métodos de superficie de respuesta para caracterizar las interacciones entre remifentanilo y sevoflurano. Dieciséis voluntarios adultos recibieron un TCI de remifentanilo (0-15ng/ml) y sevoflurano inhalado (0-6% vol). Después de llegar a pseudo-niveles del medicamento en el estado estacionario, la evaluación de los observadores de Alerta y puntuación de la sedación y la respuesta a una serie de estímulos

aplicados al azar dolor experimental (algometría de presión, tetania eléctrica, y la estimulación térmica) se observaron para cada par de concentración de destino. La sinergia del remifentanilo disminuyó la cantidad de sevoflurano necesaria para producir sedación y analgesia. Las simulaciones revelaron que la duración del procedimiento de aumento de la recuperación más rápida ha sido producida por pares objetivo de concentración con cantidades más altas de remifentanilo. Esta tendencia se mantuvo en una combinación de sevoflurano 0,75% en volumen y 6,2 ng / ml de remifentanilo.

En los estudios de **Katoh** (4) y **Smith** (5) han demostrado que los opioides reducen la Ce de los anestésicos en la pérdida de la conciencia. Creemos que este fenómeno no siempre indican que los opiáceos disminuyen la Ce adecuada de anestésicos para mantenimiento de la anestesia. No podemos evaluar el nivel de la hipnosis en el nivel quirúrgico de anestesia con la evaluación del Observador de Alerta y Escala de la sedación, ya que la escala es siempre 0 cuando desciende por debajo de BPI 50, 40, o menos.

Actualmente, no hay evidencia directa de si los opiáceos pueden reducir la CE de anestésicos para mantener un nivel adecuado de la hipnosis para la cirugía cuando se usa moderadas a altas dosis de opioides. A nivel quirúrgico, no podemos decir si el parámetro derivado del electroencefalograma, como el BIS, son suficientes para indicar el nivel de la hipnosis, porque no podemos evaluar el nivel adecuado de la hipnosis excepto mediante el uso de los monitores basados en electroencefalografías o potenciales evocados. El objetivo principal de la anestesia general es mantener la inconsciencia y la amnesia durante la cirugía. Y debemos prestar mucha atención a la memoria, especialmente la "memoria implícita". En la mayoría de los casos, la concentración de anestesia que evita la memoria explícita es inferior a la concentración alveolar mínima necesaria para seguir órdenes (MAC awake). Sin embargo, la formación de la memoria implícita se produce incluso cuando la concentración está por encima de MAC awake.



**Iselin-Chaves y cols.**(6) informó que había pruebas de memoria para las palabras presentadas durante la anestesia adecuada (BIS 41-60), pero no durante la anestesia profunda (BIS 21-40). En este momento, no hay consenso acerca de si debemos evitar la memoria implícita, nuestra opinión es que debemos evitarla porque podría tener influencia en la emoción o comportamiento de los pacientes en el postoperatorio. Los pacientes que tienen experiencia de despertar durante la anestesia informan a menudo las sensaciones de dolor o escuchar sonidos o voces durante la cirugía. Remifentanilo a 5 ng/ml, es suficiente para bloquear los estímulos nocivos en la mayoría de los casos. Por lo tanto, sería mejor mantener los valores de la AAI de menos de 30 si se quiere evitar la memoria implícita. Teniendo en cuenta estos hechos, es demasiado pronto para sacar la conclusión de la orientación de un BIS menos de 60 con el Ce de remifentanilo a 5 ng/ml resultan en un estado de anestesia excesivamente profunda. Por cierto, los valores de BIS de 40-50 se mantiene con un end-tidal de sevoflurano en 1.2-1.4%, con 0,2 mg/kg/min de remifentanilo. En este nivel, el AAI se convierte en menos de 30 (7).

**Katoh y cols.**(8) informó que durante la anestesia con sevoflurano, el valor promedio del BIS fue de 60 en 1,0% y de 40 en el 1,5%. Cuando mantenemos el end-tidal del sevoflurano en 1,2-1,4%, la mayoría de los pacientes pueden recuperarse rápidamente de la anestesia después de la cirugía. Por último, creemos que sería prudente mantener la concentración end-tidal de sevoflurano a 1,2-1,4% (un poco más alto que el 1,0%), hasta que se acumulen datos suficientes.

**Albertin et al** (9) realizó un ensayo clínico con dos concentración sitio efecto de Remifentanil (1 y 3 ng/ml) y el requerimiento de sevoflurano-óxido nítrico para no liberar la respuesta simpática después de la incisión quirúrgica (MACBAR). Luego, los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir ninguna infusión de remifentanil (n=27) o un TCI de 1 ng/ml (n=27) o de 3 ng/ml de remifentanilo (n=20). Respuestas simpáticas a cirugía (presencia o ausencia de la incisión con aumento tanto en la frecuencia cardíaca o la presión

arterial media de 15% o más por encima de la media de los valores medidos durante los 2 minutos antes de la piel incisión, se determinaron luego de un período de 20 minutos de end-tidal en estado estable de sevoflurano y controlado por las TCI de remifentanilo. La MACBAR de sevoflurano fue mayor en el grupo de que no recibieron remifentanilo 2,8% en comparación con los pacientes de los grupos que recibieron 1 ng/ml y 3 ng / ml de remifentanilo. Los valores MACBAR combinadas, expresadas como múltiplos de la CAM, de 1,95 MAC, el 1,1 MAC, y 0,68 MAC, en los tres grupos, respectivamente. Como conclusión el TCI de 1 ng/ml de remifentanilo en una disminución de 60% en el MACBAR de sevoflurano combinado con el 60% de óxido nitroso. El aumento del TCI de remifentanilo a 3 ng / ml produce disminución de 30% en los valores MACBAR de sevoflurano.

**Loop y Priebe** (10) estudiaron las características de recuperación y satisfacción de los 120 pacientes entre las edades 16-65 años y ASA I y II sometidos después a la combinación de REM con propofol (PRO), desflurano (DES), o sevoflurano (SEVO). En los grupos de REM, la dosis de PRO (75 mg/kg/min), y de DES o SEVO (0,5 mínima concentración anestésica alveolar) se mantuvo sin cambios. La recuperación temprana (a veces abrir los ojos, la extubación, y la declaración de nombre y fecha de nacimiento) fue previsiblemente más rápido y más completo en los grupos de REM en comparación con el grupo control. Sin embargo, la recuperación tardía (a veces aprobación de la gestión de la unidad de recuperación postanestésica de atención y hospital) y la satisfacción del paciente en general no fueron diferentes entre los grupos. No existían diferencias clínicamente relevantes entre los tres grupos de REM.

**Calderón, E. et al** (11) estudió a setenta pacientes programados para cirugía ambulatoria. Tomando grupos con inhalatorio (Isoflurane y Sevoflurane) y remifentanilo. El promedio de edad fue de 39 años, el peso de 66.15 kg., la talla de 1.63m y el IMC de 25.59kg/m<sup>2</sup>. La duración de la cirugía y la anestesia tuvo un promedio de 66.38 y 88.54 minutos respectivamente. No presentaron diferencias significativas entre los grupos, al igual que no las hubo respecto al

ASA y el género. La fracción espirada (FE) del halogenado al final de la cirugía, para facilitar la comparación entre grupos, se trasladó a fracción de CAM, para el grupo 4 (sevoflurano/N<sub>2</sub>O) su FE:1.92 y CAM al cierre es 0,96 y para el grupo 5 (sevoflurano/Remifentanilo) su FE: 0,96 y CAM al cierre es 0,48. Se presentaron diferencias significativas en cuanto al consumo de gases y la FE al final de la cirugía, consumo de halogenado para grupo 4 es 17.3 y grupo 5 es 10.2, menor consumo con remifentanilo.

**Larsen et al** (12) compararon las características de recuperación de remifentanilo, desflurano y sevoflurano cuando se usa para la anestesia en los procedimientos quirúrgicos electivos. Sesenta pacientes ASA I y II, entre 18-65 años, fueron asignados aleatoriamente para recibir remifentanil-propofol, desflurano-N<sub>2</sub>O, o sevoflurano-N<sub>2</sub>O anestesia. Antes de de la inducción de la anestesia, los pacientes del desflurano y los grupos sevoflurano recibieron fentanilo 2 mg / kg. En todos los grupos, la anestesia fue inducida con propofol y mantenerse con remifentanilo 0,25 mg/kg/min, desflurano o sevoflurano 0,85 MAC con el 65% de óxido nitroso en oxígeno. Los primeros tiempos de recuperación y de un nivel de recuperación de Aldrete > 9 fueron registrados. Trieger Dot Test and Digit Substitution Test (DSST) se llevaron a cabo el día antes de la cirugía y en la recuperación postanestésica en la unidad de cuidados intermedios para evaluar la recuperación. Los anestésicos se ajustaron para lograr un nivel adecuado de hipnosis y para mantener la presión arterial media en mas menos el 20% de los valores basales. El grupo Remifentanilo-Propofol tuvo más rápido despertar comparado con desflurano o sevoflurano, entre ambos anestésicos inhalados no hay diferencia significativa. Treinta minutos después de la administración de la anestesia, los pacientes del grupo remifentanil-propofol y desflurano dieron respuestas mucho más correcta en el DSST en comparación con sevoflurano (remifentanilo 87%, desflurano 83%, sevoflurano 56%). La aparición y el retorno de la función cognitiva fue significativamente más rápido en el grupo de propofol-remifentanilo en comparación con desflurano y sevoflurano de hasta 60 minutos después de la administración de la anestesia.

**Díaz AMA, et al** (28) determina la influencia de la asociación remifentanil-dexmedetomidina y de remifentanilo sobre la concentración alveolar mínima (CAM) de sevoflurano. Fueron incluidos 48 pacientes programados para cirugía electiva, ASA I-II, distribuidos en dos grupos: Grupo I sevoflurano-remifentanil, Grupo II sevoflurano-remifentanil-dexmedetomidina. La concentración alveolar mínima (CAM) de sevoflurano disminuyó 25% con remifentanil y con la asociación remifentanil-dexmedetomidina en un 40%. En los parámetros hemodinámicos e índice bispectral (BIS) no hubo diferencias significativas entre grupos, fue similar en ambos grupos: 44.21 para el grupo I y 45.42 para el II. La concentración plasmática fue de 7.1-8.3 ng/mL para remifentanil y 0.45 ng/mL para dexmedetomidina.

**Gutiérrez GA, et al** (29) estudiaron 30 pacientes entre 20 y 70 años, estado físico ASA I-II programados para cirugía laparoscópica distribuidos al azar en dos grupos: 1) Remifentanil en infusión y 2) Fentanil en infusión, ambos con desflurano. El objetivo principal fue evaluar el beneficio clínico del monitoreo con índice bispectral (BIS) durante cirugía laparoscópica bajo anestesia general balanceada con desflurano y remifentanil a fin de lograr una pronta emersión anestésica y un menor consumo del agente anestésico. Se registraron frecuencia cardíaca, presión arterial media, concentración alveolar mínima y BIS desde su ingreso a quirófano hasta el final de la anestesia. Hubo diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) en frecuencia cardíaca, presión arterial media y concentración alveolar mínima en el grupo remifentanil. El promedio de BIS (40 y 55) se mantuvo más bajo en el grupo remifentanil.

### **2.3 Marco teórico**

El mantenimiento de una anestesia se puede realizar con halogenados y/o fármacos endovenosos (2,16,26) La inclusión de un opiáceo, como componente de la anestesia balanceada, se asocia con una fluctuación menor de la dinámica cardiovascular (3). Los opiáceos disminuyen las necesidades de inhalatorios y probablemente sus efectos secundarios. Proporcionan una mejor analgesia postoperatoria, contribuyendo a una estancia más corta en recuperación (4). El remifentanilo es el opioide con el mejor perfil farmacológico, debido a menor

vida media sensible al contexto, su rápido inicio de acción y efecto pico, su corta duración sin resultados acumulativos y eliminación no sujeta a vías hepáticas o renales. (11)

La concentración alveolar mínima necesaria para evitar el movimiento en el 50% de los pacientes (MAC) se definió originalmente por Eger et al. y se ha convertido en la medida estándar de la potencia del anestésico volátil (16,37).

Los opioides reducen notablemente las concentraciones de agentes anestésicos volátiles necesarios para mantener la anestesia (42-45).

Existen mecanismos separados para la inhibición del movimiento y la inconciencia, donde destaca principalmente que estructuras rostrales del SNC no serían vitales en la producción de no respuesta motora y que la inmovilidad está radicada básicamente a nivel de la médula espinal. Los opioides y otros analgésicos atenúan la percepción de la noxa por inhibición directa de neuronas de la sustancia gelatinosa del asta dorsal como también de vías descendentes (23).

- **REMIFENTANILO**

Su mecanismo de acción y la introducción de un grupo metil ester en la cadena N-acil del anillo de la piperidina aumenta la susceptibilidad para el metabolismo por la esterasas plasmáticas y la rápida terminación de su efecto.

La característica especial de Remifentanilo es su metabolismo, se transforma por las esterasas plasmáticas y tisulares no específicas en metabolitos sin actividad en el receptor. La combinación de aclaración rápida y de pequeño volumen de distribución produce un efecto evanescente del fármaco con menos posibilidades de acumulación que los otros opioides. Su metabolito primario con excreción renal es 4500 a 5000 veces menos potente y sin repercusión clínica, por lo que en situaciones de insuficiencia hepática, renal o déficit de pseudocolinesterasas no cambia su metabolismo, por lo tanto es útil en pacientes con disfunciones orgánicas. Los opioides tradicionales cuando se usan a dosis elevadas, ya que son principalmente metabolizados por el hígado,

tienen una tendencia a acumularse dentro de la grasa y el músculo, y efectos adversos como la depresión respiratoria tardía, las náuseas y el vómito, suceden cuando estos opiodes se redistribuyen nuevamente hacia el torrente sanguíneo después de ser suspendida su administración, en cambio el remifentanilo tiene su vida media sensible al contexto de 3 a 10 min y hará que a 5 a 10 min no haya analgesia postoperatoria residual. (21,22)

Su rápida eliminación obliga al establecimiento de una estrategia anticipada de tratamiento de dolor postoperatorio previa a la suspensión a la perfusión (18).

Las características farmacocinéticas del remifentanilo contrastan ampliamente con las de los demás opiodes los cuales cuando son suministrados pueden asociarse con problemas ocasionados por su duración de acción más prolongada y redistribución dentro del cuerpo. Por tanto el Remifentanilo ofrece una serie de ventajas clínicas comparando con los opiodes tradicionales. (18,19)

- El aclaramiento total (250-300 l / h) es independiente de la dosis, como es el volumen de distribución (25-40 l).
- No aumenta su nivel plasmático incluso después de una perfusión constante de 3 horas.
- Su coeficiente de partición agua- octanol es de 17.9 a un pH de 7.4.
- Las concentraciones adecuadas para anestesia: 4 a 10 ng/ml, con perfusiones de 0.20 a 1 ug/kg/min (25).
- El 70% se une a las proteínas plasmáticas, el cual 2/3 es unida al  $\alpha 1$  ácido glicoproteína (1995) ello contrasta con otros opiodes (+90%).
- Por contener glicina no uso epidural.
- El perfil farmacocinético de corta acción del Remifentanilo ha sido confirmado en varios estudios en pacientes quirúrgicos electivos y en voluntarios sanos (18,19,20).
- Además tiene una vida media de eliminación de  $11,8 \pm 5,1$  min (5,4 a 21,3 min) motivo por el cual se recomienda una monitorización de los pacientes de 10 a 20 minutos después del fin de la infusión para minimizar el riesgo de presentación de efectos adversos como mareos, depresión respiratoria, náuseas, vómitos y dolor intenso post procedimiento (18).

➤ La interacción entre benzodiazepinas y remifentanilo es sinérgica facilitándose la ansiolisis bajando hasta un 50% la necesidad del opiode y disminuyendo además la probabilidad del *awareness* y de las nauseas pos operatorias. (10,14)

- **CALCULO DEL CONSUMO DEL HALOGENADO**

El cálculo del consumo de gases se realizó con la siguiente fórmula:

$\text{cc halogenado/hora} = \% \text{del vaporizador} \times \text{FGF(l/min)} \times \text{kte del halogenado.}$

Kttes: Isoflurane 3; sevoflurane 3.3; desflurane 2.85.(11)

- **MONITORIZACION CEREBRAL: INDICE BIESPECTRAL (BIS)**

El electroencefalograma (EEG) ha sido estudiado por mucho tiempo como un posible indicador de los efectos anestésicos cuyo primer valor se derivó de características estadísticas al obtener correlaciones retrospectivas, llamado borde espectral de frecuencia, el cual se correlacionaba con las concentraciones anestésicas; sin embargo, clínicamente fue poco útil debido a la variación biológica entre los pacientes. El índice biespectral (BIS) inició con una amplia base de datos de ondas de EEG, información de concentración de medicamentos y resultados de evaluaciones de memoria y conciencia (32). Posteriormente, se determinaron qué variables identificaban mejor distintos niveles de anestesia (24) Liu y colaboradores en 1996 evaluaron 10 pacientes con anestesia regional e hipnosis con propofol. Durante su recuperación se calculó el BIS y se determinó periódicamente la evaluación de alerta/sedación por un observador (OAA/S) escala válida para determinar grados de hipnosis, 5 (despierto) - 1 (dormido); sus resultados relacionaron BIS de 90 con OAA/S de 4; y BIS de 75 con OAA/S de 1.11 Cuando el BIS era menor de 50 la probabilidad de respuesta a órdenes verbales era menos de 10%.

## **2.4 Hipótesis**

La Concentración Alveolar Mínima (CAM) del Sevofluorane durante anestesia general balanceada con Remifentanilo monitorizada con Índice Biespectral (BIS) para colecistectomía laparoscópica es entre 0,8 a 1 MAC.

## **2.5 Objetivos**

### **2.5.1 General**

Determinar la Concentración Alveolar Mínima (CAM) del sevofluorane en anestesia general balanceada con Remifentanilo con Índice Biespectral (BIS) para colecistectomía laparoscópica.

### **2.5.2 Específicos**

- Determinar las características generales como edad, sexo, IMC, ASA y tiempo anestésico en la anestesia general balanceada con Sevofluorane y Remifentanilo con Índice Biespectral (BIS) para colecistectomía laparoscópica.
- Hallar la correlación entre la Concentración Alveolar Mínima (CAM) y el Índice Biespectral (BIS) en la anestesia general balanceada con Sevofluorane y Remifentanilo para colecistectomía laparoscópica
- Especificar el consumo del Sevofluorane en la anestesia general balanceada con Remifentanilo con Índice Biespectral (BIS) para colecistectomía laparoscópica.
- Identificar el consumo del Remifentanilo en la anestesia general balanceada con Sevofluorane con Índice Biespectral (BIS) para colecistectomía laparoscópica.
- Observar el grado de sedación postoperatoria evaluado con la escala de RAMSAY en la anestesia general balanceada con Sevofluorane y Remifentanilo con Índice Biespectral (BIS) para colecistectomía laparoscópica.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 Tipo de estudio: De una cohorte

#### 3.2 Diseño de investigación

Es un estudio observacional, longitudinal, descriptivo y prospectivo

Los criterios del estudio son: **descriptivo** porque hay una sola población y no hay una hipótesis comparativa en términos de relaciones de causalidad. Sólo se pretende describir el fenómeno; **observacional** porque no se modifican a voluntad del investigador los factores que intervienen en el fenómeno, únicamente se efectúa una selección de elementos para su medición lo que determina el diseño de la investigación; **longitudinal** porque se miden en varias ocasiones las variables y **prospectivo** porque la información captada en el futuro, de acuerdo con los fines de la investigación.

#### 3.3 Universo y población a estudiar

La población de estudio estará constituida por todos los pacientes programados para colecistectomía laparoscópica que recibirán anestesia general balanceada guiado con el BIS del pabellón 6 del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo enero a marzo 2010, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión mencionados en el presente trabajo de investigación.

### 3.4 Muestra de estudio

Se obtendrá con la fórmula de cálculo de tamaño de muestra para estimar una media y con población finita (27)

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * S^2}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * S^2}$$

Donde:

n: sujetos necesarios en cada una de las muestras

$Z_{\alpha}$ : valor Z correspondiente al riesgo deseado que es 0.05 para un test unilateral (una cola): 1,96

$S^2$ : varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia: El CAM del hipnótico inhalatorio y remifentanilo con monitorización cerebral con BIS Tomando valores de un estudio piloto (n: 10, CAM promedio: 0,57): 0,005

d: Precisión del estudio que sería 5%.

N: Población finita en un periodo de 2 meses en una sala de operaciones aproximadamente: 80 pacientes.

$$n = \frac{(60) (1,96)^2 (0,005)}{(0,005)^2(59)+ (1,96)^2 (0,005)}$$

**n = 55,7 pacientes**

La muestra mínima representativa es 56 pacientes

### 3.5 Criterios de inclusión

- Paciente de ambos sexos.
- Paciente de 18 años a 60 años.
- Paciente ASA I y II.
- Pacientes programados para Colecistectomía Laparoscópica

### **3.6 Criterios de exclusión**

- Pacientes que reciben anestesia general balanceada con otros fármacos.
- Pacientes con antecedentes de consumo agudo o crónico de alcohol y drogodependientes.
- Pacientes con uso crónico de benzodiazepinas u opiáceos.
- Pacientes con enfermedades psiquiátricas.
- Historia de enfermedad cardíaca, pulmonar, hepática o renal.
- Pacientes con contraindicación del uso de opiodes.
- IMC>35.
- Embarazo.

### **3.7 Descripción de variables**

#### **3.7.1 Independientes**

- Anestesia general balanceada con Remifentanilo y Sevofluorane.

#### **3.7.2 Dependientes**

- La concentración alveolar mínima (CAM) del Sevofluorane
- El Índice Biespectral (BIS)

#### **3.7.3 Intervinientes**

- El consumo del sevofluorane
- El consumo del Remifentanilo
- Sedación postoperatoria: Escala de Ramsay
- Las características generales: edad, sexo, ASA, IMC y tiempo anestésico

### **3.8 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros**

- Solicitud de la autorización del Jefe del Departamento de Anestesiología y Jefe del Servicio de Anestesia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
  
- Solicitud de la aprobación para la realización del proyecto de investigación al Comité de Ética e Investigación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
  
- Posteriormente se solicitará la aprobación del proyecto de tesis a la Unidad de Postgrado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) .
  
- Verificar que los pacientes cumplan con los criterios de inclusión, estén exentos de los criterios de exclusión.
  
- Observar las consideraciones técnicas necesarias para el manejo correcto del monitor BIS y de la bomba de infusión de remifentanilo.
  
- Monitoreo del BIS con sevoflurano-remifentanilo y recolección de los datos en la ficha correspondiente.
  
- Procesamiento de datos.
  
- Búsqueda de bibliografía relacionada con el tema para la redacción de la discusión, conclusiones y recomendaciones.
  
- Revisión del informe final por los asesores del trabajo de investigación.
  
- Presentación del informe final.

### 3.9 Técnica y método de trabajo

La recolección de datos será hecha por el investigador, llenando una ficha de registro de datos observados de la ficha de registro anestésico y máquina de anestesia. En la institución se sigue el siguiente protocolo que se observa:

#### ✚ SOP:

Se procederá a la monitorización previa al acto anestésico posteriormente y antes de iniciar el procedimiento se hidratará al paciente con Solución Salina (NaCl 9 ‰) vía endovenosa y se les monitorizará con Presión Arterial no invasiva, Pulsioximetría, Capnografía, EKG.

✚ INDUCCION: Se conecta su línea venosa al Remifusor través de una llave de triple vía para Remifentanilo a 0.5 ug/kg/min por 120 segundos y luego se disminuye a 0.25 ug/kg/min

- Se administra Propofol 1% 2 mg/kg de peso de la paciente, una vez que paciente se encuentre en efecto A (refiere mareo leve)
- Para ambos grupos, luego Rocuronio a 0,6 mg/kg de peso en el momento que se pierda el reflejo palpebral.
- Se procede a la intubación de la paciente con TET #7.0 a 8.0 según parámetros de cada paciente.

#### ✚ MANTENIMIENTO:

- Se administra Ketoprofeno 100 mg EV en infusión lenta
- Sevoflurane 1% y se continua con Remifentanilo según variación de hemodinamia y para mantener un BIS adecuado entre 40 a 59.
- Se monitorizará a la paciente permanente a la paciente.
- 15 min antes del término de la intervención quirúrgica se administrará Tramal 2 mg/kg como analgésico endovenoso.
- Se procederá a la extubación considerando la apertura palpebral y respuesta a estímulos verbales.
- Se enviará a recuperación a cada paciente hemodinámicamente estable y despierta.

### 3.10 Procesamiento de datos

#### ESTADISTICA DESCRIPTIVA:

*Medidas de tendencia Central:* Los datos cuantitativos se expresarán como la media y mediana y los datos cualitativos por porcentajes.

*Medidas de dispersión:* Para datos cuantitativos se usarán la desviación estándar para la variabilidad de la media y la desviación cuartil para la variabilidad de la mediana.

#### ESTADISTICA INFERENCIAL:

##### Una sola muestra

##### - **Análisis de las variables cuantitativas:**

Se realizará la Prueba de distribución Normal de Shapiro Wilk para observaciones menores de 2000

- **Cuantitativa con distribución normal:** Se utilizará Pruebas paramétricas T de student cuando no se conoce la varianza porque se trabajará con una muestra.

- **Cuantitativa sin distribución normal o Cualitativa:** Se usará Pruebas no paramétricas con un tamaño muestral menor a 30 como la Z e intervalos de confianza para proporción (27).

- **Para el análisis de correlación** se utilizará El Coeficiente de correlación de Pearson.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficos procesados en Microsoft Excell y el texto en Microsoft Word.

Toda la información se analizó usando el programa estadístico SPSS 15 y procesada en una computadora Pentium IV.

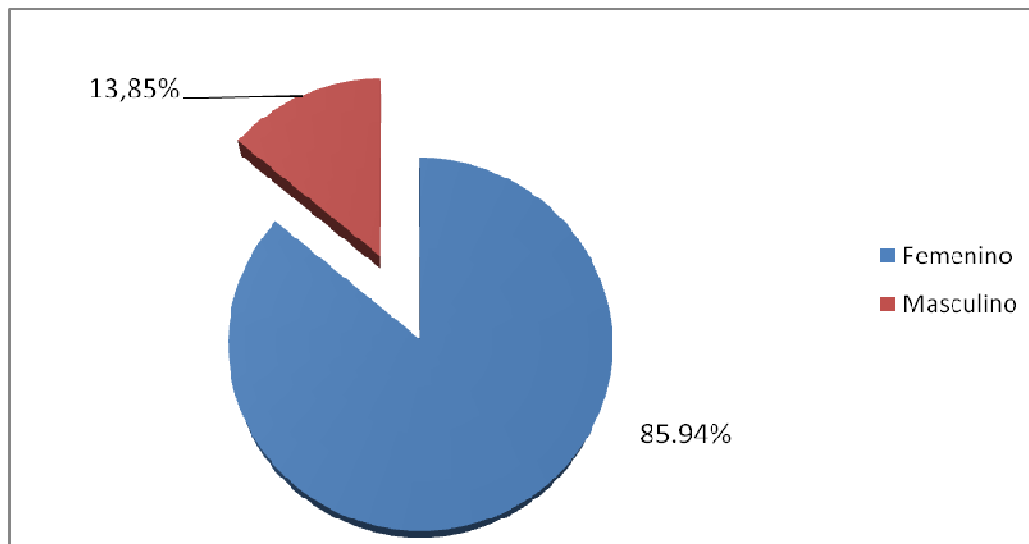
#### 4. RESULTADOS

**TABLA 1. Datos demográficos y perioperatorios**

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>
Edad (años)	65	37,56	12,51
Sexo (M/F)	65	9/56	***
ASA (I/II)	65	44/21	***
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	65	25,70	4,01
Tiempo Operatorio (minutos)	65	62,88	15,19

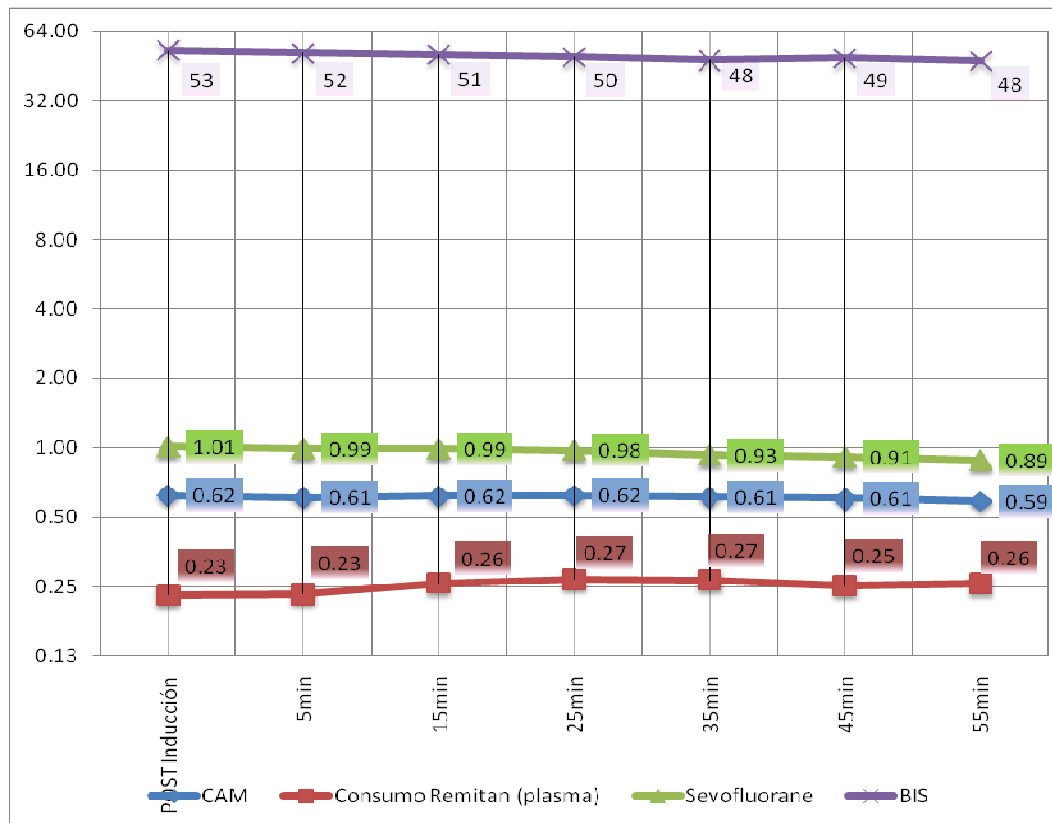
IMC: Índice de Masa Corporal.

ASA: Sociedad Americana de Anestesiología



**TABLA 2. Correlación entre CAM, Remifentanilo y BIS**

	% de Sevo	CAM	Veloc de infusión de Remi	BIS
<b>Post-inducción</b>	1.01	0.62	0.23	53
<b>5min</b>	0.99	0.61	0.23	52
<b>15min</b>	0.99	0.62	0.26	51
<b>25min</b>	0.98	0.62	0.27	50
<b>35min</b>	0.93	0.61	0.27	48
<b>45min</b>	0.91	0.61	0.25	49
<b>55min</b>	0.89	0.59	0.26	48





**TABLA 3. Promedios CAM, Sevoflurane, Remifentanilo y BIS**

<b>Promedios de:</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>
Porcentaje de Sevoflurane (%)	65	1,0	0,07
<b>CAM promedio</b>	<b>65</b>	<b>0,62</b>	<b>0,04</b>
<b>Velocidad de infusión de Remifentanilo (ug/kg/min)</b>	<b>65</b>	<b>0,25</b>	<b>0,04</b>
<b>Concentración plasmática de Remifentanilo (ng/ml)</b>	<b>65</b>	<b>5,81</b>	<b>1,12</b>
<b>Concentración cerebral de Remifentanilo (ng/ml)</b>	<b>65</b>	<b>5,93</b>	<b>1,15</b>
<b>BIS promedio</b>	<b>65</b>	<b>50,88</b>	<b>4,53</b>
Flujo de Oxigeno promedio (litros/min)	65	3	-
Consumo Total de Remifentanilo (ug/h)	65	932,13	273,89
Consumo Total de Sevoflurane (cc/h)	65	9,9	0,05

**TABLA 4. Escala de Ramsay**

	<b>Fcia</b>	<b>%</b>
Ramsay 2	52	80
Ramsay 3	13	20
TOTAL	65	100

## 5. DISCUSION DE RESULTADOS

**White en 1989**(46), describe las necesidades de administrar fármacos intravenosos de manera continua, para optimizar su aplicación y minimizar el empleo de agentes inhalados por los riesgos de contaminación y polución en quirófano y ambiental, sugiriendo que el mantenimiento de concentraciones plasmáticas permiten alcanzar el efecto deseado en función de los parámetros farmacocinéticas acorde al medicamento que se trate.

El desarrollo de las técnicas intravenosas basado en perfusiones continuas, incluso con medicamentos que poseen un perfil farmacocinético no deseado para ser perfundidas, como fue el caso del tiopental y fentanyl, sentaron las bases iniciales para el desarrollo de los modernos sistemas o dispositivos de administración intravenosa continua de fármacos(47,48).

Existe un gran interés por parte del anestesiólogo hacia esta práctica que ha permitido reunir a anestesiólogos en grupos y/o sociedades para estudiar este tipo de técnicas anestésicas con el firme propósito de mejorar la práctica de la anestesiología de una manera racional y segura, que ofrezca al paciente un procedimiento de calidad y con la ventaja de una predictibilidad del efecto en cualquier momento, basado en altas dosis de opioides cuyo perfil sea el más idóneo para titulación transoperatoria, considerando esto como anestesia basada en analgesia (39).

El presente estudio se realizó en centro quirúrgico del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante enero a marzo 2010, lográndose evaluar 65 pacientes en total, la mayoría de ellos mujeres (56/65), con edad entre 16 a 62 años, el IMC fue entre 19.43 y 33.33 kg/m<sup>2</sup>, observándose una proporción mayor de pacientes ASA I (44/65) correspondiendo a un 68% de la población en estudio (**Tabla 1**). Estos datos corresponden a pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, mencionados en Material y Métodos (3.5 y 3.6) del presente trabajo.

Según **Minto** (14, 24) para Remifentanilo la covariable obesidad es muy importante, esta droga es metabolizada extensamente en tejidos de mayor flujo,

recomendó utilizar la masa magra en pacientes con IMC  $>35\text{kg/m}^2$  en mujeres y con IMC  $>40\text{kg/m}^2$  en varones; en el trabajo el IMC es menor que los valores mencionados. La otra covariable muy significativa es la edad, los pacientes de 80 años disminuyen los volúmenes centrales en un 20% y el aclaramiento en un 30% del remifentanilo, el grupo etéreo en estudio es menor de 80 años, ambas covariables cumplen los rangos recomendados en el estudio realizado garantizando un metabolismo similar en los pacientes evaluados.

El predominio de pacientes de sexo femenino se debe exclusivamente a que la patología vesicular es más frecuente en mujeres, sin embargo este factor no parece ser influyente sobre la anestesia basada en analgesia (14,24,39,40).

La medición de la concentración alveolar mínima promedio de sevoflurano en el estudio fue de  $0,62\pm 0,04$ , donde es apreciable que la anestesia general con remifentanil a una infusión de  $0,25\pm 0,04$  y una concentración plasmática de  $5,81\pm 1,12$  requirió menores concentraciones del agente anestésico inhalado entre 0,9 y 1,0% de sevoflurano (**Tabla 3**), la concentración plasmática del remifentanilo se encuentra dentro del rango terapéutico, niveles de entre 3 y 8 ng/mL se consideran óptimos para cirugía mayor, mientras que bajo 2 ng/mL se recupera la ventilación espontánea, requisito mínimo para la extubación traqueal, tal como lo menciona **Cortés, G** (39,40).

El tiempo operatorio promedio en el presente trabajo es de  $62,9 \pm 15,2$  minutos (**Tabla 1**), se logró mantener una analgesia basada exclusivamente en remifentanilo durante todo este tiempo y, al final de la cirugía se alcanzaron rápidamente niveles compatibles con ventilación espontánea adecuada para traslado a sala de recuperación habitual, con una escala de sedación de Ramsay de 2 en el 80% de los pacientes en el posoperatorio inmediato (**Tabla 4**), confirmándose en los pacientes en estudio las características farmacocinéticas del remifentanilo (39).

Tomando en cuenta que, por definición, el CAM de sevoflurano es igual a 2,0 (sin opioides), en el presente estudio se evidencia que existe una disminución del 69%

en dicho CAM cuando se asocia Sevoflurane y remifentanil. Sin embargo, si el CAM de Sevoflurane +Remifentanilo de acuerdo a varios autores es 1.0 (28, 33,36) la reducción del CAM es de 38% en el presente trabajo de investigación. Estos resultados coincide con las resultados encontrados por **Díaz AMA y cols** (28) quienes determinaron la influencia de la asociación remifentanilo- sevoflurane con una disminución del CAM en un 25%, con un valor de  $0,76 \pm 0,13$  , una velocidad de infusión y concentración plasmática de Remifentanilo de  $0,28 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  y  $7,04 \text{ ng}/\text{ml}$ . Y coinciden también con las observaciones hechas por **Sandeep y colaboradores** (30) quienes observaron una meseta para sedación y analgesia durante anestesia con sevoflurano y remifentanil a 0.75 vol% y 6.2 ng/mL, respectivamente, reduciendo la CAM del sevoflurano en 37.5%.

En un estudio dirigido por **Song y colaboradores** (33) se demostró disminución de 50% de la CAM de sevoflurano, combinado con N<sub>2</sub>O a una tasa de infusión mínima (TIM) de remifentanil entre 0.08 a 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$  en pacientes obesos. Asimismo **Gutiérrez GA y cols** (29) determinaron un menor CAM de desflurano de 1 con Remifentanilo a una infusión de 0,30 – 0,35  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  guiado por BIS durante cirugía laparoscópica. Esto se justifica por la gran ventaja del uso de concentraciones elevadas del remifentanilo, la que permite reducir la cantidad necesaria de anestésicos inhalados para mantener una hipnosis adecuada (Concentración Hipnótica mínima) y un despertar más rápido.

En el presente estudio se hizo evidente el gran efecto sinérgico de la asociación de agentes anestésicos volátiles, como sevoflurano, con potentes opiáceos el remifentanilo durante anestesia general balanceada. Esta interacción fue similar a lo informado en estudios previos como el de **Lang y colaboradores** (31) quienes utilizaron concentraciones de 0.5 a 32 ng/mL de remifentanil durante anestesia con isoflurano y lograron una reducción de 50% de la concentración alveolar mínima (CAM) con una concentración de 1,37 ng/ml de remifentanilo.

El consumo de sevoflurano es de  $9,9 \pm 0,05 \text{ ml}/\text{h}$ , con un porcentaje promedio de sevoflurane de 1,0 a un flujo de 3 litros/min de oxígeno (**Tabla 2 y 3**) valor similar al calculado por **Calderón y cols** del consumo de sevoflurano  $10,2 \text{ ml}/\text{h}$

asociado a infusión de Remifentanilo de  $0,25\mu\text{kg}/\text{min}$  (11). El consumo total del Remifentanilo es de  $976,83\pm 273,89\ \mu/\text{h}$ .

En cuanto al comportamiento hemodinámico, las variables de presión arterial y frecuencia cardíaca fueron menor que el basal en el intraoperatorio, y se presentó un ligero incremento después del inicio del neumoperitoneo FC:  $70,85\pm 15,31$  y PA  $\pm 81,49\pm 9,56$ , en relación al estímulo que este ocasiona en los pacientes, se mantiene una estabilidad hemodinámica en todo el resto del acto intraoperatorio, característica de la analgesia sevoflurano-remifentanilo.

El índice bispectral (BIS), a pesar de no ser un estándar de oro como monitor de profundidad anestésica debido a sus limitaciones, ha sido utilizado por diversos autores como guía para evaluar un estado anestésico adecuado junto con otros parámetros, principalmente cuando disminuimos la CAM de los potentes anestésicos volátiles por el riesgo de rebasar el umbral de la CAM awake, por lo que el BIS ha sido utilizado en este trabajo de investigación(9,15).

En el estudio se observó menor concentración alveolar de sevoflurano para mantener rangos adecuados de BIS (entre 40 y 60), que favorece una rápida recuperación, permitiendo apertura ocular casi inmediata y ejecución de órdenes sencillas, el BIS promedio es  $50,88\pm 4,53$  (**tabla3**). Este hallazgo es similar al encontrado por **Díaz AMA y cols** un BIS de  $44.21\pm 3.8$  al asociar Sevoflurano con Remifentanilo (28). Igualmente a lo observado por **Beers y colaboradores** al utilizar sevoflurano y remifentanil en cirugía ginecológica y que permitió una modulación anestésica fina utilizando halogenado como agente hipnótico (34).

Finalmente, vale la pena comentar que el BIS es igualmente sensible a los cambios hemodinámicos ante estímulos anestésico-quirúrgicos dolorosos para detectar anestesia insuficiente bajo un determinado nivel de hipnosis (9,10) y evitar el despertar intraoperatorio (awarenes) (7,8,23). En el presente trabajo ningún paciente mostró datos de conciencia en respuesta a la estimulación quirúrgica y ninguno refirió recuerdo posoperatorio de los eventos quirúrgicos.

Los avances recientes de electroencefalografía permitieron el desarrollo del índice Biespectral (Bispectral Index, BIS) orientado a la evaluación de la profundidad anestésica (37,38).

La monitorización del BIS permite reducir el consumo de los agentes anestésicos, mantener el nivel adecuado de hipnosis y evitar, tanto niveles extremadamente profundos de anestesia, como el despertar y la formación de memoria, implícita y explícita, durante la anestesia general. De hecho, en 1996, el FDA americano recomendó el uso del BIS para la monitorización de la profundidad de la anestesia con el objetivo de reducir el apareamiento del despertar y memoria intraoperatoria. También permite el despertar más rápido de la anestesia y una permanencia más corta en la sala de recuperación postanestésica, lo que, en último caso, podrá reducir los costes del procedimiento anestésico quirúrgico (18,37,38).

Es también interesante plantear que el menor consumo del agente inhalatorio permite una rápida recuperación (4,5,7), tal como se observa en el 80% de los pacientes en el postoperatorio inmediato que presentaron una escala de Ramsay de 2 y el 20% un valor de 3, siendo ambos un nivel ideal de sedación adecuado pos anestesia general (**Tabla 4**).

La interacción de fármacos en anestesia requiere de varios estadios en el movimiento del fármaco de acuerdo a la dosis y el sitio donde actúa.

Estas interacciones permiten en la *anestesiología moderna*, la posibilidad de modelar y titular concentraciones de diversas drogas que interactúen para ofrecer una anestesia adecuada o adecuación anestésica, ya que al ser empleadas desde una óptica racional, ha permitido que la utilización de técnicas anestésicas controladas ofrezcan algunas ventajas encontradas en este y otros trabajo de investigación como: Cambios rápidos en las concentraciones plasmáticas, Considerar la variabilidad farmacocinética interindividual acorde al paciente, estabilidad cardiovascular, disminución de las dosis de inducción y mantenimiento transoperatorio, prevención de la movilidad del paciente durante el período transoperatorio, utilidad en sedación y analgesia postoperatoria y titulación adecuada para llevar rangos terapéuticos diversos, etc (39,40,44,46,47,48).

## 6. CONCLUSIONES

- Una reducción del 38% en el CAM de sevoflurano fue producido por una concentración plasmática de remifentanilo de 5,81 ng / ml.
- Es posible que el uso transoperatorio del monitor BIS asegure un adecuado plano anestésico y disminuya el consumo transoperatorio del agente inhalado sin poner en riesgo el estado hipnótico y hemodinámico del paciente, descartando objetivamente recuerdos transoperatorios y evitando así mayor consumo de agentes anestésicos, asegurando rápida y oportuna emersión anestésica.
- La anestesia general balanceada con Remifentanilo con Índice Biespectral (BIS) para colecistectomía laparoscópica disminuye el consumo de sevoflurane.
- La perfusión de remifentanilo facilita una salida más rápida de la anestesia general con sevoflurano en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.

## **7. RECOMENDACIONES**

- Asociar un halogenado a un opiode para disminuir el consumo del inhalatorio
- Monitorizar a los pacientes con BIS durante la asociación halogenado-opiide.
- Una vez suspendida la infusión de remifentanil, la analgesia posoperatoria deberá apoyarse en una transición analgésica efectiva y oportuna con técnicas y medicamentos de mayor duración.



## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Hagihira S, Takashina M, Mori T, Mashimo T. Can 1% Sevoflurane with 5 ng/ml Remifentanil Prevent Implicit Memory?. *Japan. Anesthesiology* 2007; 107.
2. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Westenskow DR, Egan TD: When is a Bispectral Index of 60 too low? Rational processed electroencephalographic targets are dependent on the sedative– opioid ratio. *Anesthesiology* 2007; 106:472–83
3. Manyam S, Gupta D, Johnson K, White J, Pace N.; Westenskow D, Talmage E. Opioid-Volatile Anesthetic Synergy: A Response Surface Model with Remifentanil and Sevoflurane as Prototypes. *Anesthesiology*: 2006.105 ( 2): pp 267-278.
4. Katoh T, Ikeda K: The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998; 88:18–24
5. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, M MW, Goodman D, Smith R, Canada AT, Glass PSA: The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994; 81:820–8
6. Iselin-Chaves IA, Willems SJ, Jermann FC, Foster A, Adam SR, Van der Linden M: Investigation of implicit memory during isoflurane anesthesia for elective surgery using the process dissociation procedure. *Anesthesiology* 2005; 103:925–33
7. Alpiger S, Helbo-Hansen HS, Jensen EW: Effect of sevoflurane on the mid-latency auditory evoked potentials measured by a new fast extracting monitor. *Acta Anaesth Scand* 2002; 46:252–6
8. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K: Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88:642–50.
9. Albertin A, Casati A, Bergonzi P, Fano, Torri G. Effects of Two Target-controlled Concentrations (1 and 3 ng/ml) of Remifentanil on MACBAR of Sevoflurane. *Anesthesiology* 2004; 100:255–9.
10. Loop T, Priebe H. Recovery After Anesthesia with Remifentanil Combined with Propofol, Desflurane, or Sevoflurane for Otorhinolaryngeal Surgery. *Anesth Analg* 2000;91:123–9.

11. Calderón E, García L, Meléndez H. Tiempos de recuperación y costos en cirugía ambulatoria, utilizando diferentes técnicas anestésicas. Ensayo clínico controlado. *Revista Colombiana anestésica*. 2005. 33: 237-244.
12. Larsen B, Seitz A, y Larsen R . Recuperación de la función cognitiva después de remifentanilo-propofol Anestesia: Una Comparación con desflurano y Anestesia con sevoflurano. *Analg* 2000; 90:168 -74.
13. De Castro V, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P: Target-controlled infusion for remifentanil in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanil requirement. *Anesth Analg* 2003; 96:33–8
14. Minto CF, Schnider TW, Short TG, Gregg KM, Gentilini A, Shafer SL: Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology* 2000; 92:1603-16
15. Rampil IJ. Monitoring depth of anesthesia. *Curr Opin Anaesth*. 2001; 14: 649-653.
16. Girish, P; Joshi, MB. Inhalational techniques in ambulatory anesthesia. *Anesthesiology Clin N Am*. 2003;21: 263– 272.
17. Dahaba AA. Different conditions that could result in the Bispectral Index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005; 101: 765-773.
18. Frederique S. Servin. Remifentanil: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16:367–372
19. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL: Remifentanil versus alfentanil: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996; 4:821-33 .
20. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanil (G-187084B). *Anesth Analg*. 1993;77:1031–1040.
21. Ultiva [registered sign] package insert. Research Triangle Park, NC: Glaxo Wellcome, 1998.
22. Rosow C. Remifentanil: a unique opioid analgesic. *Anesthesiology* 1993;79:875-6.
23. Sepulveda, P. 2005. La anestesia Intravenosa II. 1era Edicion. Chile
24. Sepulveda, P. 2003 La anestesia Intravenosa I. Chile

25. Vanegas Saavedra A MD. Anestesia Intravenosa. Editorial medica Oanamericana. 2003. Capitulo 10 pag 333.
26. Soto S. Propofol en TCI vs Sevoflurane en Colectomía Laparoscópica en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Tesis para optar título de especialista.2007
27. Fernández P. Determinación de tamaño muestral. Cadena Atención Primaria 1996;3:138-14. Actualización 2001. Encontrado en [www.fisterra.com](http://www.fisterra.com).
28. Díaz Aguilar, M y cols, Disminución de los requerimientos de sevoflurano con la asociación remifentanil-dexmedetomidina durante anestesia general balanceada. Anales Medicos (México) 2007; 52 (2): 54-58.
29. Gutiérrez GA y cols. Menor CAM guiado por índice biespectral. Anales Medicos (México) 2006; 51 (4): 175-179
30. Sandeep C. Manyam, et al.,\* Opioid-Volatile Anesthetic Synergy. Response Surface Model with Remifentanil and Sevoflurane as Prototypes. Anesthesiology 2006; 105:267-78
31. Lang E y cols. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. Anesthesiology 1996; 85: 721-728
32. Bowdle, T Andrew MD, PhD. Monitorización de la profundidad de la anestesia. Clinicas Anestesiológicas de Norteamérica, 24 (2006) 793 – 822.
33. Song D. Remifentanil infusion facilitates rearly recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 2000; 90: 1111-1113
34. Beers R, Calimlim R, Uddoh E, Esposito BF, Camporesi EM. A comparison of the cost-effectiveness of remifentanil versus fentanyl as an adjuvant to general anesthesia for outpatient gynecologic surgery. Anesth Analg 2000; 91: 1420-1425.
35. D. S. Breslin, J. E. Reid, R. K. Mirakhur, A. H. Hayes and M. E. McBrien. Sevoflurane ± nitrous oxide anaesthesia supplemented with remifentanil: effect on recovery and cognitive function. Anaesthesia, 2001, 56, pages 114-119.
36. Eger II Edmond I, MD. Age, Minimum Alveolar Anesthetic Concentration, and Minimum Alveolar Anesthetic Concentration-Awake. ANESTH ANALG 2001;93:947-53

37. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A — Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; (4):CD003843
38. Domingues L, Saraiva R,. Cuando El Índice Bispectral (BIS) Puede Suministrar Valores Falsos\* *Revista Brasileira de Anestesiologia* Vol. 59, No 1, Enero-Febrero, 2009
39. Muñoz-Cuevas, Juan. Anestesia basada en analgesia. *Revista Mexicana de Anestesiología*. Volumen 30, Suplemento 1, abril-junio 2007
40. Cortés G. *Acta Med*. Anestesia basada en la analgesia. Un nuevo paradigma posible *CSM* 2008; 2(1): 5-10.
41. Myre K, y cols. Catecholamine release during laparoscopic fundoplication with high and low doses of remifentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47 (3): 267-273.
42. McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Glass PSA: Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993;78:864-9.
43. Sebel PS, Glass PSA, Fletcher JE, Murphy MR, Gallagher C, Quill T: Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992;76:52-9.
44. Westmoreland CL, Sebel PS, Gropper A: Fentanyl or alfentanil decreases minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. *Anesth Analg* 1994; 78:23-8.
45. Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, McEwan AI, Goodman DK, Smith LR, Glass PSA: The MAC reduction of isoflurane by sufentanil. *Br J Anaesth* 1994;72: 42-6
46. White P, et al. Clinical uses of anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg* 1989: 68:161-171.
47. Schafer SL, et al. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology* 1990: 73:1091-1102.
48. Glass PSA, et al. Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl-49. Assessment of accuracy. *Anesthesiology* 1990:53:250-253.

## **9. GLOSARIO**

**CAM:** Concentración alveolar mínima

**BIS:** Índice Biespectral

**BPI:** Índice Biespectral

**TCI:** Objetivo de infusión controlada

**Cp:** Concentración plasmática

**Ce:** Concentración cerebral

**OAAS:** Evaluación de los observadores de alerta

**AAI:** Potenciales evocados auditivos

**IMC:** Índice de Masa Corporal

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

<b>1. FILIACIÓN</b> Historia clínica: ..... Edad: .....(años)      Peso: .....(kg) Sexo: M    F      Talla: .....(m) ASA: I    II      IMC: .....(kg/m <sup>2</sup> )					Hora de inicio: ..... Hora de término: ..... Tiempo anestésico: .....				
<b>2. CAM Y BIS</b>									
Variables	Basal	Post-Inducción	A 5' del neumoperit	A 15' del neumoperit	A 25' del neumoperit	A 35' del neumoperit	A 45' del neumoperit	A 55' del neumoperit	
CAM									
BIS									
PA									
FC									
<b>3. CONSUMO DE FARMACOS</b>									
Variables	Basal	Post-Inducción	A 5' del neumoperit	A 15' del neumoperit	A 25' del neumoperit	A 35' del neumoperit	A 45' del neumoperit	A 55' del neumoperit	Total
FLUJO DE OXIGENO (ml/min)									
CONSUMO DE REMIFENTAN (ug/kg/min)									
CONCENTR. PLASMAT. DE REMIF (ng/ml)									
CONCENTR. CEREB. DE REMIF(ng/ml)									
PORCENTAJE DE SEVOFLURANE (%)									
CONSUMO TOTAL DE SEVOFL (ml/hr)									
<b>4. ESCALA DE SEDACION:    RAMSAY: .....</b>									

## **ANEXO 2.**

### **A. Escala de sedación de Ramsay**

Nivel 1: Paciente despierto, ansioso o agitado.

Nivel 2: Paciente despierto, tranquilo, orientado y colaborador.

Nivel 3: Responde a órdenes.

Nivel 4. Dormido con respuesta rápida a órdenes.

Nivel 5: Dormido con respuesta lenta a la luz o al sonido.

Nivel 6: Sin respuesta.

### **B. Cálculo del Consumo de Inhalatorio**

El cálculo del consumo de gases se realizó con la siguiente fórmula:

$$\text{cc halogenado/hora} = \% \text{del vaporizador} \times \text{FGF(l/min)} \times \text{ktte del halogenado.}$$

FGF: Flujo de Gas Fresco expresado en Litros por minuto.

Ktte: Constante del halogenado, para el sevoflurane es 3.3

### **C. El Índice Biespectral (BIS):**

Es un parámetro multifactorial derivado del electroencefalograma (EEG), que permite la monitorización del componente hipnótico de la anestesia. Es un número no dimensional que varía entre cero y 100. En pacientes no anestesiados, el BIS está entre 90 y 100. Por otro lado, la supresión total de la actividad eléctrica cortical resultará en un valor de BIS de cero. En 1996, el FDA americano recomendó el uso del BIS para la monitorización de la profundidad de la anestesia con el objetivo de reducir el apareamiento del despertar y memoria intraoperatoria (23,38).

90 a 100: Paciente despierto

70 a 90: Sedación ligera

60 a 70: Sedación profunda

40 a 60: Hipnosis profunda, pérdida de función de memoria; adecuado para anestesia General.

< 40: “Burst supression”, llegando a línea isoeletrica con BIS 0.