

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

DESCRIPCION DE EVENTOS PERIOPERATORIOS CON EL USO DE ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL CON ESQUEMA MATEMATICO Y ANALISIS BIESPECTRAL EN COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL – UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

INVESTIGADORES: Dr. Juan Gabriel Ardila - Residente de Tercer año de Anestesiología, Dr. Luis Jaime Gutiérrez - Residente de Tercer año de Anestesiología, **ASCESOR TEMATICO:** Dr. Eduardo Daza Anestesiólogo Cardiovascular, **ACESOR ESTADISTICO:** Dr. Pablo Sanabria Epidemiólogo

22/10/2011

BOGOTA D.C.

INTRODUCCION

Métodos anestésicos como la anestesia intravenosa total (TIVA), que día a día cobra más fuerza en el mundo como una importante y buena alternativa anestésica en los distintos procedimientos quirúrgicos en donde tradicionalmente se viene utilizando anestesia basada en los agentes halogenados, no se utiliza con tanta regularidad debido al aumento en los costos de la administración de la misma y de los métodos de seguimiento intraoperatorio de la profundidad anestésica (3)

En Colombia al igual que en algunos países suramericanos existe un sistema de políticas de salud que han resquebrajado económicamente a los hospitales y clínicas que al ver disminuidos sus recursos limitan la utilización de nuevas alternativas tecnológicas en la administración de salud debido a sus elevados costos, lo cual ha limitado el desarrollo de la buena práctica médica y en nuestro campo específico anestésico, limita la utilización de ayudas diagnósticas y terapéuticas en la administración de la anestesia (10).

Debido a lo anterior nuestra institución, como muchas en nuestro país, no cuenta con la tecnología actual necesaria para la administración segura y eficiente de esta técnica anestésica a imponerse hacia el futuro por encima de otras técnicas convencionales utilizadas como la inhalatoria, esto gracias a efectos adversos mas marcados que se producen con ella (2,3), así como efectos ambientales indeseables que llevan con el tiempo al deterioro de nuestra condición de vida en nuestro planeta.

Estudios recientes realizados sobre análisis matemáticos de las ondas cerebrales en otros países desarrollados han permitido integrar métodos de monitoria no invasiva como el análisis biespectral intraoperatorio con la alimentación de las bases de datos computarizadas de estos sistemas de administración continua controlada de medicamentos endovenosos (26-27), logrando optimizar la administración de TIVA en cuanto al control de la cantidad de los agentes endovenosos infundidos (6), lo que ha demostrado una mejoría en la seguridad y eficiencia dado por una disminución de efectos adversos intra y post operatorios con el uso de esta técnica anestésica en otros hospitales en el mundo (1).

PREGUNTA DE INVESTIGACION

Este proyecto busca describir los efectos peri operatorios de los fármacos anestésicos intravenosos administrados mediante infusión continua con el uso de dos protocolos de administración: Uno basado en la administración en infusión continua por bombas convencionales no programables con la guía de la profundidad anestésica brindada por el monitor del índice biespectral y otro

utilizando las mismas bombas de infusión no programables con la guía de los parámetros clínicos monitorizados durante todo el peri operatorio basados en los cálculos farmacodinámicos propuestos y utilizados convencionalmente en nuestra institución para la administración de los distintos fármacos utilizados en la anestesia endovenosa total.

FUNDAMENTO TEORICO

“...El creciente interés de las técnicas anestésicas intravenosas ha resultado de la disponibilidad de mejores fármacos intravenosos asociado a la toxicidad de los tradicionales agentes inhalados, así como la preocupación de la contaminación de gas en quirófano...” Paul White. 1989.

Algunos adelantos en anestesia han sido desarrollados en los últimos años a nivel mundial. Recientemente, la anestesia intravenosa total ha sido utilizada de forma extensa debido a su menor toxicidad en relación a la encontrada en los agentes inhalados, así como el menor impacto ambiental que genera la liberación de los gases fluorados a la atmosfera, minimizando así los efectos indeseables a nivel sistémico y ambiental que ocasionan las técnicas anestésica basada en el uso de anestésicos inhalados. Adicionalmente se ha documentado la atenuación de la respuesta endocrina y hemodinámica causadas por el estímulo nociceptivo generado por el procedimiento quirúrgico, lo cual se ve representado en una mayor estabilidad hemodinámica y una mejor respuesta metabólica (2).

Concomitantemente, con el uso de técnicas intravenosas basadas en propofol, se ha demostrado beneficios en el despertar, con una menor incidencia de náuseas y vómito postoperatorio y menores tiempo de duración de la hospitalización (3).

La Anestesia Total Intravenosa en ha sido considerada como una alternativa de manejo laboriosa, complicada, difícil de entender y distante del anestesiólogo; quizá por la falta de experiencia en la práctica de la técnica misma, o por la poca comprensión de la farmacología de los agentes anestésicos usados para la inducción y mantenimiento de la anestesia adecuada, o por la dificultad de conseguir dispositivos de perfusión que permitan aplicar los fármacos de una manera más precisa y sencilla de usar, ya que la experiencia en nuestro país se basa en buretas o equipos de goteo o microgoteros que no ofrecen la adecuada titulación del fármaco, sin tomar en consideración las dificultades técnicas que implica su uso.

Sin embargo, es evidente que en la actualidad las bombas o perfusores electromecánicos para administrar fármacos por la vena se encuentran al alcance de casi todos los medios. Esto aunado a la falta de equipo de monitorización de los componentes de la anestesia adecuada, que se presenta en muchos hospitales del país y que no permite obtener una información objetiva de los componentes de la anestesia para regular administración de drogas y la interacción de los mismos. Todo esto dentro del concepto de Anestesia Adecuada que implica el efecto anestésico obtenido por la interacción de fármacos que se administran con el objetivo de lograr hipnosis, analgesia, control de la respuesta hemodinámica y relajación neuromuscular.

Esta actitud en la práctica de la especialidad puede generar diferencias en la inducción, mantenimiento y recuperación de cada paciente que se somete a un evento anestésico ya que la responsabilidad de la técnica es derecho de cada médico tratante; pero la actualización constante, la introducción de nuevos fármacos, técnicas y monitoreo ha permitido que la anestesia total intravenosa en otros países esté retomando el camino de ser una alternativa de solución en una diversidad de procedimientos quirúrgicos, terapéuticos y diagnósticos en la práctica cotidiana.

FARMACOLOGÍA

Los conceptos básicos de farmacología clínica definen que un medicamento administrado tiene como objetivo de lograr un efecto clínico deseado, basado en una concentración terapéutica específica en el sitio de acción y para esto debe alcanzar ese sitio mediante una serie de eventos en función del perfil farmacológico del agente en cuestión.

El empleo de agentes anestésicos intravenosos en inducción y mantenimiento se administraban, y aún se administran de manera manual con bolos en jeringa y/o bombas de perfusión simples; ya que el anestesiólogo calculaba las dosis en base al peso corporal del paciente. Sin embargo, el hecho de medir las concentraciones de manera lineal y el desarrollo de ecuaciones exponenciales necesarias para predecir las concentraciones que se requieren para cada paciente, requieren de una elevada calidad de procesos computarizados y que no fue hasta los primeros trabajos de Kruger-Theimer y posteriormente Schwilden cuando se desarrolla el concepto TCI en los años 80, siendo el punto de partida para que los avances en tecnología computarizada permitan hacer predicciones en línea de los agentes intravenosos basados en su perfil farmacocinética (4).

En los años 90 se apreció que al administrar una droga y produce un cambio en la concentración plasmática se produce un retraso temporal en el equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y el lugar del efecto de la droga, por consiguiente la relación entre la concentración plasmática y el efecto clínico se describe como C_p50 o de la C_p95 según sea el caso (5).

Tradicionalmente se ha descrito el modelo tricompartmental farmacocinético de los agentes anestésicos en uno central (V_1), otro altamente vascularizado (V_2) y otro de baja vascularización. La transferencia del fármaco o distribución se describe con las constantes de velocidad (k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31}) o aclaramiento. La ruta del metabolismo del fármaco se describe mediante la constante de velocidad k_{10} (6).

El objetivo de una perfusión es mantener una concentración plasmática deseada mediante la administración de flujos continuos necesarios para tal fin. La relación dosis-respuesta se pudiera dividir en 3 fases:

- Fase farmacocinética: Relación entre la dosis administrada y la concentración plasmática.
- Fase farmacodinámica: Relación entre la concentración en el órgano del efecto y el efecto clínico.

- Acoplamiento entre farmacocinética y farmacodinamia.

Todo esto tiene como resultado el hecho de que al administrar una dosis adecuada de un fármaco para obtener el efecto clínico deseado se requiere de una concentración terapéutica específica del fármaco en el sitio efector a nivel de receptor específico. Este efecto clínico cambia en paralelo con la concentración en el lugar del efecto, por lo que en la mayoría de los fármacos es posible caracterizar el ritmo de transferencia farmacológica desde y hacia el lugar del efecto por la distribución temporal del efecto del fármaco; es por esto que el efecto puede transformarse en concentraciones logrando un enfoque cuantitativo, esta concentración se denomina «concentración en sitio efector» lo que implica que la cantidad real de fármaco que entre en el cerebro es baja y se puede considerar que el compartimiento del lugar del efecto tiene volumen cero por lo que pudiera ignorarse la constante de velocidad K_{13} y se puede utilizar la constante de velocidad k_{e0} para describir el ritmo equilibrado entre el compartimiento plasmático y el lugar del efecto.

El empleo del k_{e0} para diversos agentes hace posible el control por medio un objetivo (concentración diana) del lugar del efecto, hay sistemas de perfusión que calculan el perfil de concentración plasmática necesaria para alcanzar la concentración objetivo en el lugar del efecto lo más rápido posible, además de calcular los flujos de infusión necesarios para alcanzar la concentración plasmática. Esta generará una mayor dosis de inducción seguida de una pausa para permitir que ambas concentraciones se equilibren(7).

La anestesia total intravenosa se ha visto favorecida con el advenimiento de medicamentos cuyo perfil farmacológico se ha modificado en su vida media, en su tasa de aclaramiento y en el metabolismo que ya no depende directamente del hígado, que le ha permitido mejorar su dosificación en el caso de la concentración plasmática; sin embargo el concepto de concentración en sitio efector (k_{e0}) implica que la administración de agentes anestésicos intravenosos día a día puede alcanzar un estado óptimo a nivel de receptores específicos que permitirían un uso más racional de las dosis administradas y que ofrecen un inicio y terminación del efecto más predecible que hace algunos años(8).

A pesar de esto una gran mayoría de anesthesiólogos utiliza los agentes inhalados de manera cotidiana porque siguen siendo extremadamente populares ya que consideran que son más fáciles de controlar y manejar durante la cirugía; argumentando que los cambios rápidos en la «profundidad anestésica» son posibles por la rápida captación y eliminación de los agentes inhalados por el pulmón y que posteriormente pasan a circulación para alcanzar el sitio efector en base a su perfil farmacocinético. Para esto el anesthesiólogo necesita conocer la farmacocinética y farmacodinamia de la relación dosis respuesta del agente inhalatorio.

Tradicionalmente el objetivo ha sido el hecho de controlar la concentración plasmática del agente inhalado mediante un vaporizador que administra el gas anestésico y cuenta con un monitor que mide la concentración de volumen tidal para estimar la posible concentración estimada en sangre. Esto de cierta

manera puede considerarse como más facilidad en su administración debido a la alta tecnología de los sistemas de administración (vaporizadores) que optimizan su titulación durante la cirugía (9). Lo anterior que no sucede con los agentes intravenosos, ya que para esto se requiere calcular la dosis o mantenimiento de acuerdo al peso ideal del paciente para alcanzar el sitio efector, esto tiene el inconveniente de la compleja relación entre dosis y concentraciones en sitio-efecto, por esta razón una perfusión simple no alcanza el estado estable hasta alcanzar por lo menos 5 múltiplos de la vida media de eliminación y los cálculos para estimar esta concentración siempre son complejos.

A su vez las perfusiones se administran exclusivamente por la vena y se les atribuyen ciertas ventajas como: rápida recuperación de la conciencia y de la función psicomotora con la posibilidad de alta temprana de la unidad de recuperación; así mismo cierto efecto antiemético que se asocia a baja incidencia de náusea y vómito postoperatorio, también nulos efectos adversos en el personal de quirófano.

La idea de administrar fármacos por vía intravenosa data desde 1665 en que se inyectaba opio, posteriormente el hidrato de cloral en 1872 y cloroformo y éter al principio de 1900. Sin embargo la anestesia intravenosa como tal se empieza a hacer común en 1930 después del descubrimiento de los barbituratos como inductores y posteriormente tratando de dar un mantenimiento anestésico que no era el adecuado originando que la técnica cayera en desuso algunos años por las limitaciones farmacológicas y tecnológicas de la época, sin embargo en la década pasada esta técnica tiende a ser práctica, popular y más predecible (10).

Inicialmente se manejaba un bolo inicial y posteriormente bolos subsecuentes para titular el efecto de agentes sedantes y analgésicos intravenosos y la infusión continua es la extensión lógica de este modo de titulación minimizando la fluctuación en la concentración de sangre y cerebro seguida de cada administración de cada bolo. Para mantener esto se requiere una dosis de carga y posteriormente dosis de mantenimiento y aunque se realiza con bases clínicas empíricas, se requiere del conocimiento de los principios básicos de farmacocinética para predecir las dosis requeridas en cada situación.

Las fórmulas básicas para el cálculo de dosis descrita por varios autores la refiere como:

Dosis de carga ($\mu\text{g}/\text{kg}$) = C_p ($\mu\text{g}/\text{ml}$) X V_d ($\text{ml} \times \text{kg}$)

Dosis de mantenimiento ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) = C_p ($\mu\text{g}/\text{ml}$) X Cl ($\text{ml} \times \text{kg} \times \text{min}$)

Si requerimos hacer TIVA manual se requiere inyectar ese bolo para rellenar el V_1 o volumen central y alcanzar la concentración deseada, esto es:

- Concentración en sitio efector para pérdida de la conciencia en caso de hipnótico.
- Concentración en sitio efector para inhibir la respuesta autonómica al estímulo quirúrgico.
- Concentración en sitio efector para relajación neuromuscular si ésta se requiere.

Posteriormente iniciar, mantener y profundir una dosis de mantenimiento acorde al evento quirúrgico, terapéutico y/o diagnóstico. Finalizar la perfusión con anticipación suficiente para que en la emersión y recuperación del paciente no se presenten residuos adversos de los agentes empleados en base al tiempo de decaimiento contextual de cada uno de ellos(11).

Para conseguir la concentración en estado estable con una infusión constante se requiera un proceso lento (de 3 a 5 horas de vida media) y como se requiere una dosis de carga mediante un bolo de cebamiento tratando de minimizar los efectos agudos asociados a la administración de una inyección en bolo.

En caso de manejar TIVA manual con este medio tenemos que tomar en cuenta algunas consideraciones:

- En la ecuación para la dosis de carga, el uso de valores menores del volumen central puede resultar en dosis menores y concentraciones insuficientes para el efecto clínico esperado, mientras que el empleo de valores mayores como volumen de distribución del estado estable resulta en concentraciones que transitoriamente excede la dosis deseada.
- Los efectos no deseados son más comunes por la fluctuación rápida en las concentraciones plasmáticas, la infusión lenta es preferible a la administración de un bolo de carga en algunos pacientes.
- La administración del bolo tradicional puede aumentar y disminuir las concentraciones plasmáticas del fármaco, y el objetivo de profundir es minimizar los “picos y valles” en la concentración para evitar la consecuente oscilación arriba y debajo de la ventana terapéutica.
- Las concentraciones sanguíneas/cerebrales del agente fármaco que ofrecen las técnicas intravenosas pueden proveer mayor estabilidad hemodinámica y disminución de efectos colaterales como es la asociación de hipnótico/ opioide
- Es posible que estas asociaciones puedan ser más controlables y de manera similar a los inhalados al administrarse de manera continua y con índices variables de titulación acorde al estímulo nocivo, duración del evento y perfil farmacológico del medicamento.
- La dosis de carga y la elevada infusión inicial del dosis de mantenimiento se requieren porque la cantidad del fármaco que se titula debe ser igual al fármaco que es efectivamente removido del cerebro por los procesos de re-distribución y eliminación, esto implicaría que con el tiempo, la redistribución adquiere menos importancia y la dosis de infusión requerida para mantener la concentración plasmática del fármaco depende posteriormente de su tasa de aclaramiento.
- La concentración plasmática requerida dependerá del efecto farmacológico deseado (analgesia, sedación, hipnosis, respuesta hemodinámica, relajación neuromuscular) así como de la presencia de otros fármacos centrales activos con efecto adyuvante que favorezca la interacción farmacológica (N2O,

hipnóticos, opioides, agentes inhalados) o la adición de halogenados y relajantes neuromusculares para técnicas balanceadas.

- El tipo de cirugía (superficial, intraabdominal, intratorácica) y la variabilidad individual del paciente a la asociación de fármacos (edad, grado de ansiedad, historia de fármacos).
- Los dispositivos de administración de fármacos intravenosos siempre han sido manuales, difíciles de controlar en relación a la precisión de su perfusión, dependientes de la gravedad, depender de otra vía venosa alternativa, de realizar una serie de cálculos acorde a los parámetros farmacocinéticos de cada droga específica, de aforar en un volumen determinado para obtener un flujo continuo que permita alcanzar el efecto clínico deseado y que aún existiendo perfusores o bombas electromecánicas que pudieran ser de utilidad no las empleamos de manera cotidiana en las áreas quirúrgicas, terapéuticas y/o de diagnóstico.
- Clínicamente el anestesiólogo debe dosificar la administración del fármaco acorde a la estimulación clínica (pérdida de la conciencia, laringoscopia, recuperación de la conciencia, movimiento, hipnosis, respuesta individual de paciente al estímulo quirúrgico) sin embargo la posibilidad de monitorizar la medición objetiva de la “profundidad anestésica” o anestesia adecuada pudiera mejorar nuestra práctica acorde a la habilidad para administrar agentes anestésicos y analgésicos intravenoso(12).

Estas consideraciones se han modificado en la práctica actual con el desarrollo de fármacos con perfiles farmacológicos más predecibles y mayores tasas de aclaramiento que permiten la diversificación de maneras de administración, y es así como en 1997 el propofol revolucionó la Anestesia Intravenosa (TIVA) habiendo demostrado ser un agente hipnótico adecuado para inducción y mantenimiento durante el procedimiento anestésico basado en su perfil farmacocinético que le hace diferente de los demás(13).

A la vez la utilización de analgésicos opioides como fentanilo y/o sufentanilo sentaron las bases para la comprensión y desarrollo de técnicas de perfusiones intravenosas de opioides(14,15) permitiendo la síntesis y descubrimiento de opioides de acción ultracorta como alfentanilo y remifentanilo(16,17) que tienen un inicio y fin de acción más rápido que otros congéneres y que al parecer en el momento actual pudieran ser los más predecibles para perfusiones intravenosas de mantenimiento; todo eso asociado al desarrollo tecnológico de bombas de infusión, así como la mejor comprensión de los principios farmacocinéticos han mejorado la práctica de TIVA.

Con el conocimiento de la farmacología de los opioides se pueden llevar a cabo interacciones farmacológicas supraaditivas para optimizar y racionalizar la administración continua de fármacos intravenosos (18).

Por tal razón en los últimos años se concluye que la TIVA es buena opción para la administración de técnicas de anestesia intravenosa para facilitar una gran variedad de procedimientos.

DISPOSITIVOS DE PERFUSIÓN

En relación a las técnicas de administración se ha desarrollado la evolución de las técnicas manuales llevadas a cabo con buretas graduadas, microgoteros, bombas de perfusión volumétricas que pudieran tener exactitud en la administración de un volumen determinado al desarrollo de sistemas duales que cuentan con programas computacionales que predicen los perfiles concentración/tiempo de los anestésicos y analgésicos basados en estudios de farmacocinética poblacional que se integran en un software que se adecua con un perfusor de volumen que permita el cálculo rápido y preciso de una concentración en plasma y en sitio efector de un medicamento en función de las características del paciente (sistemas TCI), pero su utilidad clínica aún no es clara por la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica que existe entre todo tipo de paciente(18).

La anestesia total intravenosa (TIVA) tiene diversas ventajas: 1) cada componente de anestesia puede ser regulado independientemente y adaptado a los cambios del estímulo durante la cirugía, 2) ausencia de polución, 3) fácil de usar y 4) calidad de la recuperación. Sin embargo, la TIVA tiene sus inconvenientes y se dice a menudo que es difícil de usar. La TCI es una nueva técnica de administración de agentes intravenosos basada en una simulación farmacocinética en tiempo real. Su objetivo es controlar y mantener unos niveles terapéuticos estables de los medicamentos con un margen de seguridad. La TCI intenta ser similar al vaporizador de los anestésicos volátiles.(19)

FUNDAMENTOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE TCI

Efectos clínicos dependientes de la concentración administrada

El concepto de MAC para los anestésicos inhalados ha sido usado en la anestesia clínica a lo largo de los años. La determinación de las concentraciones efectivas ha sido recientemente ampliada para los agentes administrados por vía intravenosa. Esto puede deberse a la falta de un dispositivo para la administración de las concentraciones determinadas o calibradas.

La ventana terapéutica es estrecha para los agentes intravenosos (Figura 1). Una concentración por debajo del umbral mínimo conduce al riesgo de awareness y movimiento. De forma contraria, una sobredosis o un aumento de la concentración conducen a hipotensión y depresión ventilatoria. La ventana terapéutica limitada puede estar relacionada con la relación concentración-efecto. (19)

La pendiente de la curva en un paciente individual es marcada por un incremento dramático en la intensidad del efecto clínico cuando una pequeña variación en la concentración se aplica (efecto on-off). Partiendo de esta curva, la concentración que permite el control de un determinado estímulo en el 50% de los pacientes se puede determinar (Cp50). Es importante confirmar que una adecuada concentración debe ser adaptada a la intensidad del estímulo quirúrgico. (20)

Con base a esto una técnica ideal para la administración de anestésicos intravenosos debe:

- Mantener una concentración constante durante un período determinado de tiempo.
- Permitir un aumento rápido y fiable o disminución de la concentración objetivo.
- Estimar el tiempo de despertar.

El esquema The Bolus-Elimination-Transfer (BET) fue propuesta hace más de 30 años atrás por Krüger-Theimer para el mantenimiento de una concentración constante de un agente intravenoso (21). El sistema BET consiste en la asociación de:

- Un bolo inicial para llenar el compartimiento del volumen central, V1.
- Una infusión continua a un ritmo exponencial decreciente para compensar la eliminación y la transferencia de la droga en los compartimientos periféricos.

La administración por TCI es una extensión del concepto BET. Esta combina el esquema BET para mantener o aumentar la concentración deseada, y periodos de discontinuación de la infusión cuando la concentración objetivo tiene que ser disminuida.

En conclusión, las bases teóricas para la administración TCI se han conocido por largos periodos. Sin embargo, fue la llegada de las microcomputadoras, la disponibilidad de bombas de infusión con control remoto, más la disponibilidad de agentes de corta acción lo que ha permitido el desarrollo de los sistemas. (19)

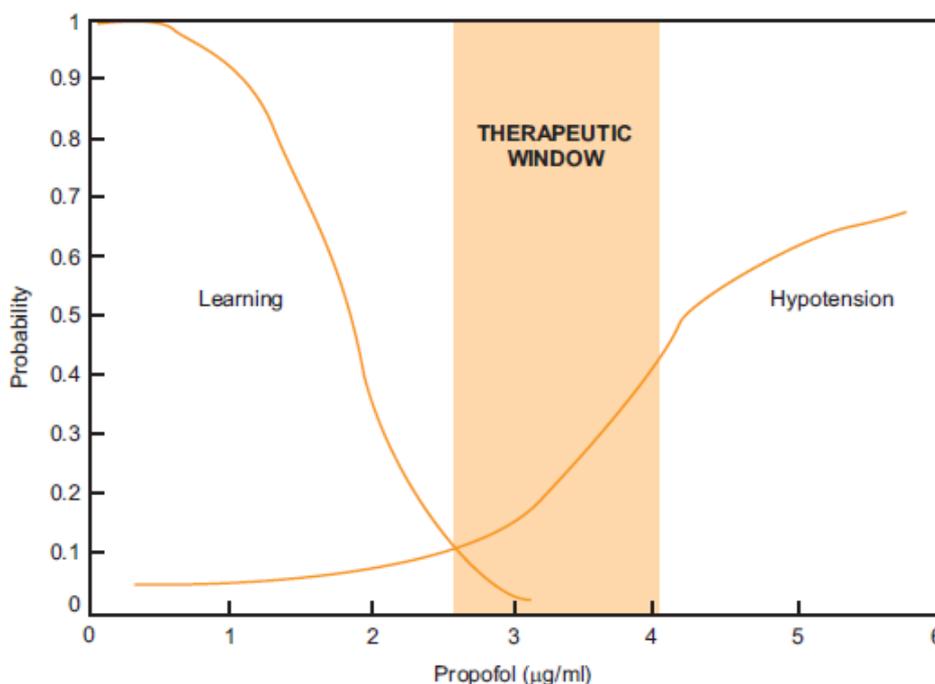


Figure 1. Therapeutic window for propofol. The probability of learning and hypotension describe S-shaped curves. The therapeutic window for a hypnotic agent such as propofol is a compromise between the highest desired clinical effect (amnesia and lack of consciousness) and minimal side-effect (hypotension) (Adapted from Leslie et al⁵ and Kazama et al⁶).

PRINCIPIOS DE OPERACIÓN Y FUNCIONAMIENTO

Cada sistema de TCI incluye cuatro componentes:

- Una calculadora (ordenador o microprocesador) y un programa de software.
- Un conjunto de parámetros farmacocinéticos adecuados para la administración de fármacos intravenosos.
- Un dispositivo de perfusión.
- Una interfaz de usuario.

El software sigue requisitos de precisión. El anestesiólogo debe introducir los datos antropométricos, seleccionar un modelo farmacocinético adaptado si es necesario, seleccionar el objetivo de concentración y el umbral de despertar. El software calcula en intervalos fijos (5 ± 30 s) la velocidad de infusión que se requiere para mantener la concentración objetivo, controla y los incidentes de infusión (es decir, final de la perfusión, la oclusión de la línea, etc) con un retorno automático a la concentración objetivo anterior. (19)

El rendimiento o funcionamiento de los sistemas TCI se correlacionan directamente con la adecuación de los parámetros farmacocinéticos determinados. Los errores relacionados con el software (truncamiento y errores de redondeo) y la inexactitud de las bombas de infusión son insignificantes en comparación con la gran variabilidad inter-individuales farmacocinética y farmacodinámica.

Diversos parámetros farmacocinéticos se ha reportado para cada agente intravenoso en la literatura. El primer criterio para la elección de un conjunto de parámetros es tener en cuenta las estadísticas de rendimiento del modelo tal como se evaluó de forma prospectiva. Sesgo (mediana error de predicción o MDPE) y la imprecisión (error medio de predicción absoluta o MDAPE) son los parámetros más importantes (22). El error de predicción (PE) es la diferencia entre la concentración medida y la prevista:

$$PE (\%) = C_m - C_{calc} \cdot 100 / C_{calc}$$

Donde C_m es la concentración medida y C_{calc} es la concentración calculada. Un sesgo de $10 \pm 20\%$ y una precisión de $20 \pm 30\%$ (pero con un valor máximo de menos de $50 \pm 60\%$) son aceptables para su uso clínico. Para cada fármaco existen concentraciones meta las cuales deben ser ajustadas.

En conclusión, estos dispositivos de perfusión continua pueden ofrecer una adecuada titulación de drogas anestésicas de una manera más controlada para aumentar o disminuir el flujo de acuerdo a las necesidades individuales del paciente.

MONITOREO CEREBRAL

De manera tradicional se habían considerado como datos clínicos más sensibles de la profundidad anestésica el tono muscular y el patrón ventilatorio, pero si el paciente tiene relajante neuromuscular, entonces se debe vigilar la

respuesta a la hiperactividad autonómica (diaforesis, lagrimeo, taquicardia, hipertensión) por tal razón se puede esperar que como respuesta a estímulo quirúrgico exista un aumento en la resistencia vascular periférica acorde al plano anestésico y la modificaciones de la presión arterial acorde a la capacidad del corazón para mantener el gasto cardíaco e incrementar la postcarga; por lo que los cambios en resistencias vasculares periféricas también se han considerado como un indicador de anestesia adecuada.

Es por esto que la respuesta de la frecuencia cardíaca a la estimulación quirúrgica quizá sea considerada una guía útil para determinar la necesidad de medicación anestésica y/o analgésica.

Desde hace varios años se ha estudiado la interrelación entre el estado anestésico el electroencefalograma (EEG), y es así como la tecnología ha permitido el desarrollo de equipos de EEG procesada que permiten graficar y adecuar mediante un algoritmo los cambios de actividad cerebral que se generan en la administración de fármacos anestésicos y que pudieran ser interpretados de una manera sencilla para evaluar el estado de hipnosis o inconciencia mediante un monitor, procurando medir de manera indirecta el efecto depresor de los medicamentos que permiten dosificar de una manera racional cada componente del estado anestésico (23).

INDICE BIESPECTRAL

El lanzamiento del monitor de índice biespectral en octubre de 1996, permitió a los anesthesiólogos monitorizar de forma fiable la función cerebral, permitiendo realizar una titulación de los hipnóticos a través de una amplia gama de actividad cortical. En enero de 2004, el BIS fue aprobado por la FDA para reducir la incidencia de despertar intraoperatorio durante la anestesia general.

ANTECEDENTES

Un vínculo entre la actividad eléctrica medida de la corteza cerebral y el electroencefalograma (EEG) fue sugerida por primera vez en 1937. Derivados del EEG como the power spectral edge, median frequency, zero-crossing frequency, etc, han sido ampliamente investigados, y en general se han considerado como poco sensibles, inespecíficos, o dependientes de combinaciones de fármacos específicos (24).

El análisis biespectral es una técnica estadística que permite el estudio de fenómenos con carácter no lineal tales como ondas cambiantes. El análisis biespectral representa una descripción diferente del EEG en las que las relaciones de fase de interfrecuencia se miden, es decir, el bispectrum cuantifica las relaciones entre los componentes sinusoidales subyacentes del EEG (25). Diversas variables del EEG en dominio de tiempo (salva-supresión) y dominio de frecuencia (espectro de potencia, bispectrum, relación beta) son combinados en un índice simple del nivel hipnótico. Los factores de peso de varios subparámetros fueron asignados en un modelo multivariable recogidos de forma prospectiva en una base de datos de grabaciones del EEG que corresponden con estados de hipnosis y niveles de fármacos hipnóticos. El

algoritmo BIS utiliza una compleja fórmula con técnicas avanzadas de rechazo de artefactos para definir un valor BIS sin dimensiones entre 0 (EEG isoelectrico) y 100 (alerta y orientado) que es relativamente independiente de los agentes hipnóticos (Figura 1). El algoritmo BIS ha pasado por una serie de revisiones (tabla 1). La versión actual (v4.0 y 4.1) ha sido diseñada para el uso de un sensor de cuatro derivaciones colocado en la frente el cual tiene una mayor fiabilidad en el rango de sedación. El monitor está disponible como un producto independiente con cable de procesamiento de señal digital o como un módulo adicional para los sistemas de supervisión más completos para los pacientes (23).

Los pacientes despiertos, no premedicados tienen valores de BIS superiores a 93. La pérdida de respuesta al llamado ocurre con valores de BIS entre 75 a 80. Los valores de BIS se correlacionan de forma estrecha con las escalas de sedación tales como Observer's Assessment of Awareness and Sedation durante la administración de múltiples agentes hipnóticos como propofol, midazolam entre otros. Valores de BIS menores de 60 se asocian con una baja probabilidad de respuesta al llamado y una alta probabilidad de ausencia de respuesta durante la cirugía bajo anestesia general. Valores de BIS entre 45 y 60 han sido recomendados para el mantenimiento de la anestesia durante la anestesia general. Observaciones de diversos practicantes que altos niveles de hipnóticos se asocian con valores de BIS entre 30 y 40, correspondiente con una sedación profunda y cerca de una supresión brusca. Cuando el BIS cae entre 30 a 0, aumenta la supresión del EEG hasta el silencio cortical. El BIS responde a incrementos en las dosis de hipnóticos (volátiles e intravenosos) a través de un amplio espectro de conciencia, independiente del agente aunque con algunas excepciones, y no es influenciado de forma significativa por los opioides. El BIS no monitoriza la analgesia, y no predice los reflejos de la medula espinal a la estimulación dolorosa como movimiento o respuesta hemodinámica (26).

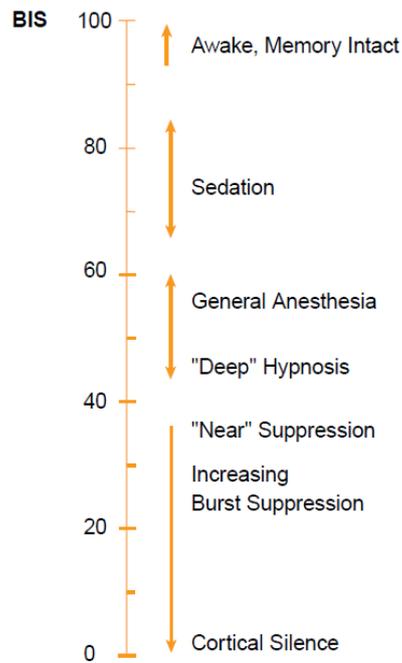


Figure 1. Bispectral index (BIS) scale. Dimensionless scale from 0 (complete cortical EEG suppression) to 100 (awake). BIS values between 65 and 85 have been recommended for sedation while values between 45 and 60 have been recommended for general anesthesia. Below BIS values of 40, cortical suppression becomes discernible in raw EEG as burst suppression pattern.

BIS version	Release date	Clinical endpoint	Comment
1.0	1992	MAC/hemodynamic	Agent-specific, modified by analgesic dose
2.0	1994	Hypnosis/awareness	Reformulation of index, agent-independent
2.5	1995		'Awake' artifact recognition/removal
3.0	1995 ^a		Sedation performance enhanced
3.1	1996		EEG burst suppression detection enhanced
3.2	1997		EMG and 'near' suppression handling improved
3.3	1998		EMG detection/removal improved
3.4	1999		15 seconds smoothing, less susceptible to 'arousal delta' patterns on emergence
4.0 (XP)	2001		Resistant to electrocautery, improved performance in sedation range and handling of near-suppression states 4 lead sensor, upgraded DSC, advanced error handling 2nd bipolar EEG rejects eye movement artifact+
4.1	2004 ^b		Improved performance in sedation range

MAC, minimum alveolar concentration suppressing movement to surgical incision by 50%; EEG, electroencephalogram; EMG, electromyogram.

^a FDA (510k) granted 10/96 for monitoring anesthetic effect.

^b FDA (510k) granted 10/03 for decreasing incidence of recall during general anesthesia in adults.

TITULACIÓN DE LOS HIPNOTICOS UTILIZANDO BIS

La respuesta de cada paciente a la sedación y la hipnosis es difícil de predecir sobre la base de una compleja interacción de factores que incluyen la administración simultánea de múltiples medicamentos con efectos sinérgicos e importante variabilidad individual farmacocinética y farmacodinámica. La

mayoría de los anestesiólogos fueron formados para la administración de hipnóticos hasta que la respuesta hemodinámica y los movimientos fueran suprimidos, sobremedicando a los pacientes en alguna medida. La medición continua en tiempo real utilizando el BIS permite la optimización de la administración de fármacos a cada paciente a fin de prevenir tanto una administración baja como sobredosis de anestésicos. El límite superior de la titulación de los hipnóticos se define por la ausencia de conciencia y memoria. También debe estar asociado con la dosis mínima apropiada del agente hipnótico. La prevención de la sobremedicación relativa de hipnóticos teóricamente debe mejorar la morbilidad, velocidad de la emergencia y recuperación (23).

El BIS fue el primer monitor de la función cerebral aprobado por la FDA para la monitoria de los hipnóticos en base a la demostración de su efectividad clínica. Gan et al. demostró en un ensayo controlado multicéntrico ciego (anestesia basada en propofol/alfentanil/N₂O comparada con la practica habitual titulando el BIS entre 40-60) una disminución modesta en la dosis de propofol (23%), tiempo de extubación (35%) y disminución del tiempo del alta de la unidad de recuperación postanestésica (27).

Los anestesiólogos necesitan expectativas claras y directrices racionales, así como guías en la utilización del BIS para cambiar su práctica con el fin de alcanzar una mayor eficiencia, reducción en la morbilidad y eventualmente una mayor satisfacción por parte del paciente. Johansen et al describió el impacto clínico de la monitoria rutinaria del BIS en un centro académico de trauma. El objetivo de este estudio fue la implementación de directrices para manejo anestésico (Tabla 2) que alentó a los cambios en la práctica clínica habitual. Sugerencias para el control de las alteraciones hemodinámicas y las respuestas al movimiento se combinaron con valores metas de BIS, para reducir al máximo el riesgo de awareness y sobredosis de hipnóticos. Valores de BIS de 50-65 fueron sugeridos durante el mantenimiento anestésico, aumentando a un BIS de 75 en los últimos 15 minutos de la intervención quirúrgica. El logro de los objetivos de BIS se asocio con un tiempo de extubación más rápida (37%) y una disminución del tiempo del alta (15 minutos o 7%) para los pacientes extubados en el quirófano. De forma inesperada, los eventos adversos perioperatorios disminuyeron significativamente de 2,7 a 0,6% (78%) y la frecuencia de pacientes intubados que llegan a la URPA disminuyo de 6,9 a 2,6% (62%) con el cumplimiento de la guía. Este estudio confirmo la utilidad de la monitoria de BIS en la práctica clínica rutinaria (28).

Actualmente se acepta que la mortalidad atribuida a la anestesia es de 1 en 200.000 anestесias. La influencia del manejo anestésico intraoperatorio y los resultados a largo plazo son de gran interés. Monk et al ha abordado la relación de supervisión de la función cerebral (BIS) para la mortalidad a 1 año después de cirugía no cardíaca. No es sorprendente que hayan encontrado que la presencia de comorbilidades y la hipotensión intraoperatoria fueran predictores de muerte. Sin embargo, el estudio definió una nueva variable, el tiempo acumulado de profundidad anestésica (BIS < 45), el cual fue un predictor independiente de mortalidad. El riesgo relativo fue de 1.244 por hora de tiempo acumulado de profundidad hipnótica. Esto es sorprendente ya que la

mayoría de los estudios de BIS se centran en garantizar un nivel adecuado de la hipnosis ($BIS < 60$) para limitar la dosis del fármaco y evitar el recuerdo intraoperatorio, pero no abordan las consecuencias de la hipnosis profunda (29).

La mejor evidencia de la reducción en el recuerdo después de la anestesia viene del B-Aware trial, un estudio multicéntrico prospectivo randomizado de 2463 pacientes de alto riesgo (por ejemplo, cirugía cardíaca, cesárea, cirugía de trauma), donde el BIS fue guiado para mantener un valor entre 40 y 60. Myles et al encontró una reducción del 82% en la incidencia de awareness usando el BIS (2 pacientes) comparado con el grupo control (11 pacientes) (30).

Estos estudios presentan datos sobre el impacto en la monitoria anestésica y los cambios en la morbilidad y mortalidad. No existe otra monitoria de la función cerebral que haya mostrado reducir la incidencia de desenlaces adversos. Incluso el uso de la monitoria de la oximetría de pulso no reduce la incidencia de complicaciones cardiovasculares, respiratorias o neurológicas después de la anestesia.

Con todo lo expuesto, la anestesia moderna está basada en la predictibilidad farmacológica de los medicamentos que se emplean para conseguir el estado anestésico, su mantenimiento mediante dispositivos seguros y precisos, así como la vigilancia de la extensión de los efectos de éstos en el sistema nervioso mediante la monitorización que ofrece información sencilla y simplificada para la pérdida del estado de conciencia.

Es por esto que la TIVA es efectivamente una alternativa útil para el anestesiólogo moderno. El uso de la anestesia endovenosa implica en los protocolos mundiales una serie de requerimientos técnicos para su administración de forma segura y eficaz, dentro de los cuales se requiere la utilización de las bombas TCI, las cuales no son de fácil disponibilidad ni consecución para la mayoría de las entidades hospitalarias en nuestro país además se debe considerar cada vez más el acompañamiento de la monitoria cerebral como complemento útil en el seguimiento de la profundidad anestésica y confirmación de los modelos farmacodinámicos utilizados en el funcionamiento de estas bombas (23).

JUSTIFICACION

En la actualidad nuestra institución no cuenta con estas herramientas de trabajo que permiten, a través de matrices y software que alimentan las bombas de infusión controlada como lo son las bombas TCI, la administración eficaz de este tipo de anestesia endovenosa. Esto hace que la administración de la anestesia endovenosa en esta y en muchas instituciones en Colombia, que carecen de estos recursos tecnológicos, sea muy limitada por el riesgo que implica hacerlo sin un control intraoperatorio de la profundidad anestésica y sin una guía de administración continua que regule la dosis de los medicamentos de acuerdo a las variables programadas para cada paciente haciendo que muchas veces las concentraciones administradas por esquemas antiguos, que en el momento son utilizados en el servicio de quirófano por nuestros anestesiólogos, logren niveles plasmáticos altos y acumulativos de los medicamentos endovenosos utilizados que terminan prolongando no solamente los costos por consumo incrementado de estos fármacos sino también los efectos adversos, los tiempos de espera en salas y las estancias en cuidado intensivo que a la postre generan más complicaciones tanto para el paciente como para la institución.

Con la utilidad del monitor de análisis biespectral que permite una guía mas fidedigna del estado de profundidad anestésica del paciente, es posible administrar de una manera distinta a los cálculos farmacodinamicos los anestésicos endovenosos en nuestro medio.

La experiencia del uso de anestesia endovenosa en nuestro servicio de anestesia versus la anestesia inhalada muestra despertares más rápidos y tiempos de recuperación más cortos, lo que permite realizar un movimiento de cama en recuperación más rápido lo que permite optimizar el desempeño de la unidad post anestésica. La observación de los dos métodos posibles para la administración de la anestesia endovenosa en nuestro servicio nos permitirá descubrir nuevas opciones más seguras y más efectivas que se asemejen en costos a la técnica general inhalada con los beneficios de las técnicas endovenosas.

Es por esto que es preciso observar el comportamiento peri operatorio de los pacientes enfatizando en aspectos comunes pero puntuales de las dos técnicas anestésicas utilizadas en la administración de la anestesia endovenosa total en nuestro hospital por el grupo de anestesiólogos de salas de cirugía en un grupo puntual de pacientes con características similares que permita evidenciar si existe o no algún tipo de beneficio entre los métodos de administración de TIVA elegido entre ellos.

Lo anterior permitirá describir el comportamiento de algunas variables comunes que serán observadas por nosotros y que aportaran información vital para un mejor desempeño de esto tipo de anestesia en nuestra institución.

OBJETIVO GENERAL

Describir los efectos peri operatorios y el consumo de los fármacos que se presentan con el uso de las técnicas convencionales para la administración de anestesia endovenosa total (TIVA) utilizados de forma rutinaria por los anestesiólogos en el Hospital Universitario Clínica San Rafael y con el uso de la monitoria de análisis biespectral (BIS) en los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscopica en el mismo hospital durante el periodo comprendido entre el 1 de septiembre y el 30 de noviembre del 2011.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las características antropométricas, demográficas y clínicas de la población que en nuestra institución Hospital Universitario Clínica San Rafael es sometida a colecistectomía por laparoscopia.
- Evaluar el comportamiento hemodinámico de cada paciente durante la administración de cada una de las técnicas utilizadas en la anestesia TIVA.
- Cuantificar las dosis utilizadas de propofol y remifentanyl en cada paciente con la monitoria de índice biespectral como guía en la administración de TIVA actualmente implementada en nuestra institución.
- Cuantificar las dosis utilizadas de propofol y remifentanyl en cada paciente con la monitoria hemodinámica convencional utilizando esquemas basados en parámetros farmacodinamicos preestablecidos como guía en la administración de TIVA actualmente implementada en nuestra institución
- Valorar el tiempo de recuperación del estado de conciencia definido con base en pruebas cognitivas preestablecidas como el test "MINIMENTAL" comparando las dos técnicas utilizadas en cada caso.
- Cuantificar el número de eventos adversos intraoperatorios en cada una de las técnicas utilizadas.
- Identificar las posibles diferencias de los efectos peri operatorios descritos en cada una de las técnicas.

METODOLOGIA

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:

El estudio está planteado para describir los hallazgos y las diferencias encontradas en el consumo de propofol y remifentanyl valorado como dosis total en mg/kg de propofol y mcg/kg de remifentanyl usado en la administración de anestesia general endovenosa total en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. Este tipo de procedimiento fue escogido por tratarse de una cirugía común y frecuente en nuestra institución y en la cual hay diversidad de técnicas de aplicación de anestesia general tanto inhalada como endovenosa, permitiéndonos estandarizar un procedimiento que permita manejar un umbral de estímulo quirúrgico doloroso similar.

Por tanto se propone un estudio observacional descriptivo prospectivo.

POBLACION Y MUESTRA:

Todos los pacientes de sexo masculino y femenino que sean valorados por el servicio de cirugía general y programados para la realización de Colecistectomía laparoscópica electiva o de urgencia en edades comprendidas entre los 18 y 60 años, en el periodo comprendido entre el 1 de septiembre y 30 de noviembre del 2011.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Sexo: Hombres y mujeres
- Rango de edad: 18 a 65 años
- Clasificación de ASA: 1 y 2
- Rango de Índice de masa corporal: 20 a 35
- Población: Paciente ingresados a las institución Hospital Universitario Clínica San Rafael programado de forma electiva o urgente por parte del servicio de cirugía general para realización de colecistectomía por laparoscopia.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Paciente con criterios de Obesidad Morbida
- Paciente con criterio de desnutrición
- Paciente con patología neurológica de base
- Historia de reacciones alérgicas a los medicamentos utilizados
- Historia de insuficiencia hepática o renal
- Utilización de técnicas regionales o combinadas para manejo anestésico y analgésico intra y post operatorio
- Criterios de inestabilidad hemodinámica dados por monitoria no invasiva.
- Negativa del paciente a la administración de técnica endovenosa.
- Administración de fármacos vasopresores en el intraoperatorio

El tamaño de la muestra estará determinado por la cantidad de pacientes con las características descritas que sean llevados a colecistectomía por laparoscopia y sean anestesiados con técnica endovenosa elegida de forma libre a criterio de cada uno de los anestesiólogos del servicio, entre el periodo comprendido desde el 1 de septiembre hasta el 30 de noviembre del 2011.

Con base en la casuística de colecistectomías laparoscópicas realizadas en los meses anteriores en el presente año se estima que en número de pacientes posibles que cumplan los criterios de inclusión se encuentra alrededor de 20 pacientes por cada grupo en el rango de tiempo programado para la recolección de datos del estudio.

PRESUPUESTO,

MATERIALES E INSTRUMENTOS:

Los materiales utilizados en este estudio forman parte de la cotidianidad de la administración de esta técnica anestésica. La monitorización de signos vitales no invasiva intraoperatoria se llevara a cabo con los monitores marca Dragûer utilizados en las salas de cirugía que permiten la visualización de las cifras de presión arterial mediante brazaletes neumáticos y electrodos de tres derivaciones así como pinza pulso-oximetría digital.

Las maquinas de anestesia utilizadas también son de marca Dragûer las cuales utilizan flujo metros digitales con ventilador digital incluido.

La monitoriza del análisis biespectral se realizara con monitores marca Conviden con pantalla integrada que permite visualizar ondas de electroencefalografía, y las escalas de BIS y de relajación muscular, alimentadas por un procesador en el cable de conexión al electrodo, el cual lleva cuatro puntos de aplicación hemicraneanos desde la región frontal hasta la región temporal. Cada electrodo permite por recomendación del fabricante tan solo tres (3) aplicaciones después de las cuales deben desecharse.

Los medicamentos utilizados convencionalmente para la administración de esta técnica son el remifentanyl y el propofol, los cuales se utilizan rutinariamente en nuestra institución y la presentación comercial del remifentanyl utilizado viene como polvo liofilizado para administración IV de nombre Ultiva de 2mg por ampolla. La presentación del propofol utilizado viene con nombre comercial Propofol al 1% por 20cc del laboratorio Claris y 200mg por ampolla en solución emulsificada para administración IV.

La valoración cognitiva post anestésica se realiza con base en el test minimal el cual valora 5 aspectos cognitivos mentales que permiten establecer la integridad mental del paciente después del despertar anestésico.

El test fue Diseñado por Folstein y McHung en 1975, con la idea de proporcionar un análisis breve y estandarizado del estado mental que sirviera para diferenciar, en pacientes psiquiátricos, los trastornos funcionales orgánicos.

Hoy en día, se utiliza sobre todo para detectar y evaluar la progresión del Trastorno Cognitivo asociado a Enfermedades Neurodegenerativas como la de tipo Alzheimer. Sin embargo en la actualidad puede ser usada para valorar de forma rápida la integridad mental y cognitiva. El MEC fue la primera versión en castellano del MMSE, adaptada por Lobo y col. La versión de 35 puntos, fue la primera y la de 30 puntos es la más utilizada actualmente. Se trata de una sencilla escala estructurada, que no requiere más de 5 – 10 minutos para su administración.

(Formato de recolección de los eventos perioperatorios descripción del mismo)

Para la recolección de datos se ha preestablecido la utilización de un instrumento tipo tabla de datos que contiene en cada casilla horizontal las distintas variables preestablecidas por nosotros a observar específicamente en el procedimiento anestésico realizado por cada uno de los anestesiólogos. La información se extraerá de los mismos record anestésicos realizados a cada paciente previa firma de consentimiento informado firmado por el paciente. La copia del instrumento se anexa al final de este protocolo.

PROCEDIMIENTO Y VARIABLES:

Los pacientes se preseleccionaran según el método anestésico que el anestesiólogo elija para cada procedimiento de colecistectomía laparoscópica y con base en los criterios de inclusión y exclusión. Se le solicitará a los anestesiólogos que registren en su record los parámetros hemodinámico desde el inicio de la monitorización de cada paciente con tres valores de presión arterial media y de frecuencia cardíaca encontrados antes del inicio del procedimiento para tener una medida fidedigna de soporte de valores basales con que comparar los cambios hemodinámico durante el transoperatorio.

Se valorará el consumo total de anestésicos por aparte desde el momento en que se inicia la infusión de la inducción así como los bolos adicionales que requiera medido desde los valores de inicio en CC que maneja la bomba y el resultado residual de los mismos al terminar el procedimiento, señalado al terminar el último punto de piel.

Se observará la presentación de eventos adversos intraoperatorios definidos como despertar, pujo voluntario, elevación de presiones arteriales o depresión de las mismas medias por encima o por debajo del 20% de la PAM basal y

aumento de la frecuencia cardiaca entre 45 y 90 x min y elevaciones o depresiones de la escala BIS entre 40 y 60.

Se observara tiempo de despertar medido desde al momento en donde termina el ultimo punto y se cierran los anestésicos en infusión hasta la apertura ocular espontanea del paciente sin someterse a ningún estimulo doloroso.

Se valorara escala cognitiva al despertar, se ha seleccionado el test de Minimental que posee calificación de 0 a 30 puntos en donde deben completarse al menos 28 puntos para considerar que hay un adecuado plano cognitivo post anestésico. Se establecerá por parte del anesthesiologo que aplica el test el tiempo que se tarda entre la apertura ocular y la resolución del test logrando los 28 puntos mínimos del mismo. Esta prueba se aplica con frecuencia en el despertar de los pacientes en distintos procedimientos anestésicos.

El consumo total de anestésicos intravenosos por hora se medirá con unidades de medida estándar de mg/kg para propofol y mcg/kg para remifentanyl utilizados en cada uno de los grupos.

METODO ESTADISTICO DE ANALISIS

Para variables cualitativas frecuencias y porcentajes cualitativas promedios y desviaciones estándar y la comparación se realizara con herramientas de estadística para métricas y no para métricas de a cuerdo con la naturaleza de las variables.

BIBLIOGRAFIA

1. Struys M, Versichelen L, Thas O, Herregods L & Rolly G. Comparison of computer-controlled administration of propofol with two manually controlled infusion techniques. *Anaesthesia* 1997; 52:41±50.
2. Marana E, Colicci S, Meo F, Marana R, Proietti R. Neuroendocrine stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia.
3. B. Cagla, M Temiz, K Inanoglu, A Aslan, S Turhanoglu, Z Asfuroglu, E Canbolant. Comparison of Recovery Characteristics, Postoperative Nausea and Vomiting, and Gastrointestinal Motility With Total Intravenous Anesthesia With Propofol Versus Inhalation Anesthesia With Desflurane for Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Controlled Study. *Current Therapeutic Research* Volume 70, Number 2, April 2009.
4. C Newson, Girish I, R Victory, P White. Comparison of Propofol Administration Techniques for Sedation During Monitored Anesthesia Care. (*Anesth Analg* 1995;81:486-91).
5. Smith C. The interaction of fentanil on the Cp 50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994;81(4):820-828.
6. Schnider TW. The effect compartment in pharmacodynamic modeling. *Anesthetic Pharmacology Review* 1994;2:204-213.
7. Schnider TW. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;88(5):1170-1182.
8. Schafer SL. Algorithm of rapidly achieve and maintain stable concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J Pharmacokinetic Biopharma* 1992; 20:147-169.
9. Doze VA. Propofol-nitrous oxide versus thiopental-isofluranenitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:6371-6380.
10. Lee JA. history of Anaesthesia, Lee's synopsis of Anaesthesia, II Edition. Edited by Atkinson RS, Rushman GA, Davis NJH. Oxford, Butterworth Heinemann, 1996: 875-915.
11. Sepúlveda P. ¿Cómo construir una TIVA en forma manual? *La Anestesia Intravenosa Bases Teóricas y Experiencias Clínicas*. Primera Edición. Editor: Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile, Enero 2004: 61-69.
12. White P. Clinical uses of intravenous anesthetic an analgesic infusions. *Anesth Analg* 1989;68:161-171.
13. Vuyk J. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol concentrations that assure adequate anaesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1997;87:1549-1562.
14. Kezama T. Pharmacodynamic interaction between propofol and fentanilo with respect to the suppression of somatic or hemodynamic response to skin incision, peritoneum incision and abdominal wall retraction. *Anesthesiology* 1998;89:894-906.
15. Gepts E. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995;83(6):1196-1204.
16. Maitre PO. Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose-plasma concentrations relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology* 1987;66(1):3-12.

17. Minto CF. Pharmacokinetics and pharmacodynamic of remifentanyl (II); model application. *Anesthesiology* 1997;86(1):24-33.
18. Bovil JG. Adverse drug interactions in anesthesia. *J Clin Anesth* 1997;9(6 Suppl):3-13S.
19. Viviani X, Léone Marc. Induction and maintenance of intravenous anaesthesia using target-controlled infusion systems. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* Vol. 15, No. 1, pp. 19±33, 2001.
20. Vuyk J, Lim T, Engbers FHM et al. Pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxide for lower abdominal surgery in female patients. *Anesthesiology* 1993; 78: 1036±1045.
21. Kruger-Theimer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1968; 4: 317±324.
22. Varvel JR, Donoho DL & Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1992; 20: 63±94.
23. Johansen J, Update on Bispectral Index monitoring. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* Vol. 20, No. 1, pp. 81–99, 2006.
24. Johansen JW & Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336–1344.
25. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980–1002.
26. Koitabashi T, Johansen JW & Sebel PS. Remifentanil dose electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 94: 1530–1533.
27. Gan TJ, Glass PS, Windsor A et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87: 808–815.
28. Johansen JW, Sebel PS & Sigl JC. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *Journal of Clinical Anesthesia* 2000; 12: 433–443.
29. Monk TG, Saini V, Weldon BC & Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2005; 100: 4–10.
30. Myles PS, Leslie K, McNeil J et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757–1763.

ANEXOS

ANEXO 1: TEST MINIMENTAL

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

Nombre: _____ Varón [] Mujer []
 Fecha: _____ F. nacimiento: _____ Edad: _____
 Estudios/Profesión: _____ N. H: _____
 Observaciones: _____

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)	ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	RECUERDO diferido (Máx.3)	
<i>DENOMINACIÓN.</i> Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 <i>REPETICIÓN.</i> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 <i>ÓRDENES.</i> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 <i>LECTURA.</i> Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 <i>ESCRITURA.</i> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 <i>COPLA.</i> Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1	LENGUAJE (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia	Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	

--- 150000

ANEXO 2: PLANILLA DE RECOLECCION DE DATOS

No	EDAD	SEXO	PESO KG	TALLA CM	IMC	DOSIS REMI	DOSIS PROPOFOL	EVENTOS ADVERSOS	TIEMPO DESPERTAR	TIEMPO CIRUGIA	TIEMPO MINIMENTAL	BIS
1	52	F	54	150	24	23.11	5.37	0	5 MIN	60 MIN	6 MIN	NO
2	39	M	119	182	35	18.35	5.42	1	14 MIN	79 MIN	5 MIN	NO
3	57	F	56	156	23	26.7	8.75	0	12 MIN	85 MIN	11 MIN	NO
4	58	M	65	151	28.5	42.83	10.15	0	11 MIN	124 MIN	10 MIN	NO
5	54	F	60	152	26	26.6	7.5	1	3 MIN	112 MIN	8 MIN	NO
6	51	M	80	160	31.2	40.4	7.62	0	6 MIN	137 MIN	7 MIN	NO
7	42	F	68	158	27.3	39.7	7.5	2	3 MIN	114 MIN	12 MIN	NO
8	47	F	58	150	25.7	31.03	6.37	2	7 MIN	83 MIN	3 MIN	NO
9	61	F	62	145	29.5	23.22	5.8	2	10 MIN	70 MIN	8 MIN	NO
10	46	F	60	155	25	27.16	9.83	0	8 MIN	94 MIN	10 MIN	NO
11	59	F	65	157	26.2	17.6	5.3	1	5 MIN	65 MIN	10 MIN	NO
12	29	F	82	155	34	14.14	4,79	0	7 MIN	70 MIN	12 MIN	NO
13	35	F	54	151	23.6	17.4	3.4	0	5 MIN	63 MIN	7 MIN	SI
14	42	M	70	165	25.7	30.3	7.5	1	4 MIN	121 MIN	8 MIN	SI
15	56	F	60	156	24,6	17.2	3.33	2	6 MIN	65 MIN	8 MIN	SI
16	53	F	54	146	25.3	12.7	4.6	1	3 MIN	75 MIN	5 MIN	SI
17	50	F	70	164	26.1	25.1	4	0	5 MIN	78 MIN	5 MIN	SI
18	59	F	59	157	23.9	19.9	4.9	1	4 MIN	70 MIN	7 MIN	SI
19	48	F	70	145	33.3	34.2	9	0	3 MIN	115 MIN	6 MIN	SI
20	45	M	62	157	25.2	21.6	6.1	1	6 MIN	61 MIN	8 MIN	SI
21	55	M	78	174	25.7	30.7	4.7	1	5 MIN	72 MIN	6 MIN	SI
22	47	F	56	151	24.5	17.7	5.75	0	4 MIN	59 MIN	7 MIN	SI
23	55	F	80	162	30.4	47.2	8.7	0	7 MIN	118 MIN	8 MIN	SI
24	32	M	76	172	25.6	30.1	6.1	0	5 MIN	86 MIN	6 MIN	SI
25	38	F	65	152	28.1	25.9	7.5	2	8 MIN	74 MIN	5 MIN	SI
26	37	F	68	156	27.9	27.2	5.8	0	4 MIN	68 MIN	4 MIN	SI
27	42	M	102	173	34	36.8	6.8	0	8 MIN	92 MIN	9 MIN	SI
28	45	M	96	168	34	30.8	6.02	1	6 MIN	88 MIN	8 MIN	SI
29	54	F	78	154	32.8	33.6	6.3	0	5 MIN	84 MIN	7 MIN	SI
30	59	F	68	152	29.4	23.8	5.8	0	4 MIN	68 MIN	5 MIN	SI
31	51	F	72	165	26.4	25.2	7.05	1	7 MIN	63 MIN	9 MIN	NO
32	37	M	86	177	27.4	26	5.3	0	6 MIN	65 MIN	8 MIN	NO
33	30	M	78	168	27.6	28	6.15	0	8 MIN	70 MIN	10 MIN	NO
34	25	F	55	160	21.4	18.6	8.18	0	5 MIN	62 MIN	6 MIN	NO
35	58	F	67	153	28.6	31.2	9.97	1	8 MIN	78 MIN	13 MIN	NO
36	59	F	78	152	33.7	34	7.4	0	7 MIN	85 MIN	11 MIN	NO
37	38	M	82	170	28.3	26	6.41	0	6 MIN	65 MIN	8 MIN	NO
38	33	F	56	160	21.8	22	7.07	1	5 MIN	55 MIN	5 MIN	NO