

3.3. ASOCIACIONES DE ANALGÉSICOS POR VÍA ESPINAL

Aunque la administración espinal de opioides hidrofílicos (morfina) produce analgesia efectiva en el tratamiento del dolor, su eficacia aumenta cuando se combinan con otros agentes anestésicos/analgésicos tales como los AL. En animales de experimentación ha podido ser demostrado que los AL y el fentanilo administrados por vía espinal interaccionan de forma sinérgica, mientras que estudios en humanos no han podido demostrar de momento esta interacción (Eisenach y Salem, 1997).

Debido a su prolongada duración de acción, la bupivacaina es el AL que con más frecuencia se asocia a los opioides por vía espinal. Estas u otras combinaciones (AL+opioide) se administran de forma rutinaria durante la anestesia regional central y para el tratamiento del dolor agudo y crónico. En una revisión sobre la anestesia combinada (de León Casasola y cols, 1994), el autor hace referencia a la utilización para la cirugía abdominal de un bolo epidural inicial de 50 mg de bupivacaina seguido de una infusión de 25-40 mg/h de bupivacaina más 0,6-1.0 mg/h de morfina; considerando a esta combinación adecuada para reducir la dosis de anestésicos endovenosos e inhalatorios en el curso de la anestesia combinada. Otros autores (Thomas y cols, 1996) han demostrado en pacientes intervenidas mediante cesárea realizada bajo anestesia epidural con bupivacaina al 0,5%, que la adición de 100 µg de fentanilo epidural producía una mejor analgesia durante la eventración uterina y el cierre de la herida, cuando se comparó con un grupo control en el cual se utilizó sólo anestésico local. La analgesia postoperatoria fue más prolongada en el grupo que recibió fentanilo y también la incidencia de náuseas y prurito.

Además de estos trabajos, existen múltiples estudios que demuestran los beneficios de la administración conjunta de AL y opioides, tanto por vía epidural

como subaracnoidea (Palmer y cols, 1995; Eisenach y Salem, 1997). Sin embargo cuando se utiliza la combinación, disminuye la incidencia de algunos efectos indeseables relacionados con la administración de opioides (nausea y vómito, prurito, sedación), mientras que la hipotensión y el bloqueo motor que inducen los AL tienden a disminuir. De momento, las dosis óptimas de la combinación de estos dos fármacos no han podido ser establecidas de forma definitiva.

En el tratamiento del dolor postoperatorio, también se han empleado varias combinaciones. Así se ha podido demostrar que concentraciones bajas de bupivacaina (0,125%) más fentanilo epidural son eficaces para tratar el dolor agudo postoperatorio durante el movimiento (inspiración forzada), en pacientes operados de cirugía abdominal alta (Scott y cols, 1995). Otros autores (Ferrante y cols, 1995) compararon durante el trabajo del parto, el efecto de la bupivacaina al 0,0625 % con fentanilo (2µg/ml) administrada por vía epidural a través de una PCA (analgesia controlada por el paciente) con una infusión tradicional continua de la misma solución. Pudieron demostrar una analgesia similar en ambos grupos, acompañada de una disminución de un 40% del consumo de bupivacaina cuando se utilizó la PCA epidural.

Otros fármacos que se utilizan por vía epidural, asociados a opioides y/o AL, son los agonistas α_2 adrenérgicos tales como la clonidina (Eisenach y cols, 1996).

Nuestro grupo de investigación ha demostrado que la clonidina epidural reduce los requerimientos de opioides y agentes inhalatorios durante la anestesia combinada epidural/general (Murga y cols, 1994; Samsó y cols, 1996). La ventaja de la clonidina sobre los opioides se debe a que no produce depresión respiratoria, nausea y vómito, retención urinaria, prurito ni depresión respiratoria; sin embargo la clonidina epidural induce hipotensión y bradicardia (además de sedación), que pueden requerir tratamiento. Los agonistas α_2 adrenérgicos producen analgesia activando receptores específicos situados en el ADME.

Recientemente se ha sugerido que inducen la liberación de acetil-colina produciendo analgesia por este mecanismo. La neostigmina (anticolinérgico) ha sido utilizada por vía espinal en humanos y estudios preliminares sugieren que este fármaco aumenta y prolonga la analgesia producida por los opioides y agonistas α_2 (Lauretti y cols, 1997).

Otras asociaciones de opioides con otros analgésicos administrados por vía espinal (AINES, benzodiacepinas, antagonistas del NMDA, etc) están en fase de experimentación animal y carecen de importancia práctica en la clínica.

4. ANESTESIA GENERAL

En el presente trabajo hemos utilizado esta técnica anestésica administrando AL y un opioide por vía epidural junto con anestésicos inhalatorios (isoflurano). Esta técnica de anestesia combinada se utiliza en intervenciones abdominales o torácicas con el fin de conseguir una mejor estabilidad hemodinámica y un despertar temprano de los pacientes. Además el catéter epidural puede utilizarse en el período postoperatorio con el fin de obtener analgesia y de esta forma facilitar la recuperación funcional después de la intervención. Revisaremos por tanto las características de los anestésicos inhalatorios en particular el isoflurano y las ventajas e inconvenientes de la anestesia combinada epidural/general.

4.1. ANESTÉSICOS GENERALES INHALATORIOS

Son agentes anestésicos generales, que poseen la particularidad de presentarse en estado líquido (o gaseoso), convirtiéndose en vapor (mediante vaporizadores) que permite su administración por vía inhalatoria. Esta vía de administración poco corriente dificultó inicialmente su dosificación, pero actualmente pueden ser administrados y monitorizados de forma precisa; para definir la potencia de los anestésicos inhalatorios, se utiliza el concepto de Concentración Alveolar Mínima (CAM), que se define como la concentración alveolar de un anestésico inhalatorio que administrado a la presión atmosférica

de 1 atmósfera, evita el movimiento en el 50% de los pacientes frente al estímulo de la incisión quirúrgica.

En presencia de O₂ al 100%, la CAM del isoflurano es igual a 1,15%. La asociación de diferentes agentes anestésicos (inhalatorios y/o endovenosos) conlleva efectos aditivos o sinérgicos sobre la CAM. Como resultado de estas asociaciones se puede llegar a reducir la CAM de los halogenados aproximadamente entre un 60 % y 70% (Egger, 1984). La combinación que hemos utilizado en el presente estudio es isoflurano y óxido nitroso (N₂O) administrado a una concentración constante del 60 % en oxígeno.

4.1.1. Lugar y mecanismos de acción.

Lugar de acción. Los anestésicos inhalatorios son fármacos de estructura sencilla que actúan modulando la actividad neuronal en regiones específicas del sistema nervioso central. El lugar y mecanismos de acción específicos de estos anestésicos no se conocen con exactitud. El sistema reticular ascendente (SRA) juega un papel importante en la alteración del nivel de conciencia, vigilia y regulación de la actividad motora, y es por ello que se ha sugerido como lugar de acción de los anestésicos inhalatorios. Sin embargo los efectos de estos fármacos sobre esta estructura pueden ser variables ya que según el agente utilizado, la actividad neuronal en el SRA puede aumentar, disminuir o simplemente no variar (Richards, 1980). Por otra parte el nivel de conciencia no es equiparable a la actividad del SRA ya que se ha observado que lesiones extensas de esta formación pueden abolir el trazado de vigilia en el EEG mientras los animales permanecen despiertos.

Además del SRA, los anestésicos generales interrumpen la transmisión nerviosa a nivel de otros centros del SNC. Estudios realizados en humanos utilizando tomografía por emisión de positrones (PET) han permitido identificar de forma no invasiva e in vivo, áreas del cerebro donde podrían actuar los anestésicos. La PET utiliza el ¹⁵O-agua como marcador y la acumulación o desaparición de esta sustancia permite medir el flujo sanguíneo cerebral (FSC); por su parte los cambios en el FSC reflejan modificaciones en la

actividad neuronal inducidos por los anestésicos (Gyulai y cols, 1996). De esta forma, en presencia de concentraciones subanestésicas de N₂O (20%-30%), como las empleadas para obtener sedación, amnesia y analgesia en procedimientos odontológicos o quirúrgicos menores, se ha demostrado que aparece una activación neuronal en la corteza cingular anterior. Esta zona está también involucrada en la analgesia opioide, ya que existe una correlación directa entre su activación y el alivio del dolor (Adler y cols, 1994; Jones y cols, 1992). Por otra parte es posible que el N₂O produzca analgesia a través de la liberación de encefalinas, β endorfinas y otros POE (Quock y cols, 1985; Zuñiga Jr y cols, 1987). La misma área cerebral (corteza cingular anterior) se activa también durante los procesos cognitivos relacionados con el habla, la localización espacial de objetos, o el aprendizaje motor, lo que explicaría las alteraciones psicomotrices o cognitivas observadas durante la inhalación de N₂O (MacMenemin y Parbrook, 1988). El N₂O actúa también produciendo una desactivación a nivel de la corteza cingular posterior y visual asociativa, que participan en inducir el déficit de la función cognitiva y las alteraciones de visión que aparecen tras su administración (File y cols, 1992). La depresión producida por el N₂O sobre la zona del hipocampo y el giro del parahipocampo, acentuarían la afectación de la memoria (Gyulai y cols, 1996).

El hipocampo es una estructura límbica, muy laminada con aferencias, eferencias y múltiples neurotransmisores que podría ser uno de los centros más importantes donde actúan los anestésicos (Kending y cols, 1991). Utilizando preparaciones y cortes de esta área obtenidos de animales de experimentación (rata), se ha podido demostrar (Wakasugi y cols, 1999) un comportamiento diferencial de los anestésicos endovenosos (pentobarbital, propofol, ketamina), con respecto a los inhalatorios (halotano e isoflurano). Así, se ha postulado que la anestesia inducida por agentes endovenosos se produce por una acción predominante sobre sinapsis inhibitorias, mientras que los anestésicos inhalatorios además de potenciar la transmisión inhibitoria, actuarían deprimiendo la transmisión excitatoria.

Los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre la médula espinal, podrían tener importancia doble: por una parte impedirían la transmisión de los impulsos nociceptivos en el asta dorsal de la médula (ADME) y por otra favorecerían la inmovilidad o parálisis neuromuscular mediante una acción inhibitoria a nivel del asta anterior de la médula. De esta forma ha sido demostrado que el isoflurano deprime las motoneuronas α de la médula espinal lo que da lugar a la inmovilidad ante el estímulo quirúrgico. Para valorar el efecto de los anestésicos inhalatorios sobre la médula espinal se ha utilizado, el análisis de la onda F como indicador indirecto de la excitabilidad de las motoneuronas espinales, ya que la conducción del impulso nervioso en el segmento proximal del nervio motor, puede ser valorada a través de la onda F. Esta respuesta se produce como consecuencia de la activación antidrómica de las neuronas del asta anterior desde el punto de estimulación. Al aplicar un estímulo supramáximo sobre un nervio motor, se origina un potencial de acción que se propaga en dirección ortodrómica a la periferia y activa el músculo, de este modo se produce un potencial motor directo o respuesta M. La estimulación eléctrica también provoca la despolarización centrípetas del axón, de manera que cuando el impulso nervioso alcanza el cono y el cuerpo neuronal de la motoneurona produce una nueva despolarización que da lugar a un segundo potencial de acción, denominado onda F y que aparece posteriormente a la respuesta ortodrómica. Rampil y King (1996) realizaron un trabajo de experimentación animal en ratas, a las que sometieron a dosis crecientes de halotano, enflurano, sevoflurano y desflurano para estudiar los efectos sobre la onda F. Estos autores observaron un descenso de la amplitud de la onda F a medida que se incrementó la CAM de cualquiera de los anestésicos inhalatorios utilizados. Estos cambios podrían estar en relación a la hiperpolarización de las motoneuronas espinales. También, otros estudios (Friedman y cols, 1996) han podido demostrar que el N_2O solo o asociado al isoflurano disminuye la amplitud de la respuesta F. Por otra parte, la administración de N_2O hiperbárico en animales y en humanos causa temblor y

movimientos espontáneos, lo que sugiere que el N₂O posee efectos excitatorios e inhibitorios sobre las neuronas motoras de la médula espinal; sin embargo, cuando se asocian isoflurano y N₂O, no se observa la respuesta excitatoria producida por el N₂O.

A partir de los diversos estudios disponibles, en la actualidad se acepta que los anestésicos inhalatorios poseen efecto a nivel espinal y supraespinal que no están establecidos de forma definitiva. Es posible que cada componente de la anestesia (analgesia, hipnosis, amnesia, inmovilidad) tenga un lugar anatómico y un mecanismo de acción molecular diferentes (Kissin, 1993).

Posibles mecanismos de acción. Los anestésicos producen diversos efectos a nivel de la membrana neuronal y los astrocitos. Estas células que constituyen el soporte estructural y trófico de las neuronas, participan también en la transmisión excitadora por glutamato, inhibiéndola. Apparently, el glutamato puede ser recaptado por los astrocitos y estudios recientes muestran que los anestésicos inhalatorios incrementan dicha recaptación; este efecto no se ha observado tras la administración de anestésicos endovenosos (como el pentobarbital y la ketamina), por que podría ser un mecanismo específico de acción de los agentes inhalatorios.

A nivel del sistema nervioso central (SNC) (cerebro y médula espinal) los anestésicos inhalatorios inhiben la transmisión sináptica, aunque se desconocen de momento los tipos y números de sinapsis que modifican. El efecto de un anestésico inhalatorio sobre una sinapsis (individual) sería insuficiente para bloquear la transmisión excitadora, pero en el cerebro existen muchas e intrincadas redes neuronales que pueden amplificar o unificar señales; de esta forma, la suma de los efectos inhibitorios sobre las redes neuronales, podría explicar el efecto anestésico observado (Miyazaki y cols, 1997).

Entre los distintos sistemas neurotransmisores del SNC, se ha demostrado que los anestésicos inhalatorios modifican la transmisión muscarínica, disminuyendo la liberación de acetilcolina a nivel de la formación reticular pontina, mientras que la aumentan en otros núcleos del cerebro (Keifer y cols, 1994); (Taguchi y cols, 1991). Por otra parte, la inhibición de la transmisión muscarínica reduce los requerimientos de anestésicos inhalatorios tanto en animales de experimentación como en el hombre.

Otro transmisor que participa en el mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios es el GABA. Este transmisor, junto con la glicina, participa en gran parte de las respuestas inhibitorias a nivel del SNC. Los anestésicos inhalatorios aumentan o favorecen la corriente de Cl^- inducida por el GABA, incrementando el tiempo medio de apertura del canal (Jones y cols, 1992); este mecanismo es similar al efecto que ejercen los anestésicos endovenosos sobre el canal de Cl^- .

Otros posibles lugares de acción de los anestésicos inhalatorios son los sistemas de transducción de señales a nivel de la membrana neuronal (proteínas G por ejemplo), enzimas intracelulares (protein-kinasas) y directamente modulando la permeabilidad de los canales iónicos. Hoy en día se acepta que los anestésicos inhalatorios pueden modificar la conductancia de los canales iónicos de la membrana *postsináptica* a concentraciones menores que las requeridas para alterar la función de los canales de Ca^{++} voltaje-dependientes de la membrana *presináptica*.

El sistema NO-GMP_c representa la vía de comunicación intercelular más importante descubierta hasta el presente. El NO es una molécula sencilla que se sintetiza a demanda a partir de la L-arginina mediante el enzima NOS (NO-sintetasa). En el contexto de la comunicación neuronal, actualmente se considera al NO como el segundo mensajero para las vías excitatorias en las que participan los receptores NMDA y los receptores muscarínicos. En el SNC, la activación de los receptores NMDA y muscarínicos genera un incremento de GMP_c a través de la formación de NO. La administración de inhibidores de la síntesis del NO

disminuye de forma dosis dependiente la CAM de halotano e isoflurano (Johns y cols, 1992), lo que sugiere que el NO podría participar en el mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios. Por otra parte, la administración de agonistas α_2 adrenérgicos disminuye los niveles de GMP_C en diferentes áreas cerebrales, hecho que podría ser secundario a la inhibición de la producción de NO (Vulliemoz y cols, 1996).

En resumen, podemos decir que los anestésicos generales utilizados actualmente en clínica ejercen acciones diferentes sobre la transmisión sináptica.

Los anestésicos inhalatorios actúan sobre la transmisión neuronal mediada por receptores $GABA_A$, NMDA y muscarínicos, mientras que los anestésicos endovenosos actuarían principalmente aumentando los efectos mediados por el receptor $GABA_A$. Sin embargo, el "estado anestésico" probablemente depende de la sumación de eventos procedentes de un gran número de sinapsis cuyas características se desconocen de momento.

4.1.2. Farmacocinética

El efecto anestésico de los agentes inhalatorios se produce cuando se alcanzan concentraciones adecuadas a nivel de las estructuras cerebrales implicadas. Dichas concentraciones dependen entre otros factores de: la concentración inspirada, la concentración alveolar, la concentración arterial, el gasto cardíaco, la solubilidad y la eliminación. La solubilidad relativa de un anestésico en el aire, sangre y tejidos se expresa como coeficiente de partición; el isoflurano posee un coeficiente de partición sangre/gas de 1.4 mientras que el óxido nitroso tiene un coeficiente de 0.47, lo que le confiere a este último una menor captación por parte de los órganos muy vascularizados, permitiendo que la concentración alveolar alcance más rápidamente a la concentración inspirada (Malviya y Lerman, 1990).

Concentración inspirada. La composición de la mezcla de gas inspirado depende principalmente del flujo de gas fresco, del volumen del sistema de ventilación, de la absorción por parte del equipo de anestesia y del circuito de

ventilación. Así, cuanto más alto es el flujo de gas fresco y más pequeño el volumen del sistema de respiración y la absorción por parte del mismo, más rápidamente se alcanzará la concentración anestésica de gas fresco.

Concentración alveolar. En un principio la concentración alveolar es inferior a la concentración inspirada porque los órganos ricos en sangre (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñones) captan el anestésico. Entre los factores que modifican la captación del anestésico se encuentran: la solubilidad en la sangre, el flujo sanguíneo alveolar y la diferencia de la presión parcial del anestésico entre la sangre venosa y el gas alveolar.

Concentración arterial. La presencia de un desequilibrio en la ventilación/perfusión (V/Q), aumenta la diferencia alvéolo/arterial; es por ello que se produce un incremento de la presión parcial alveolar de los agentes más solubles y se reduce la presión alveolar de aquellos menos solubles. Un ejemplo de ello es la intubación selectiva endobronquial o en presencia de un cortocircuito arterio-venoso de derecha a izquierda, donde la relación V/Q disminuye; en estas circunstancias, la inducción utilizando isoflurano es más rápida de lo habitual, mientras que con óxido nitroso es más lenta. Por lo general durante la anestesia general inhalatoria, las presiones parciales del anestésico a nivel alveolar y arterial, se encuentran equilibradas.

Gasto cardíaco. Un incremento del gasto cardíaco, favorece la fuga del anestésico del alvéolo hacia los tejidos más vascularizados y de este modo bloquea el aumento de la concentración alveolar. Esta situación es frecuente en la práctica clínica, en aquellos pacientes que se encuentran ansiosos debido a que han recibido una premedicación insuficiente; por otro lado cuando el gasto cardíaco es bajo, como en situaciones de shock hipovolémico, la captación anestésica se torna más rápida, existiendo el riesgo de sobredosificación de anestésicos.

Eliminación. La recuperación de la anestesia inhalatoria depende del descenso de la concentración del agente inhalatorio en el cerebro. Cuando se interrumpe la

administración del anestésico inhalatorio, se invierten los gradientes de concentración y se inicia la eliminación del mismo por los pulmones. En menor proporción el anestésico puede ser eliminado por biotransformación y pérdidas cutáneas (Jones, 1990). El isoflurano se metaboliza en el hígado en un 0,2% a través de un mecanismo de oxidación pero la ruta de eliminación principal es el alvéolo. Debido al bajo porcentaje de metabolización, prácticamente no se observa acumulación de fluor, contrariamente a lo que ocurre con otros anestésicos inhalatorios (halotano, metoxiflurano, enflurano). Entre los factores que aceleran la recuperación del paciente después de una anestesia inhalatoria se encuentran: la eliminación de la re-inhalación, administración de un flujo de gas fresco elevado, la absorción reducida por parte del circuito anestésico y la baja solubilidad del anestésico en la sangre.

4.1.3. Farmacología de los anestésicos inhalatorios: Isoflurano

En esta sección nos ocuparemos de los anestésicos inhalatorios y en particular del isoflurano debido a que este agente anestésico ha sido utilizado en nuestro estudio. Convencionalmente han sido clasificados en:

No halogenados: Etileno, ciclopropano, óxido nitroso.

Halogenados: Hidrocarburos (cloroformo, tricloroetileno, fluoroxeno, halotano) y éteres (éter dietílico, metoxiflurano, enflurano, isoflurano, desoflurano, sevoflurano).

En la actualidad, muchos de los anestésicos inhalatorios citados, son considerados obsoletos (cloroformo, éter, etc.). Otros más modernos, también han dejado de utilizarse en la práctica clínica, debido a su toxicidad (metoxiflurano). Los más empleados en la actualidad son el isoflurano, el sevoflurano y el desflurano. El isoflurano fue sintetizado por Terrell en 1965 y una vez descartadas las propiedades hepatocarcinógenas que le fueron atribuidas al inicio, ha sido utilizado con éxito desde los años 80. Químicamente, es un éter halogenado isómero del enflurano. Se presenta como un líquido de color claro no

inflamable en presencia de aire, O₂ ni N₂O. No reacciona con metales, cal sodada o la luz ultravioleta. Su presión de vaporización es similar a la del halotano (238 mm Hg) y su punto de ebullición es de 48,5 °C. Debido a que es relativamente insoluble en la sangre (coeficiente de partición sangre/gas de 1,4), la inducción anestésica y el despertar con este agente anestésico son relativamente rápidas.

Efectos sobre el SNC. El isoflurano produce depresión del SNC de manera dosis-dependiente. Concentraciones de 0,28% producen amnesia, coincidiendo con un incremento de frecuencia y voltaje de las ondas α del EEG. Por encima de 1 CAM (1,15%) el voltaje sigue incrementándose aunque la frecuencia del EEG empieza a disminuir. Al llegar a 1,5 CAM (1,72%) aparece un patrón en el cual alternan períodos de alto voltaje con episodios de silencio eléctrico (“burst-suppression”); concentraciones superiores a 2 CAM (2,30%), aseguran un plano anestésico profundo.

La masa encefálica, el LCR y el contenido sanguíneo generan una presión positiva dentro de la cavidad craneal denominada presión intracraneal (PIC). Los agentes halogenados producen vasodilatación cerebral y un aumento de la PIC. Este hecho se presenta cuando se administra isoflurano a concentraciones de 1,6 CAM. Este efecto carece de relevancia clínica en pacientes sin patología cerebral, pero en presencia de lesiones expansivas intracraneales, aumentos adicionales de la PIC pueden producir isquemia cerebral y, en casos extremos la herniación del cerebro. Asimismo, a concentraciones superiores a 1 CAM, el isoflurano altera la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a cambios de la presión arterial sistémica y atenúa los cambios vasculares inducidos por la hipo e hipercapnia. Existe una estrecha correlación entre el consumo metabólico cerebral de O₂ (CMCO₂), el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la actividad eléctrica cerebral. Así, una disminución de la actividad eléctrica, descende el CMCO₂ y como consecuencia también el aporte sanguíneo cerebral. Este equilibrio se mantiene mientras el isoflurano se administra a concentraciones inferiores a 1 CAM. El isoflurano disminuye el CMCO₂ de forma dosis

dependiente, aunque una vez obtenido el trazado electroencefalográfico isoelectrico no se consiguen mayores reducciones adicionales al incrementar la concentración del anestésico (Manninen y cols, 1985). Una vez finalizada la cirugía, concentraciones intraoperatorias bajas de isoflurano se asocian a un despertar de la anestesia y a una recuperación de la función intelectual rápidas.

Efectos respiratorios. Los agentes halogenados, entre ellos el isoflurano, producen depresión respiratoria dosis dependiente. En voluntarios sanos, concentraciones bajas de isoflurano producen un aumento de la PaCO_2 , por disminución del volumen minuto. Asimismo, la respuesta ventilatoria a incrementos adicionales de la PaCO_2 , disminuye de forma lineal y aparece la apnea cuando se alcanzan una concentración de 2 CAM. Concentraciones bajas de isoflurano (0,1 CAM) mantienen la respuesta compensadora a la hipoxemia, pero a 1 CAM, este reflejo desaparece (Marshall y cols, 1984).

Estudios de mecánica pulmonar han demostrado que el isoflurano afecta la contribución de la musculatura intercostal a la ventilación espontánea y deprime la función diafragmática, disminuyendo el volumen corriente, la capacidad residual funcional además de la compliancia estática y dinámica. Estos efectos, de escasa trascendencia en un paciente sano, pueden contribuir al fracaso respiratorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva. Asimismo, el isoflurano disminuye el lavado del moco bronquial por disminución de la actividad ciliar, observada con la intubación endotraqueal, favoreciendo la aparición de atelectacias e infección pulmonar.

Efectos cardio-circulatorios. El isoflurano disminuye la contractilidad miocárdica en el corazón aislado, con un descenso dosis-dependiente de la velocidad máxima de acortamiento y la fuerza máxima de contracción, así como de otros índices de contractilidad tanto en músculo papilar sano como en el músculo con insuficiencia cardíaca. En cambio, en voluntarios sanos el isoflurano no produce cambios en la fracción de eyección, curva IJ en el balistograma de aceleración, ni en la relación dP/dt . El

gasto cardíaco no se altera de forma significativa, probablemente debido al incremento de la frecuencia cardíaca que compensa la reducción del volumen de eyección. Así pues, se considera que el isoflurano es menos cardiodepresor que otros agentes halogenados (halotano), aunque su administración a pacientes con cardiomiopatía puede agravar la situación clínica de base (Eger, 1994).

El isoflurano produce un aumento de la frecuencia cardíaca, debido a un aumento de la actividad simpática β y/o a una respuesta aumentada de los baroreceptores. Independientemente de la causa, el aumento de la frecuencia cardíaca produce un incremento del trabajo miocárdico, del consumo de O_2 y una disminución del tiempo de perfusión miocárdica. Por otra parte, el isoflurano altera la descarga del nódulo sinusal, disminuye la fase 4 de la despolarización y deprime la conducción a nivel del seno atrioventricular produciendo una disociación aurículo-ventricular.

Por otra parte, el isoflurano disminuye la presión arterial y las resistencias vasculares sistémicas de forma dosis dependiente. Este efecto está mediado por una acción β -adrenérgica y por un efecto directo sobre el músculo vascular. En pacientes con arteriosclerosis, la perfusión de los órganos se encuentra alterada y la administración de isoflurano puede producir descensos adicionales de la perfusión y por lo tanto isquemia tisular. Los efectos de los anestésicos halogenados sobre las coronarias normales, son poco importantes; sin embargo, en presencia de estenosis coronaria, la vasodilatación producida por el isoflurano, puede provocar isquemia miocárdica a través del discutido “robo sanguíneo coronario”, que se origina a partir de zonas con vascularización normal.

Interacciones farmacológicas. El isoflurano sensibiliza menos el miocardio a la acción de las catecolaminas exógenas, en comparación a otros anestésicos inhalatorios, de modo que la adrenalina puede ser administrada en presencia de isoflurano. Por otra parte, los anestésicos volátiles potencian la acción de los relajantes musculares probablemente a través de una acción a nivel de la médula espinal y/o una efecto postsináptico en la placa motriz.

En resumen, el isoflurano es un agente anestésico potente, que se metaboliza poco en el organismo y produce escasos efectos cardiovasculares en pacientes sin patología cardíaca. En la práctica clínica, puede ser utilizado como agente anestésico único (anestesia inhalatoria pura), o combinado con otros anestésicos inhalatorios y endovenosos (anestesia balanceada).

A continuación, se describirán los diferentes componentes de la anestesia general; ellos son: hipnosis, analgesia, amnesia, relajación muscular y disminución o eliminación de la respuesta al estrés quirúrgico. Todos estos objetivos se pueden conseguir con la administración de un solo fármaco anestésico. Sin embargo, las elevadas concentraciones/dosis necesarias para obtener un plano quirúrgico adecuado pueden aumentar la incidencia de efectos secundarios (depresión cardiovascular y causar un despertar lento del paciente). En la práctica anestésica actual se utiliza con frecuencia la anestesia balanceada en donde se emplean diferentes fármacos. El término de anestesia balanceada fue introducido tiempo atrás, al utilizar una combinación de anestésicos, de tal forma que la pérdida de la conciencia y el alivio del dolor se obtenían a través de un “balance” de agentes y técnicas. Sin embargo en la actualidad se utiliza para designar la anestesia producida por la combinación de agentes anestésicos endovenosos e inhalatorios. Uno de los tipos de anestesia balanceada que tuvo gran popularidad utilizaba pentobarbital sódico en la inducción, N₂O para el mantenimiento y d-tubocurarina para la relajación muscular; posteriormente se le añadiría un opioide, la meperidina. Algunas asociaciones similares siguen utilizándose en la actualidad como la neuroleptoanestesia, que incluye: N₂O como hipnótico-analgésico, un opioide como analgésico, dehidrobenzoperidol que potencia el efecto hipnótico además de producir amnesia, y un relajante muscular. La inclusión de un opioide como parte de la anestesia balanceada ofrece varias ventajas: menor fluctuación hemodinámica, disminución de los requerimientos de anestésicos inhalatorios y analgesia residual postoperatoria, entre otros. Con la asociación de fármacos en la anestesia balanceada, se consigue reducir las

dosis/concentraciones de los diferentes fármacos individuales, disminuyendo a su vez los efectos indeseables.

5. ANESTESIA COMBINADA EPIDURAL-GENERAL (ACEG)

Consiste en la utilización simultánea de técnicas de anestesia regional junto con anestesia general y por lo general se utiliza en cirugía mayor torácica o abdominal, con el fin de obtener una mayor estabilidad hemodinámica del paciente.

Cuando se utiliza esta técnica anestésica, se administran concentraciones bajas de anestésicos generales (inhalatorios o endovenosos) con el fin de obtener hipnosis, analgesia y amnesia; la relajación muscular se produce mediante la administración endovenosa de relajantes musculares, mientras que la analgesia se consigue con la administración espinal (epidural o subaracnoidea) de AL asociados o no, a opioides.

Las indicaciones de la anestesia combinada son poco precisas y dependen del tipo de cirugía y de la patología del paciente. Se considera indicada por ejemplo en intervenciones de tórax y abdomen, en pacientes con diversas cardiopatías y en aquellos que padecen enfermedad pulmonar crónica. También se recomienda en cirugía ortopédica de larga duración, como el reimplante de un miembro. En la actualidad, muchos procedimientos quirúrgicos que se realizan bajo anestesia regional epidural, se asocian a una anestesia general ligera cuando la duración de la cirugía es prolongada (para evitar molestias y ansiedad al paciente) o bien cuando se presume que el paciente necesitará ventilación mecánica en el postoperatorio inmediato.

Además de la estabilidad hemodinámica durante el período intraoperatorio, los beneficios de la anestesia combinada se obtienen también en el postoperatorio inmediato, donde se administran analgésicos epidurales, utilizando el mismo catéter insertado con el fin de obtener la anestesia combinada. Revisaremos a continuación los efectos de la

anestesia combinada sobre algunos órganos y sistemas tanto en el intra como en el postoperatorio inmediato.

5.1. EFECTOS DE LA ANESTESIA COMBINADA SOBRE DISTINTOS ÓRGANOS Y SISTEMAS

5.1.1. Efectos respiratorios.

La anestesia general disminuye el flujo espiratorio y los volúmenes pulmonares, cambios que son más manifiestos en el postoperatorio de la cirugía abdominal superior y torácica, debido a la disfunción de la función del diafragma y a un aumento del tono en reposo de los músculos del abdomen y de los intercostales (Craig, 1981; Duggan y Drummond, 1987). La causa de la disfunción diafragmática está en relación a la inhibición refleja del nervio frénico (Ford y cols, 1987) y la administración de anestesia/analgesia epidural torácica al impedir este reflejo, mejora la función diafragmática. Otras causas que contribuyen al deterioro de la función pulmonar en el postoperatorio incluyen: el dolor en el abdomen superior y/o en el tórax (Cuschieri y cols, 1985), la enfermedad pulmonar pre-existente (Garibaldi y cols, 1981), la magnitud de la herida quirúrgica (Rademaker y cols, 1992), la obesidad mórbida (Rawal y cols, 1984) y la edad avanzada (Wahba, 1983).

En el postoperatorio, desciende la capacidad residual funcional (CRF) y aumenta el volumen de cierre (volumen en el cual se colapsan las vías aéreas de mediano y pequeño calibre), lo que provocará trastornos de la relación V/Q y la aparición de atelectasias (Meyers y cols, 1975). El alivio del dolor durante la tos y el movimiento, mediante la administración de analgesia epidural mejora la función pulmonar y produce una recuperación más rápida del paciente (Bell, 1991).

5.1.2. Sistema cardiovascular

Durante el período intraoperatorio, los requerimientos de anestésicos se monitorizan a través de la actividad simpática, que se traduce en taquicardia e hipertensión arterial. En individuos sanos, aunque aparentemente la taquicardia y la hipertensión arterial intraoperatoria no parecen tener consecuencias clínicas,

este hecho no está demostrado. La eliminación de la transmisión nociceptiva inducida por el efecto de los AL sobre la médula espinal, evita los picos hipertensivos secundarios a la activación simpática. De esta forma, durante la anestesia combinada se observa una gran estabilidad hemodinámica con descenso de los niveles plasmáticos de catecolaminas y otras hormonas de estrés. Por otra parte, el bloqueo simpático segmentario que producen los AL epidurales conlleva una disminución de las resistencias periféricas y por lo tanto de la postcarga, efecto que puede resultar beneficioso en situaciones de insuficiencia cardíaca asociada a HTA (Lee y cols, 1989). La administración epidural de opioides carece de efectos simpaticolíticos y por lo tanto prácticamente no producen cambios en las resistencias periféricas ni sobre la función miocárdica.

En el postoperatorio inmediato, la incidencia de isquemia miocárdica está relacionada con la activación de la respuesta neuroendocrina; así la noradrenalina y la renina están elevadas durante los episodios de isquemia miocárdica "silenciosa" (Lee y cols, 1989). La respuesta adrenérgica postoperatoria incluye también hipercoagulabilidad, lo que incrementa la morbi-mortalidad de estos pacientes. Datos procedentes de revisiones bibliográficas así como de estudios pilotos sugieren, que la asociación de AL y opioides por vía epidural disminuye la incidencia de isquemia de miocardio en el postoperatorio inmediato (Lee y cols, 1989).

5.1.3. Efectos gastrointestinales

La colocación de un catéter epidural torácico por encima de T₁₂ y la infusión postoperatoria de bupivacaina, aceleran el retorno de la función intestinal después de la hemicolectomía (Steinbrook, 1988). Sin embargo, la utilización de morfina epidural sola no produce los mismos resultados. Existen dos posibles explicaciones al respecto, la primera, que la administración de anestésico local tanto en el período intra como postoperatorio, disminuya las necesidades de opioides que enlentecen la recuperación de la función intestinal (Stevens y de León Casasola, 1999). En segundo lugar, que, el anestésico local sea capaz de

disminuir el tono simpático del intestino lo que favorecería el aumento del flujo sanguíneo y de la motilidad (Steinbrook, 1998).

5.2. REQUERIMIENTOS ANESTÉSICOS DURANTE LA ANESTESIA COMBINADA

Durante la anestesia general convencional, la obtención de un plano anestésico adecuado para la intervención quirúrgica, depende del equilibrio entre la información nociceptiva periférica (que se integra a nivel espinal y supraespinal) y la dosis/concentración de anestésicos generales administrados.

En la anestesia combinada, la administración epidural de AL bloquea la transmisión del dolor procedente del campo quirúrgico y, como consecuencia disminuye las necesidades de anestésicos generales. La administración de opioides como la morfina o el fentanilo por vía epidural disminuye alrededor de un 30% la CAM del halotano (Schwieder y cols, 1992). Es por ello que en la actualidad se utiliza la combinación de AL y opioides epidurales, durante la anestesia combinada epidural/general. Utilizando esta técnica, es posible por tanto disminuir los requerimientos de anestésicos generales intraoperatorios y como consecuencia, se reducen los efectos indeseables dosis-dependiente de los mismos. Así por ejemplo, al disminuir la concentración de isoflurano intraoperatorio, se obtienen un despertar temprano y una menor disfunción intelectual postoperatoria. Otros analgésicos epidurales como la clonidina, administrados como parte de la ACEG, disminuyen también los requerimientos de anestésicos endovenosos (Murga y cols, 1994) e inhalatorios (Samsó y cols, 1996).

La anestesia combinada permite por tanto una mejor transición desde el período intraoperatorio al postoperatorio inmediato. Además, el efecto residual de los AL/opioides epidurales administrados en el intraoperatorio produce analgesia, lo que facilita la colaboración del paciente en las maniobras de fisioterapia respiratoria, movilización (Celli y cols, 1984), etc. También como consecuencia de la disminución de los requerimientos de anestésicos es posible

una extubación temprana y la disminución del período de ventilación mecánica postoperatoria.

Por último algunos estudios recientes sugieren que este tipo de técnica anestésica, reduce las infecciones nosocomiales, así como la morbi-mortalidad postoperatoria global, cuando se compara con la anestesia balanceada convencional (Mangano y cols, 1990).

5.3. PROBLEMAS ASOCIADOS A LA ADMINISTRACIÓN DE ANESTESIA COMBINADA

Desafortunadamente la ACEG no está desprovista de inconvenientes. La administración de AL por vía epidural induce hipotensión arterial e hipotermia que se suman a la que producen los anestésicos generales. La hipotensión arterial se produce por bloqueo de las fibras simpáticas a nivel espinal, ocasionando una vasodilatación arterial y venosa, que conduce al descenso de la presión arterial.

Cuando se practica un bloqueo epidural torácico, la aparición de hipotensión arterial y bradicardia, se debe a la instauración del bloqueo simpático que abarca o incluye también a los nervios cardioaceleradores ($T_1 - 4$). El tratamiento incluye la administración de cristaloides/coloides y fármacos vasoactivos (efedrina, fenilefrina, metoxamina, etc) para corregir la hipotensión arterial y cronotrópos (atropina) en presencia de bradicardia severa.

Durante la anestesia general los agentes halogenados disminuyen también el tono simpático tanto por su acción sobre los centros de control autonómico hipotalámico-bulbar como por inhibición simpática pre y postganglionar. Así, la anestesia general puede atenuar la vasoconstricción compensadora de los territorios que no están incluidos en el bloqueo simpático. Los anestésicos generales tienen a su vez efectos cardio-depresores dosis dependientes y la ventilación mecánica reduce el retorno venoso al corazón; todo ello induce un descenso del gasto cardíaco (Cousins y Veering, 1998). De este modo, la asociación de técnicas regionales y generales durante la ACEG puede provocar alteraciones hemodinámicas en

pacientes hipovolémicos. Diversos estudios muestran una mayor necesidad de fármacos vasopresores en los pacientes bajo ACEG que recibieron AL epidurales, con respecto a pacientes anestesiados con una técnica balanceada convencional (Baron y cols, 1991; Le Borhgne y cols, 1991).

Respecto a la hipotermia, la anestesia general inhalatoria conlleva una disminución de la temperatura corporal debido al efecto vasodilatador del territorio cutáneo y a la disfunción de los centros hipotalámicos responsables del control de la temperatura. Además el bloqueo simpático que producen los AL epidurales también ocasiona vasodilatación y pérdida de calor a nivel cutáneo. De esta forma, durante la ACEG, la pérdida calórica puede ser más importante debido a la suma de efectos de la anestesia general y regional sobre los mecanismos de control de la temperatura corporal.

Con frecuencia el bloqueo que producen los AL sobre las fibras nerviosas espinales motoras, se prolonga hasta el período postoperatorio inmediato.

Debido al bloqueo motor residual, la movilidad de las extremidades inferiores puede estar reducida, lo que produce molestias a los pacientes, además de prolongar su estancia en Sala de Reanimación.

La administración epidural de opioides tampoco está desprovista de efectos indeseables, siendo la depresión respiratoria la complicación más grave. La depresión de los centros bulbares de control respiratorio, puede producirse por diferentes mecanismos. Tras su absorción sistémica, los opioides pueden producir depresión respiratoria precoz, mientras que vehiculizados a través del LCR la depresión respiratoria puede aparecer al cabo de varias horas (tardía). La incidencia de depresión respiratoria es baja y oscila entre el 0,06% y el 2,5%; es mayor con los opioides hidrosolubles y generalmente se acompaña de otros signos y síntomas como: prurito, sedación, miosis, náuseas y vómitos. El tratamiento incluye la ventilación asistida del paciente y/o la administración endovenosa de naloxona. Existen otras complicaciones menos importantes producidas por los opioides epidurales;

entre ellas encontramos sedación, las náuseas y los vómitos debido al efecto supraespinal del fármaco, la retención urinaria y el prurito.

Al analizar las ventajas e inconvenientes de esta técnica anestésica combinada, vemos que están en relación al tipo de cirugía (abdomen y del tórax) y a la patología asociada del paciente. La selección racional de los fármacos, dosis y tipo de paciente son indispensables para asegurar el éxito de la ACEG.

6. EVALUACIÓN DE LA PROFUNDIDAD DE LA ANESTESIA

El estímulo quirúrgico provoca dolor que como hemos dicho anteriormente es procesado a nivel espinal y supraespinal. El dolor induce una respuesta simpática con aumento de la liberación de catecolaminas a la sangre, que se traduce clínicamente en hipertensión, taquicardia, lagrimeo y sudoración.

Durante la anestesia general, la administración de analgésicos y anestésicos bloquea la respuesta autonómica al dolor y este hecho se utiliza como guía para la dosificación de los mismos. Por otra parte, el dolor induce respuestas corticales y subcorticales que pueden resultar en despertar intraoperatorio y/o “recuerdo” postoperatorio de los eventos acaecidos durante la cirugía. Los anestésicos inhalatorios, los ansiolíticos y los hipnóticos son capaces de modificar estas respuestas.

El acto quirúrgico no representa un estímulo uniforme, sino que su intensidad es variable a lo largo de la intervención. De esta forma, la administración y dosificación de los anestésicos durante la cirugía, se realiza en base a las necesidades individuales del paciente en respuesta a una determinada intensidad de estímulo doloroso. Puesto que durante la anestesia general el paciente no puede relatar si siente dolor se han introducido diferentes métodos para valorar la profundidad de la anestesia (PRO-AN) frente a una determinada intensidad de estímulo. Para ello se utilizan de forma

convencional signos clínicos que reflejan la estimulación simpática tales como: la presión arterial (PA), la frecuencia cardíaca (FC), el lagrimeo, la sudoración y la dilatación pupilar. Sin embargo, estos parámetros no resultan apropiados para valorar la supresión de la conciencia y el despertar, sobre todo en pacientes que reciben (o requieren) fármacos que modifican los parámetros cardiovasculares (betabloqueantes, anestésicos, opioides etc.), o bien en presencia de alteraciones hidroelectrolíticas. Por otra parte, los parámetros mencionados pueden variar ampliamente entre pacientes y sólo sirven de guía general pero no absoluta, para la administración racional de la anestesia general.

6.1. DESPERTAR INTRAOPERATORIO

Aún a pesar de que no disponemos de métodos precisos para evaluar la profundidad de la anestesia, el despertar intraoperatorio es un fenómeno que ocurre con escasa frecuencia durante la anestesia quirúrgica. Este hecho está relacionado con la administración de dosis/concentraciones insuficientes de anestésicos, con la sensibilidad individual a los mismos y con el tipo de cirugía.

Datos recientes muestran que el despertar intraoperatorio se produce aproximadamente en el 0,2% de los pacientes bajo anestesia general (Liu y cols, 1997). También existen referencias sobre la percepción de dolor intraoperatorio en el 0,01% de las anestесias (Jones, 1994). El paciente puede recordar espontáneamente o no el evento intraoperatorio, pero en cualquier caso el despertar intraoperatorio produce sufrimiento innecesario y puede conducir al desarrollo del *síndrome de estrés post-traumático* (depresión, insomnio, etc.) que en algunos casos requiere tratamiento psiquiátrico (Blacher, 1975). Otro aspecto a tener en cuenta son las consecuencias médico-legales derivadas de un procedimiento que se podría considerar como mala praxis (Ranta y cols, 1997; Domino, 1996).

Tal como hemos comentado anteriormente, la anestesia general se obtiene en la actualidad mediante la administración simultánea de diversos fármacos

cuyas acciones son en algunos casos independientes. La pérdida de conciencia/amnesia se logra con fármacos hipnóticos/ansiolíticos o con anestésicos inhalatorios; la analgesia se obtiene mediante la administración de opioides o de anestésicos inhalatorios y la parálisis o relajación, utilizando relajantes musculares. En nuestro caso, al utilizar la técnica de ACEG, la analgesia se obtiene también mediante la administración de AL y opioides por vía epidural. En la práctica diaria la utilización de relajantes musculares y la falta de correlación entre los parámetros hemodinámicos y el estado de conciencia, representan los obstáculos más importantes para definir el nivel de depresión neuronal que ejercen los fármacos anestésicos.

Cuando la PRO-AN es adecuada al estímulo, no aparece una respuesta autonómica simpática ni despertar intraoperatorio; de esta forma, cuando hablamos de PRO-AN, nos referimos a las dosis de anestésicos requeridas por un determinado individuo, para obtener pérdida de conciencia/amnesia, así como un nivel adecuado de analgesia capaz de bloquear los reflejos nociceptivos. En la actualidad ha podido ser demostrado que al aumentar la intensidad del estímulo quirúrgico, se desplaza a la derecha la curva sigmoidea concentración plasmática-respuesta de los anestésicos generales, fenómeno que en la práctica clínica podría corresponder a episodios de despertar intraoperatorio (Driessen y cols, 1999). En el curso de una anestesia general, cuando se utilizan dosis bajas de anestésicos inhalatorios, la presencia de un estímulo nociceptivo intenso puede despertar al paciente y con ello provocar movimiento (en ausencia de relajación muscular). Sin embargo, el recuerdo de esta experiencia desagradable en el postoperatorio no es frecuente, porque una concentración baja de anestésico inhalatorio, es suficiente para lograr amnesia anterógrada. Para que estos episodios no se produzcan, estudios recientes sugieren administrar los anestésicos inhalatorios a concentraciones superiores a 0,8 - 1 CAM, a fin de asegurar tanto la analgesia como la pérdida de conciencia, independientemente del nivel de estimulación (Ghoneim y Block, 1997). Se desconoce sin embargo, el efecto que pueden tener las benzodiacepinas u otros fármacos depresores del

sistema nervioso central sobre el nivel de conciencia durante la anestesia general.

6.2. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA PROFUNDIDAD DE LA ANESTESIA

El grado o profundidad de la anestesia depende básicamente de dos factores opuestos, uno de ellos es la anestesia, producida por una variedad de fármacos y el otro la estimulación quirúrgica que al activar el sistema nervioso simpático induce respuestas autonómicas y eleva el nivel de conciencia (despertar). Debido a que la anestesia general no se puede considerar como una acción o efecto único, sino que posee diversos componentes (hipnosis/amnesia, analgesia, relajación muscular y bloqueo de la respuesta al estrés quirúrgico), es realmente difícil monitorizar simultáneamente todos los parámetros que la conforman. Únicamente para la relajación muscular, disponemos de fármacos y monitores específicos que determinan su correcta administración. Queda por tanto establecer la profundidad de la hipnosis/amnesia y de la analgesia, ésta última, íntimamente relacionada con la respuesta al estrés quirúrgico. Separar hipnosis y analgesia durante la anestesia quirúrgica resulta en la mayoría de casos imposible. La hipertensión arterial o la taquicardia como respuestas a estímulos nociceptivos, son poco precisas puesto que reflejan no solo la presencia de dolor, sino también el estado de la volemia y el equilibrio ácido-base. Como se ha mencionado anteriormente, estas respuestas además pueden estar relacionadas con los efectos de otros fármacos durante la anestesia, como es el caso de los efectos de ciertos anestésicos inhalatorios sobre los baroreceptores y la conducción auriculoventricular.

La búsqueda de sistemas alternativos (Heier y Steen, 1996) para establecer la PRO-AN ha llevado a la introducción de diversos métodos, algunos de ellos poco precisos (técnica del brazo aislado, contracciones del esófago inferior, electromiograma espontáneo) y otros cuya complejidad o necesidades de equipo

(potenciales evocados auditivos de latencia media) hacen que su uso rutinario sea poco práctico (Schwender y cols, 1996; Tammisto y Olkkola, 1995).

La forma más precisa y racional para evaluar la PRO-AN es el electroencefalograma (EEG) que registra la actividad eléctrica espontánea de la corteza cerebral. Las señales del EEG se originan a partir de potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios generados por las células piramidales situadas en la parte más superficial de la corteza. Una vez convenientemente amplificadas y filtradas las señales, pueden ser registradas en forma de ondas de voltaje en función del tiempo. Los anestésicos generales reducen la actividad del EEG del paciente en estado de vigilia (ritmos beta y alfa) de manera dosis dependiente, generando un predominio de frecuencias lentas (delta y theta) con aumento de la amplitud, fenómeno conocido como sincronización. Por el contrario cuando el paciente se despierta se produce la desincronización del EEG (ondas rápidas y de poca amplitud) (Prior, 1987; Bendo y cols, 1992). Sin embargo, niveles muy profundos de anestesia reducen también la amplitud del EEG por depresión de la actividad de las neuronas corticales o de las células nerviosas marcapasos situadas en el tronco cerebral, responsables de la actividad de fondo del EEG. Desde un punto de vista práctico, la determinación rutinaria de la PRO-AN mediante el EEG convencional durante el acto quirúrgico, resulta problemática debido a que requiere un equipo adecuado, la colocación de múltiples electrodos, un registro continuo y la ausencia de interferencias eléctricas.

Con el fin de facilitar la lectura e interpretación de los cambios del EEG y a su vez poder evaluar las tendencias, se han introducido diversas técnicas denominadas de procesamiento de señales (Bendo y cols, 1992 ; Gilbert y Vender, 1992; Rampil, 1998). Estas pueden clasificarse en dos grandes grupos: a) métodos llevados a cabo en el dominio temporal y b) métodos llevados a cabo en el dominio frecuencial.

Cuando el análisis del EEG se efectúa examinando como el voltaje cambia en función del tiempo estamos ante los métodos llevados a cabo en el dominio

temporal. Esta aproximación puede usar bien cálculos estrictamente estadísticos (así por ejemplo se han desarrollado los métodos denominados "cruce del cero" o el "análisis aperiódico"), bien alguna medida *ad hoc* basada en la morfología de la onda. Hjorth (1970) creó tres combinaciones de parámetros estadísticos descriptivos (basados en el dominio temporal): actividad, movilidad y complejidad. Actividad se define como la varianza de la amplitud de la señal en una época, proporcionando una estimación del poder medio de la señal. Movilidad es la desviación estándar de la primera derivada de la señal de EEG dividida por la desviación estándar de la señal original, pudiendo considerarse una aproximación a la frecuencia media del EEG. Complejidad cuantifica el grado en que la complejidad de la curva se aleja del presentado por una onda senoidal. La supresión de descargas ("burst suppression") es un patrón de registro, claramente evidente en el dominio temporal de la señal, caracterizado por períodos alternantes de voltaje normal/alto cambiando a voltaje bajo e incluso isoelectrico. Este patrón se ha asociado, especialmente tras altas dosis de anestésicos generales, con demanda metabólica cerebral disminuida. El "ratio de supresión de descargas" es un parámetro del dominio temporal desarrollado para cuantificar este fenómeno. Se reconoce una supresión como aquellos períodos superiores a 0.5 s durante los cuales el voltaje del EEG no excede aproximadamente ± 5.0 mV. Se mide el tiempo en estado suprimido y el ratio se calcula como fracción de la longitud de la época en que el EEG se halla suprimido, debiéndose promediar al menos 15 épocas (60 segundos).

Cuando el análisis del EEG se efectúa examinando la actividad de la señal como una función de la frecuencia estamos ante los métodos llevados a cabo en el dominio frecuencial. En este grupo, básicamente podemos identificar dos grandes aproximaciones: a) el análisis espectral y b) el análisis biespectral. El método más utilizado es el análisis espectral (análisis del espectro de potencia), que en la actualidad emplea para su cálculo la denominada Transformada Rápida de Fourier. Así un segmento determinado de EEG (generalmente entre 2 y 8 seg)

expresado como voltaje en función del tiempo, es transformado en un trazado de potencia en función de la frecuencia. De este modo, los datos pueden ser presentados según la denominada "disposición espectral comprimida" (compressed spectral array -CSA-), donde los segmentos de potencia versus la frecuencia se van situando a través del tiempo, uno frente al otro (Figura 8). A partir del espectro de potencia se han derivado un número importante de parámetros, muchos de ellos con una relación, más o menos explícita con diferentes momentos anestésicos. Así disponemos del poder espectral calculado en diferentes bandas de frecuencias (delta, teta, alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2, beta-3,...), bien absoluto o relativo. La denominada frecuencia de cuña espectral (SEF), es la frecuencia bajo la cual se encuentra el 95% de la potencia del EEG. De forma similar, también se evalúa la frecuencia espectral mediana (SMF), definida como aquella frecuencia por debajo de la cual se localiza el 50% del poder espectral. Estos dos últimos parámetros, por ejemplo, han sido utilizados como evaluaciones capaces de resumir el comportamiento del espectro de potencia durante la anestesia (Gilbert y Vender, 1992). El análisis biespectral permite cuantificar la relación que existe entre las bandas de frecuencia del EEG (correlación de fase entre los diferentes componentes espectrales). El significado fisiológico de estas relaciones entre las fases de los distintos componentes es todavía incierto, sin embargo, sobresimplificando se podría considerar que relaciones entre fases intensas estarían inversamente relacionadas con el número de generadores independientes del EEG.

6.3. EL ÍNDICE BIESPECTRAL (BIS)

Las variables cuantitativas descritas hasta este momento se derivaron para evaluar patrones aparentes tras inspección visual, bien de la señal original (dominio temporal), bien del espectro de potencia (dominio frecuencial) del EEG. Aunque muchas de estas variables son capaces de detectar cambios en el EEG

causados por los anestésicos, todas presentan inestabilidades al intentar su calibración con las variables diana conductuales. Además, su ejecución como monitores de la profundidad anestésica también se ve afectada por su sensibilidad a los diferentes patrones de cambio neurofisiológico inducidos por distintos grupos farmacológicos. Con el objetivo de obviar los problemas identificados, recientemente se ha introducido el denominado índice biespectral (BIS).

El BIS es un parámetro complejo, compuesto por la combinación de subparámetros derivados tras aplicar métodos llevados a cabo en el dominio temporal y en el dominio frecuencial. Presenta la característica de integrar diferentes descriptores del EEG en una única variable basándose en una amplia base de datos clínicos con el objetivo de sintetizar aquella combinación que mejor correlaciona con las evaluaciones conductuales de sedación e hipnosis, siendo insensible a los efectos específicos de un determinado grupo farmacológico. La particular combinación de subparámetros para derivar el BIS se ha obtenido empíricamente a partir de una base de datos recogida prospectivamente integrada por registros de EEG y escalas conductuales representando aproximadamente 1.500 administraciones de anestésicos (= 5000 horas de registro) utilizadas en una gran variedad de protocolos anestésicos.

El cálculo del BIS empieza tras haber aplicado a los registros de EEG todas aquellas etapas en el procesamiento de la señal que la dejan en condiciones óptimas para estimar los diferentes parámetros (subparámetros) característicos (etapas de filtrado, minimización e identificación y eliminación de artefactos - ECG, EOG-). Se estimará un valor de BIS como media de los valores obtenidos en los 60 segundos (30 épocas) previos de registro usable (no contaminado por artefactos) (figura 8).

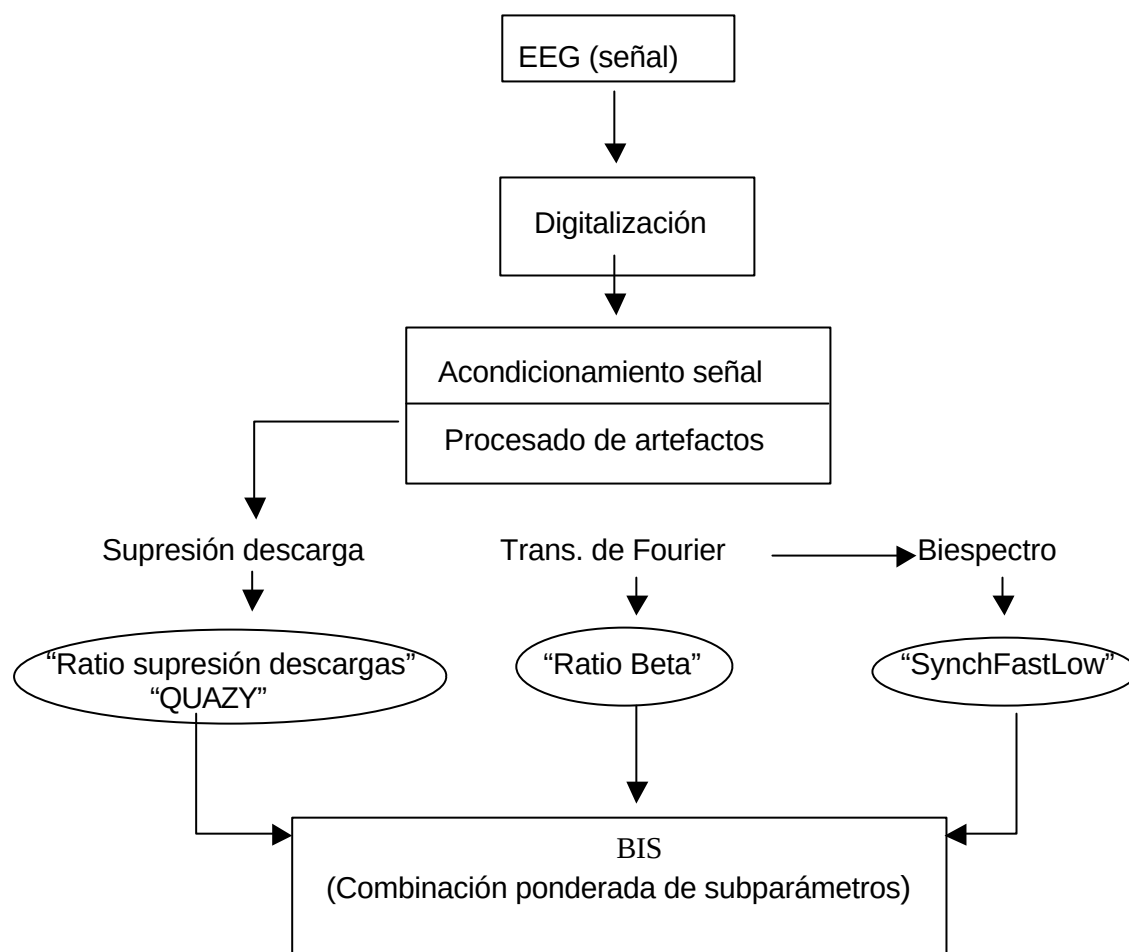


FIGURA 8. Esquema del proceso de obtención del nº BIS.

Se calcula: a) el grado de supresión de descargas, mediante dos tipos de algoritmos: 1) el "ratio de supresión de descargas", según se ha descrito previamente y 2) el "QUAZI". El índice "QUAZI" de supresión de descargas se ha diseñado para detectar la supresión de descargas cuando están integradas en cierto voltaje basal y utiliza información derivada de la aplicación de métodos llevados a cabo en el dominio frecuencial; y b) dos subparámetros derivados de la aplicación de métodos llevados a cabo en el dominio frecuencial: 1) el análisis espectral, del

cual se deriva el denominado "ratio beta" que consiste en el ratio logarítmico del poder espectral en dos bandas de frecuencias empíricas: $\log [(P_{30-47\text{Hz}})/P_{(11-20\text{Hz})}]$ y 2) el análisis biespectral, del cual se deriva el denominado "SynchFastSlow" que consiste en el ratio logarítmico de la suma de todos los picos biespectrales en el área entre 0.5-47 Hz y el área de 40-47 Hz.

Los tres subparámetros ("supresión de descargas", "ratio beta" y "SynchFastSlow") se combinan según un proceso estadístico en un único parámetro empírico: el BIS. Cada uno de los subparámetros fue escogido en función de su buena ejecución en alguno de los rangos específicos del efecto anestésico. El "ratio beta" tiene más peso cuando el EEG tiene las características de ligera sedación, el "SynchFastSlow" predomina durante el fenómeno de activación del EEG (fase de excitación) y durante los niveles operatorios de hipnosis, y la "supresión de descargas" caracteriza la anestesia profunda. El elemento clave de este modelo multivariante consiste en su capacidad de seguir los estados no-lineales de la actividad del EEG que se suceden al incrementar la anestesia, mediante unos valores que crean una escala lineal entre los dos extremos [de 100 a 0].

6.3.1. Efectos de la anestesia sobre el BIS

El BIS es un dígito sin unidad que puede oscilar de 100 a 0. El 100 corresponde a un estado de conciencia plena (paciente despierto); entre 100 y 70 la hipnosis es ligera y el paciente puede tener memoria explícita e implícita de los eventos intraoperatorios. Un valor de 60 o menor, refleja un nivel de hipnosis moderada a profunda. Estudios multicéntricos han demostrado que cuando el valor del número BIS es inferior a 60 existe una probabilidad reducida de recuerdo intraoperatorio garantizando que los pacientes están inconcientes (Flaishon y cols, 1992). Un BIS de 40 indica un estado hipnótico profundo y el 0 corresponde a un EEG isoelectrico. Los anestésicos inhalatorios producen una reducción dosis dependiente de la amplitud y de la frecuencia de las ondas del EEG; además disminuyen la amplitud y aumentan la latencia de los potenciales

evocados auditivos de latencia media. Estas respuestas son más evidentes en los componentes generados en la corteza cerebral. El efecto de estos agentes también se observa a nivel subcortical y medular aunque de manera menos acentuada. La reducción del número de BIS en el transcurso de la anestesia general depende por tanto de la concentración del agente inhalatorio utilizado.

Algunos estudios recientes muestran que la administración de desflurano y sevoflurano guiada por el BIS durante la cirugía laparoscópica ambulatoria, disminuye las concentraciones administradas de estos anestésicos y contribuye a un despertar más rápido (Song y cols, 1997). Sin embargo, puesto que el BIS no refleja la analgesia inducida por los anestésicos inhalatorios, la interpretación de estos resultados resulta difícil.

Los parámetros derivados del EEG, como la SEF 95% y el BIS son adecuados para valorar *exclusivamente*, el nivel de sedación e hipnosis, pero no pueden predecir la aparición del movimiento en respuesta a un estímulo nociceptivo durante la anestesia inhalatoria (Kato y cols, 1998).

Los anestésicos endovenosos (hipnóticos y sedantes) también tienen efectos depresores dosis dependientes sobre las ondas del EEG y los potenciales evocados sensoriales, sin embargo estos efectos son menos marcados con respecto a los agentes inhalatorios (Sloan, 1998). La ketamina y el etomidato a diferencia de los demás anestésicos endovenosos, aumentan la amplitud del EEG y de los potenciales evocados. Estudios llevados a cabo con propofol demuestran que el número de BIS es un buen predictor de la respuesta a la orden verbal durante la sedación y la hipnosis (Kearse y cols, 1998) y en la práctica clínica se utilizan frecuentemente concentraciones elevadas de hipnóticos para prevenir el despertar intraoperatorio. Esta conducta puede inducir en muchos casos una depresión cardiovascular, un retraso en el despertar y un gasto económico elevado; recientemente algunos autores han demostrado que en estos casos, la monitorización de la profundidad anestésica mediante el BIS permite reducir en un 30% la dosis etomidato y un 22 % la de propofol (Doenicke y cols, 1999).

La administración de opioides por vía endovenosa modifica la transmisión sensorial, fenómeno que se refleja en cambios morfológicos (de pequeña magnitud) de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS). Los hallazgos en torno a la administración de opioides endovenosos son uniformes y por lo general estos fármacos incrementan la latencia y disminuyen la amplitud de manera dosis dependiente. Trabajos llevados a cabo en animales y en el hombre en los cuales se utilizó morfina, han puesto de manifiesto un descenso de la amplitud en el componente cortical temprano de los PESS aunque en ocasiones este efecto parece impredecible. Otros estudios demuestran que la morfina aumenta la latencia de los potenciales somestésicos (Pathak y cols, 1984).

Experimentos realizados en animales sugieren que el efecto de la morfina podría ser atribuido a la acción sobre las neuronas talámicas ya que la inyección de este opioide en el tálamo de la rata produce efectos sobre los PESS similares a los obtenidos tras la administración endovenosa (Abdulla y cols, 1989).

Sobre la respuesta somestésica, el fentanilo y el sufentanilo producen cambios similares a los ocasionados por la morfina, de tal forma que tras la administración de dosis elevadas de estos opioides liposolubles, aparece un descenso significativo de la amplitud (Shubert y cols, 1987). El nivel de conciencia y el índice biespectral resultan afectados (aumentan) por los estímulos dolorosos y los opioides eliminan el dolor. Ya que el número de BIS se correlaciona con el componente hipnótico de la anestesia (y no con la analgesia), debería permanecer inalterado en presencia de la administración de opioides (Iselin Chaves y cols, 1998). Sin embargo, los componentes hipnótico y analgésico de la anestesia general no pueden aislarse completamente, debido en parte a que los anestésicos tienen un efecto analgésico y los opioides (analgésicos) presentan también un efecto hipnótico. Hasta el presente el efecto de los opioides administrados individualmente, sobre el índice biespectral del EEG no se ha establecido de forma definitiva; así mientras algunos autores (Billard y cols, 1997) han podido demostrar que el alfentanilo no altera el número

de BIS, otros investigadores (Hans y cols, 1999) han observado que la administración de sufentanilo evita el incremento del BIS frente a un estímulo nociceptivo (aplicación del soporte de cráneo de Mayfield). Los resultados de Guignard y col. (Guignard y cols, 2000) también muestran que la administración de remifentanilo a pacientes que reciben una infusión constante de propofol, mantiene la estabilidad del BIS después de la intubación traqueal. En conjunto, estos resultados sugieren que el efecto de los opioides sobre el EEG, se manifiesta predominantemente en presencia de un estímulo nociceptivo.

Durante la anestesia balanceada (agentes inhalatorios más opioides) un valor bajo del BIS evita el movimiento en respuesta a la estimulación quirúrgica, por lo que podría decirse que la utilidad clínica del BIS depende o está en relación con la técnica anestésica utilizada. Así por ejemplo, cuando se utilizan fármacos como el propofol y el isoflurano como anestésicos principales, los cambios en el BIS se correlacionan con la presencia de movimiento frente a la incisión de la piel (estímulo nociceptivo). Sin embargo cuando además de estos agentes, se utilizan analgésicos opioides, esta correlación se torna menos significativa. Así los pacientes con un perfil de EEG más superficial (número de BIS más alto) pueden no experimentar movimiento frente a la incisión quirúrgica.

En este sentido la administración conjunta de anestésicos y opioides pueden llevar a una mala interpretación del BIS como medida de profundidad anestésica al compararlo con otro indicador como es el movimiento a la incisión de la piel (Sebel y cols, 1997).

7. RESUMEN DE LA INTRODUCCIÓN

La anestesia general estriba en la obtención de analgesia, hipnosis, amnesia, relajación muscular y bloqueo o eliminación de la respuesta fisiológica al estrés quirúrgico (dolor), es decir que posee diferentes componentes. Entre ellos la eliminación del dolor durante el acto quirúrgico es quizás el objetivo más

importante. El "estado anestésico" puede obtenerse mediante la administración de dosis elevadas de anestésicos inhalatorios que poseen toxicidad sistémica, sin embargo en la actualidad se utilizan diferentes fármacos, orientados cada uno de ellos a obtener uno (o más) objetivos de la anestesia. Entre la técnicas utilizadas actualmente, disponemos de la anestesia combinada epidural/general (ACEG) que consiste en la administración simultánea de anestésicos generales inhalatorios (que producen hipnosis, amnesia y analgesia), relajantes musculares (inmovilidad) y AL por vía espinal, que aseguran el bloqueo de la información nociceptiva desde el área quirúrgica al SNC (analgesia, bloqueo motor).

Aún a pesar de los nuevos fármacos y técnicas anestésicas disponibles en la actualidad, la monitorización intraoperatoria de la profundidad de la anestesia es un problema no resuelto todavía. Durante la anestesia quirúrgica, el dolor inducido por el estímulo quirúrgico, produce una estimulación simpática que se traduce clínicamente en taquicardia e hipertensión, signos de que son utilizados en la actualidad para establecer los requerimientos de anestésicos. Sin embargo distintos factores modifican la respuesta adrenérgica (fármacos, alteraciones de la volemia, equilibrio ácido-base, etc.), por lo que no siempre es posible utilizar los parámetros cardiovasculares como medida precisa de la profundidad de la anestesia. La reciente introducción del BIS para valorar el estado de conciencia (hipnosis), representa un avance considerable, pero la monitorización correcta de la anestesia implica necesariamente la evaluación simultánea del nivel de analgesia. El presente proyecto propone evaluar y comparar la profundidad anestésica en pacientes bajo anestesia combinada epidural/general, utilizando parámetros convencionales (cardiovasculares) y el número de BIS.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Nuestra hipótesis de trabajo postula que durante la anestesia combinada epidural/general (ACEG), la administración epidural de concentraciones bajas de anestésicos locales (bupivacaina al 0,0625% y al 0,125%) asociadas a un opioide (fentanilo 2µg/ml), disminuyen los requerimientos intraoperatorios del anestésico general (isoflurano) durante la anestesia quirúrgica.

La administración de AL, permite bloquear los estímulos nociceptivos a nivel de la médula espinal, inhibiendo la transmisión de impulsos hacia centros superiores del sistema nervioso central. Esta técnica se utiliza de forma rutinaria durante la anestesia para intervenciones abdominales, torácicas y en cirugía ortopédica, para las cuales se emplean dosis más elevadas de AL (bupivacaina al 0.25% y 0.5%) que disminuyen los requerimientos de agentes inhalatorios. Sin embargo, hasta el momento esta técnica o modalidad anestésica ha sido utilizada de forma empírica, puesto que se desconoce el efecto preciso que ejercen los fármacos administrados por vía epidural sobre la profundidad de la anestesia, así como las concentraciones óptimas de anestésico local que deben ser utilizadas, y el efecto que éstas producen sobre los parámetros hemodinámicos.

Para establecer el grado o nivel de analgesia inducida por las *bajas concentraciones* de AL, hemos utilizado los requerimientos de isoflurano necesarios para mantener la anestesia quirúrgica, monitorizando la profundidad de la anestesia mediante los parámetros cardiovasculares y el número de BIS. Durante la anestesia combinada, la monitorización de la profundidad de la anestesia mediante las variaciones en los parámetros cardiovasculares, podría considerarse inadecuada, debido a que los anestésicos locales producen un bloqueo simpático y reducen la presión arterial. La monitorización simultánea del índice biespectral y su posible correlación con los parámetros cardiovasculares nos permitirá conocer si ambos tipos de monitorización reflejan o no, la profundidad de la anestesia en las condiciones del estudio (anestesia combinada).

La comprobación (o no) de nuestras hipótesis de trabajo serían útiles para establecer la eficacia y seguridad de la anestesia combinada utilizando *dosis bajas* de analgésicos por vía epidural, así como para establecer la relevancia clínica del número de BIS como medida de profundidad adecuada durante la anestesia combinada.

III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivos principales

- 1.- Evaluar y cuantificar los efectos de concentraciones analgésicas de bupivacaina (0,0625% y 0,125%) más fentanilo (2µg/ml) administradas por vía epidural, sobre los requerimientos de isoflurano durante la anestesia combinada epidural/general, en pacientes intervenidos de cirugía de colon.
- 2.- Establecer una posible correlación entre la valoración de la profundidad de la anestesia utilizando parámetros cardiovasculares (PAM) y electrofisiológicos (BIS) durante el acto anestésico quirúrgico (desde la inducción endovenosa hasta la salida del quirófano).
- 3.- Durante el mantenimiento de la anestesia, investigar la evolución del número de BIS y la PAM cuando estos valores son utilizados como variables primaria o secundaria, para establecer la profundidad de la anestesia.

Otros objetivos del estudio

- 4.- Establecer el efecto de la premedicación anestésica sobre los parámetros cardiovasculares a la llegada del paciente al quirófano.
- 5.- Evaluar el bloqueo motor y sensorial inducido por la administración epidural de bupivacaina al 0,125 y 0,0625 %, ambas con 2µg/ml de fentanilo.
- 6.- Durante la inducción endovenosa, determinar los requerimientos de tiopental y la evolución de la PAM y el BIS, en pacientes que recibieron bupivacaina por vía epidural torácica.
- 7.- En el período intraoperatorio, establecer la presencia y grado de bloqueo simpático en base a los requerimientos de vasopresores (efedrina).

8.- Determinar si la anestesia epidural con bupivacaina, modifica el equilibrio ácido-base durante el mantenimiento de la anestesia quirúrgica.

9.- Evaluar y comparar el efecto del bloqueo epidural sobre la evolución de la PAM y el número de BIS durante el período de despertar de la anestesia quirúrgica (extubación y la salida de quirófano).

10.- En la Sala de Reanimación, determinar el efecto del tratamiento epidural intraoperatorio con bupivacaina+fentanilo sobre: i) los parámetros cardiovasculares (PAM, FC); ii) la intensidad del dolor y los requerimientos de analgesia de rescate y iii) la incidencia de efectos indeseables.

11.- Establecer si la administración intraoperatoria de bupivacaina epidural modifica la intensidad del dolor a las 24 horas del postoperatorio (analgesia *“pre-emptive”*)

12.- Comparar la incidencia de efectos indeseables a las 24 horas del postoperatorio, observados en los distintos grupos de tratamiento.

13.- Determinar la presencia o no de recuerdo intraoperatorio, cuando la profundidad de la anestesia se evalúa mediante el BIS o la PAM, en pacientes anestesiados utilizando una técnica epidural/general.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO

Se trata de un estudio clínico con seis grupos de pacientes distribuidos de forma aleatoria, realizado a doble ciego y con un grupo placebo. Este estudio fue realizado en pacientes programados para cirugía de cáncer de colon utilizando una técnica de anestesia combinada epidural/general.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario del Mar (UAB) y los pacientes que entraron en el estudio confirmaron por escrito su voluntad de participar en el mismo, firmando el consentimiento informado que aparece en el Anexo # 1.

2. SUJETOS

Participaron en el estudio sesenta pacientes distribuidos en seis grupos de estudio según dos variables: el tratamiento recibido por vía epidural (salino; bupivacaina 0,0625%+2 µg/ml de fentanilo; bupivacaina 0.125%+2µg/ml fentanilo) y la monitorización de los requerimientos de isoflurano (mediante el análisis biespectral BIS o la presión arterial). Los grupos de pacientes, los tratamientos epidurales y la monitorización de la profundidad de la anestesia mediante BIS o PAM, se muestran en la Tabla 7.

Para entrar en el estudio, los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión que se enumeran a continuación:

Criterios de inclusión

- a) Edad superior a los 18 años.
- b) No superar el nivel III en la escala de valoración del estado físico (ASA). Para la valoración del estado físico se han utilizado los standards de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), debido a que existe una estrecha correlación entre la morbi-mortalidad peroperatoria y dicha valoración. Consiste en la clasificación de la patología concomitante de los pacientes según una gradación o escala del I – VI, como se explica a continuación:

- I.- Paciente sano, es decir que no presenta patología concomitante además de la que es motivo de la intervención quirúrgica.
- II.- Sujeto con enfermedad sistémica leve y sin limitaciones funcionales.
- III.- Paciente con enfermedad sistémica de grado moderado a grave que origina cierta limitación funcional.
- IV.- Paciente con enfermedad sistémica grave, incapacitante a nivel funcional que constituye una amenaza para la vida.
- V.- Enfermo moribundo que no se espera que sobreviva 24 horas con o sin cirugía.
- VI.- Paciente con muerte cerebral, cuyos órganos se extraen para transplante.

Si el caso que se presenta es una urgencia quirúrgica, el estado físico (ASA) se acompaña de la letra "U" y conlleva un mayor riesgo anestésico-quirúrgico.

c). Valoración preoperatoria dentro de los límites de la normalidad, que incluía: Historia clínica y exploración física completas. Exploraciones complementarias: estudio analítico con: hemograma y bioquímica: glicemia, urea, creatinina y pruebas de coagulación (tiempo de protrombina y de tromboplastina). Se realizó además radiografía simple de tórax y electrocardiograma (ECG).

d) No poseer ningún criterio de exclusión y voluntad explícita de participar en el estudio.

Criterios de exclusión

Los pacientes eran excluidos del estudio cuando presentaban cualquiera de los antecedentes siguientes:

- a) Abuso de alcohol, fármacos o drogas.
- b) Administración de fármacos betabloqueantes. Se incluyeron estos fármacos en los criterios de exclusión, debido a que inducen el bloqueo de los receptores

β cardíacos, modificando de esta manera la respuesta hemodinámica (taquicardia e hipertensión) a estímulos nociceptivos, parámetros que son utilizados para medir la profundidad de la anestesia.

c) Alergia conocida a fármacos.

d) Embarazo y lactancia.

e) Obesidad mórbida.

f) Enfermedad sistémica no controlada, no aceptándose pacientes con una ASA mayor que III.

g) Cualquier contraindicación para realizar anestesia regional epidural, es decir trastornos de la coagulación, infección en la zona de punción y/o negativa del paciente.

h) Hepatopatía crónica o insuficiencia renal.

i) Patología psiquiátrica, inestabilidad emocional o pacientes que no eran capaces de comprender la naturaleza del estudio.

j) Negativa del paciente a participar en el estudio.

TABLA 7.- GRUPOS DE ESTUDIO

GRUPO	TRATAMIENTO EPIDURAL	Nº PACIENTES	VALORACIÓN REQUERIMIENTOS DE ISOFLURANO	
			BIS	-
1	Suero Salino	10	BIS	-
2	Bupivacaina 0,0625% + fentanilo 2 μ g/ml	10	BIS	-
3	Bupivacaina 0,125% + fentanilo 2 μ g/ml	10	BIS	-
4	Suero Salino	10	-	PAM
5	Bupivacaina 0,0625%+ fentanilo 2 μ g/ml	10	-	PAM
6	Bupivacaina 0,125% + fentanilo 2 μ g/ml	10	-	PAM

BIS, análisis biespectral del electroencefalograma; PAM, presión arterial media.

Describiremos a continuación la metodología utilizada siguiendo un criterio cronológico, es decir desde la valoración del paciente la noche antes de la intervención hasta las 72 horas después de realizada la cirugía. En la Figura 9 mostramos de forma esquemática el proceso y los períodos en que se ha desarrollado el estudio.

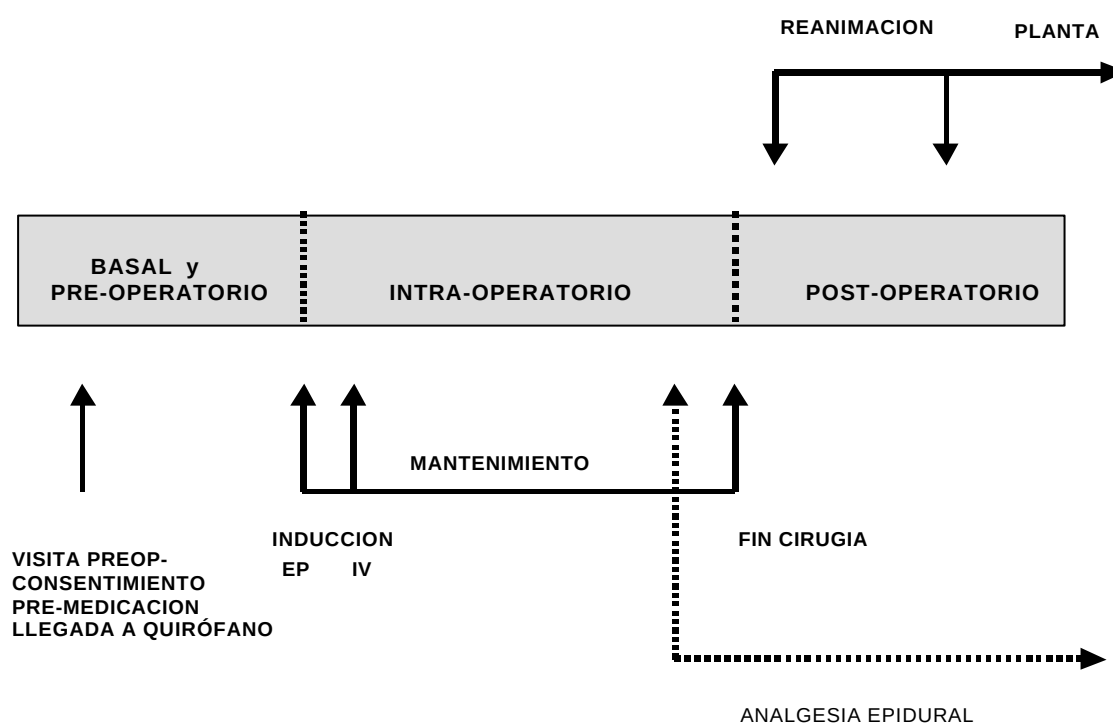


FIGURA 9.- Diseño experimental y períodos de estudio

3. PROTOCOLO PREOPERATORIO

El estudio se inició la noche antes de la intervención, en el momento de realizar la visita preoperatoria de anestesia. Siguiendo la metodología establecida, los pacientes fueron incluidos en uno de los grupos de estudio (Tabla 7) de forma randomizada, obteniéndose el consentimiento informado (Anexo#1). Se evaluó en ese momento la historia clínica, en la que constaban los antecedentes patológicos, medicación habitual, hábitos tóxicos y alergias (fármacos, otros), así como la clínica de la enfermedad actual.

Se realizó una exploración física completa, en especial los sistemas respiratorio y cardiovascular, registrando el investigador en condiciones de reposo las constantes vitales: presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y temperatura corporal. El valor de la PAM se obtuvo utilizando la fórmula siguiente:

$$\frac{PAS - PAD}{3} + PAD = PAM$$

Se obtuvo el valor promedio de estos valores con los datos de enfermería registrados durante las 24 horas previas a la intervención (tres evaluaciones), obteniéndose de esta forma las constantes vitales que denominaremos *BASALES* (PAS, PAD, PAM y FC, temperatura). Estos valores han sido utilizados en nuestro estudio, puesto que reflejan las constantes vitales del paciente en condiciones normales (ausencia de estrés pre-quirúrgico) y nos sirven de base para la evaluación posterior de los cambios que dichos parámetros pudieran sufrir durante el período per-operatorio.

Una vez evaluadas las pruebas complementarias, si la cifra de hemoglobina era inferior a 9, el paciente debía ser transfundido previamente a la cirugía. Debido a que el protocolo de estudio se basa en la administración de anestesia/analgesia epidural, la normalidad de las pruebas de coagulación

constituían un requisito indispensable para que el paciente pudiera ser incluido en el estudio.

Se establecía además el grado de dificultad de intubación endotraqueal (IET), utilizando el test de Mallampati, que se basa en la observación directa de las estructuras anatómicas de la boca (paladar duro y blando, úvula y pilares) y consta de cuatro grados (1 al 4) que se describen a continuación:

Grado 1 : son visibles los pilares del velo del paladar, el paladar blando y duro.

Grado 2 : pueden observarse los pilares del velo del paladar y el paladar blando, pero la úvula se encuentra enmascarada por la base de la lengua.

Grado 3 : sólo es visible el paladar blando.

Grado 4: se puede observar solamente la lengua, es imposible la visualización de las estructuras anatómicas citadas anteriormente.

En base a esta clasificación, los grados 3 y 4, sugieren o indican una IET difícil, debido a la incapacidad de la visualización de la úvula (Mallampati, 1983). Para establecer la dificultad de IET se valoró también el grado de flexo-extensión del cuello, la apertura de la boca y la distancia entre el cartílago tiroides y mentón. Esta valoración se realiza de forma rutinaria con el fin de establecer con antelación anomalías anatómicas y estructurales que están en relación con la dificultad de IET, lo que permite tomar decisiones anticipadas respecto al equipo que podría ser necesario durante la intubación (fibroscopio flexible, palas rectas, intubación con el paciente despierto, bloqueos, etc.)

A los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se les explicaba con detalle la naturaleza del estudio y después de la lectura de la hoja de consentimiento informado se solicitaba su firma en presencia de uno o más testigos. A continuación los pacientes fueron instruidos sobre valoración de la intensidad del dolor postoperatorio utilizando una escala visual analógica (VAS). Esta escala consiste en una regla de 10 centímetros de longitud que está dividida en segmentos de 10 milímetros, cuyo extremo izquierdo, representa “ausencia de dolor “ (VAS = 0) y el extremo derecho “el máximo dolor posible” (VAS = 10). Se requiere que el paciente señale en la

escala la intensidad de dolor que padece en un determinado momento, anotándose el equivalente numérico correspondiente (Price y cols, 1994).

A todos los pacientes, se les informó acerca del método de analgesia que se iba a utilizar durante el período postoperatorio, que consistía en una bomba de perfusión continua (BPC) conectada a un catéter epidural.

Una vez realizada la visita preoperatoria, el investigador principal, dejó pautada la premedicación anestésica que consistió en una dosis de 5 mg de diacepam p.o. a última hora de la noche y otros 5 mg por vía sublingual dos horas antes de la intervención. La dosis de diacepam corresponde a la mínima utilizada en premedicación del paciente adulto y se utilizó con el fin de evitar los posibles efectos indeseables que pudieran aparecer en pacientes con patología asociada (en especial respiratoria o neurológica) y/o de edad avanzada.

Finalmente los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria a uno de los grupos de tratamiento (tabla 7) siguiendo una tabla de números aleatorios. Tanto el paciente como el investigador principal desconocían la composición de la solución epidural administrada.

4. INDUCCIÓN ANESTÉSICA: ANESTESIA EPIDURAL/GENERAL.

El día de la intervención y a la llegada del paciente a quirófano, se monitorizó de forma inmediata el ECG, los parámetros cardiovasculares (FC, PAS y PAD) y la saturación arterial de oxígeno (%Sat O₂) mediante pulsioximetría; los valores registrados durante este período han sido denominados *preoperatorios* (PRE-OP). Se canalizó una vía venosa en el brazo no dominante y seguidamente se administró una infusión de 8 ml/kg de Ringer Lactato durante un período de 30 minutos (pre-hidratación).

4.1. INDUCCIÓN EPIDURAL

Se colocó al paciente en posición sentada y en condiciones de asepsia se procedió a la localización del espacio epidural torácico T₉₋₁₀, con una aguja de Thuoy 18G; se utilizó la técnica de pérdida de resistencia mediante suero salino. El emplazamiento del catéter epidural a nivel torácico se llevó a cabo para bloquear los dermatomas implicados en la inervación de las vísceras abdominales.

Una vez localizado el espacio epidural se insertó un catéter en dirección rostral, según la técnica habitual, comprobando por aspiración y caída libre la ausencia de sangre o de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del catéter. Todos los pacientes recibieron una dosis *test*, de una solución que contenía 3 ml de bupivacaina al 0,5 % con adrenalina a una concentración de 1: 200.000. De esta forma se pudo descartar la localización subaracnoidea o intravascular del catéter, basándonos en la ausencia de bloqueo motor (que indicaría una inyección intradural del anestésico local) y en la ausencia de taquicardia (que refleja la inyección intravascular de adrenalina).

Transcurridos 5 minutos, se administró por vía epidural un bolo de 8 ml de una de las tres soluciones de estudio (Tabla 7), es decir: suero salino o bupivacaina al 0,0625 % más 2 µg/ml de fentanilo o bupivacaina al 0,125 % más 2 µg/ml de fentanilo. Estas soluciones fueron preparadas por un investigador colaborador a fin de que el investigador principal desconociera la solución administrada. A los 30 minutos de la administración del bolo epidural, se valoró la presencia de bloqueo sensorial al frío utilizando una torunda de algodón mojada en alcohol y al dolor mediante un pinchazo ligero utilizando una aguja G# 25.

El bloqueo motor fue evaluado mediante la escala de Bromage modificada, en la cual se asignan valores numéricos a diferentes grados o intensidades de bloqueo:

- 0.- Levanta la pierna en extensión
- 1.- Levanta la pierna con flexión de la rodilla
- 2.- Sólo flexiona la rodilla
- 3.- Sólo puede realizar movimientos del pie
- 4.- Ningún movimiento de la pierna y el pie

Se anotaron los valores obtenidos y se procedió a continuación a realizar la inducción de la anestesia general que fue la misma en todos los pacientes, independientemente del grupo de estudio al que pertenecían.

4.2. INDUCCIÓN ENDOVENOSA

Antes de proceder a la inducción endovenosa y con el paciente despierto, se colocaron los electrodos para la monitorización del índice bispectral del EEG (BIS Monitor, modelo A-2000, Aspect Medical Systems). Los tres electrodos del sensor se situaron en el centro de la frente, en la zona supraciliar y en la sien derecha; los electrodos están conectados a un transductor situado cerca de la cabeza del paciente. Previamente a la administración de los fármacos utilizados para realizar la inducción anestésica, se registraron los valores observados en la pantalla del monitor del BIS, que mostró en todos los casos valores cercanos a 100 (paciente despierto).

De forma secuencial, se administraron los fármacos y se realizaron las maniobras de intubación endotraqueal habituales, de acuerdo al siguiente protocolo:

- a).- Midazolam 3 mg por vía endovenosa (e.v.), con el fin de producir ansiólisis.
- b).- Oxigenación con mascarilla facial al 100 %, para aumentar la capacidad de reserva funcional de O₂.

c).- Administración de 1 mg/kg de lidocaina e.v., para inhibir los reflejos laringeos relacionados con la intubación.

d).- Administración de tiopental a dosis hipnóticas, es decir a las dosis necesarias para obtener la pérdida del reflejo palpebral en cada paciente. Se registró al mismo tiempo el nº BIS para constatar la profundidad de hipnosis.

e).- Relajación muscular para facilitar la intubación endotraqueal (IET), mediante una dosis de atracurio 0,3mg/ kg e.v. La presencia de relajación muscular se estableció mediante la estimulación eléctrica del nervio cubital, valorándose la respuesta frente al estímulo aplicado a través del *tren de cuatro*, que consiste en cuatro contracciones seguidas de los músculos que reciben inervación a través del nervio estimulado. El estímulo eléctrico se generó con un neuroestimulador, utilizando una frecuencia de 15 Hz (Datex Reflexograph), por medio de la aplicación de dos electrodos, uno proximal y otro distal sobre la piel. En nuestros pacientes utilizamos la desaparición completa del *tren de cuatro*, que asegura la relajación de las cuerdas vocales permitiendo la IET.

Una vez comprobada la posición del tubo endotraqueal mediante auscultación, los pacientes fueron ventilados mecánicamente (Datex Engstrom EAS 9010, Suecia) utilizando una frecuencia respiratoria de 12 por minuto y un volumen corriente 8-10 ml /kg. Todos los pacientes recibieron una mezcla de N₂O/O₂ a una concentración fija 60/40%; se utilizó como anestésico inhalatorio el isoflurano, administrado según se describe en el apartado de mantenimiento de la anestesia. Inmediatamente después de la IET, se inició en todos los pacientes una infusión epidural continua a una velocidad de 8 ml/hr, utilizando la misma solución que la administrada en bolo después de la inducción epidural (Tabla7). Para ello empleamos una bomba de perfusión continua (Braun, Perfusor Secura P).

Durante la intubación se registraron los parámetros cardiovasculares y el nº de BIS, con el fin de valorar la evolución de dichos parámetros en relación a la administración de los fármacos utilizados durante la inducción anestésica y al estímulo nociceptivo inducido por la IET.

Posteriormente (con el paciente intubado), se colocó un catéter en la arteria radial del brazo no dominante, con el fin de medir la presión arterial cruenta y se canalizó la vena yugular interna derecha para obtener la presión venosa central (PVC). Esta monitorización es habitual en pacientes intervenidos de cirugía abdominal mayor, debido a las pérdidas de fluidos que induce. A su vez, la monitorización cruenta de la PA, nos aportó datos sobre el equilibrio ácido-base de cada paciente.

5. MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

5.1. ANESTESIA QUIRÚRGICA

Tal como se ha descrito en la inducción anestésica, los pacientes recibieron durante la intervención, una anestesia *combinada*, es decir anestesia epidural más anestesia general inhalatoria. De esta forma, durante la fase de mantenimiento de la anestesia, a todos los pacientes se le administró una infusión epidural constante de 8 ml/hr, de la solución correspondiente a su grupo de tratamiento (Tabla 7). Esta perfusión se inició inmediatamente después de la IET y se mantuvo hasta el momento de cerrar el peritoneo. En los seis grupos de estudio, se realizó la incisión quirúrgica una vez pasados 30 minutos de haberse iniciado la administración de la perfusión epidural correspondiente. Se consideró que este período de latencia era el adecuado para que se instaurase el efecto analgésico de las soluciones epidurales.

La anestesia general inhalatoria se llevó a cabo mediante O₂/N₂O, a una concentración constante de 40/60%. La administración de isoflurano se inició antes de la incisión quirúrgica, utilizando concentraciones elevadas (1,2-2%) y flujos altos (5 litros/minuto); de esta forma se aseguraba una anestesia adecuada en todos los pacientes en el momento de la incisión de la piel; por otra parte, la administración a flujos altos permitía variar de forma rápida y eficaz las concentraciones de isoflurano administradas.

Los requerimientos de isoflurano durante la intervención, fueron establecidos según los cambios en los valores de la PAM o del número de BIS. Así en los Grupos 1, 2 y 3 (Tabla 7) se administró isoflurano a las concentraciones necesarias para mantener el número BIS entre 55-60, mientras que en los Grupos 4, 5 y 6 se administraron las concentraciones requeridas de isoflurano que permitieron mantener la PAM en un rango del 20 % con respecto a los valores BASALES (obtenidos en la planta de hospitalización). La concentración de isoflurano se aumentó o disminuyó de forma progresiva (según los valores de BIS y PAM), en concentraciones de un 0,2%, con el fin de mantener en todo momento los valores de la PAM y del BIS dentro de los límites establecidos.

En todos los pacientes se registraron los valores de BIS y PAM. En los Grupos 1, 2 y 3, la variable primaria que se utilizó para la administración de isoflurano fue el BIS, mientras que en los demás Grupos (4, 5 y 6) la variable principal fue la PAM. De igual forma la PAM (Grupos 1-3) y el BIS (Grupos 4-6) se registraron como variables secundarias. Así, los valores de BIS y PAM fueron variables primarias o secundarias según el grupo de estudio. En nuestro protocolo, el investigador principal registró las variables primarias en cada grupo y era responsable de los cambios en la administración de isoflurano. La recogida de las variables secundarias la llevó a cabo un segundo investigador del equipo.

Las concentraciones inspiradas y espiradas de O₂, CO₂, N₂O e isoflurano, fueron analizadas de forma intermitente (1 muestra cada 120 segundos) mediante un espectrómetro de masas (Marquette MGA-1000, Milwaukee, WI, USA). Para cada paciente, las concentraciones administradas de isoflurano a lo largo del tiempo, fueron almacenadas en un *disquete*, para ser utilizadas posteriormente en el cálculo de las concentraciones medias ponderadas mediante el programa data BASE IIIp+.

Durante el mantenimiento de la anestesia se utilizó también una perfusión continua de atracurio a la velocidad de 0,3mg /kg/hr con el fin de mantener una relajación muscular adecuada. El nivel de parálisis neuromuscular se monitorizó mediante el tren de cuatro, tal como se ha descrito en la inducción anestésica.

5.2. MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA Y REGISTRO DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

El BIS y la PAM fueron utilizadas como variables primarias (Grupos1-3) y secundarias (Grupos 4-6) para establecer el consumo intraoperatorio de isoflurano, según el protocolo descrito. Ambas fueron monitorizadas de forma continua durante la intervención, registrándose en los siguientes tiempos o momentos, con el fin de ser utilizadas para la valoración de resultados:

- .- Período BASAL: presión arterial, FC
- .- Período preoperatorio (PRE-OP): presión arterial, FC
- .- Antes de la intubación endotraqueal (PRE-IET): FC, presión arterial, BIS
- .- Después de la intubación endotraqueal (POST-IET): FC, presión arterial, BIS
- .- Después de transcurridas una (1ª HORA), dos (2ª HORA) y al finalizar la intervención si esta tenía una duración superior a las dos horas (> 2HORAS) : FC, presión arterial, BIS
- .- Después de la extubación de la traquea (POST-EXTUBACION) : FC, presión arterial, BIS
- .- En el momento de abandonar el quirófano (SALIDA DE QUIROFANO): FC, presión, arterial, BIS.

Durante la intervención se monitorizaron además los parámetros respiratorios, la PVC, la administración de fluidos y la eliminación de orina, según técnica habitual cuando se utiliza una anestesia combinada; puesto que estos parámetros no han sido utilizados como variables en el presente estudio, sus valores no serán incluidos como resultados. Por otra parte, después de una hora de iniciada la intervención quirúrgica, se recogieron muestras de sangre para realizar una gasometría arterial. La muestra se extrajo de la arteria radial, con una jeringa heparinizada de 2 ml, obteniéndose los valores de pH, PaO₂ y la PaCO₂, exceso de base, saturación de oxígeno y bicarbonato. Estos valores son indicadores directos del estado respiratorio y metabólico del paciente durante la intervención.

5.3. CAMBIOS HEMODINÁMICOS

Durante el período intraoperatorio las variaciones hemodinámicas fueron manejadas según se indica en la Tabla 8. En todos los grupos, la hipotensión arterial (PAM < 20% de los valores BASALES) fue tratada inicialmente disminuyendo la concentración inspirada de isoflurano y con la administración de cristaloides (Ringer Lactato); si estas medidas resultaban insuficientes, se administraban bolos de 5 mg de efedrina por vía endovenosa. Por otra parte, cuando los pacientes presentaban hipertensión arterial (PAM > 20% de los valores BASALES), se procedía al aumento de las concentraciones inspiradas de isoflurano; si con ello no se conseguía descender la presión arterial, se recurría a fármacos hipotensores como el labetalol, en bolos de 5 mg (e.v.) o nitroglicerina sublingual (spray). En los Grupos 1-3, en los cuales se administró isoflurano de acuerdo al nº de BIS, la hipo e hipertensión fue tratada de forma idéntica, independientemente a los valores de BIS obtenidos. De este modo, el investigador principal trataba directamente los cambios hemodinámicos en los pacientes pertenecientes a los Grupos 4, 5 y 6, en los cuales los requerimientos de isoflurano eran evaluados por la PAM. Por otra parte, en los Grupos 1, 2 y 3 (requerimientos de isoflurano valorados por el BIS) otro

investigador del equipo advertía al investigador principal cuando las cifras de la presión arterial y frecuencia cardíaca se alejaban de los valores predeterminados.

5.4. MONITORIZACIÓN DEL ÍNDICE BIESPECTRAL (Nº BIS)

El BIS se monitorizó de forma continua en todos los pacientes, registrándose los valores junto a los parámetros cardiovasculares y el %SatO₂. En los Grupos 1, 2 y 3 el investigador principal evaluaba directamente el nº BIS y si observaba valores superiores a 60, incrementaba en concentraciones progresivas de 0,2% la administración de isoflurano. Por el contrario, si el valor del nº de BIS era inferior a 55 el investigador principal procedía a reducir la concentración del anestésico inhalatorio (descensos progresivos del 0,2%). En los Grupos 4, 5 y 6 el nº de BIS fue monitorizado por un anestesiólogo del equipo, que registraba los valores durante toda la intervención quirúrgica.

TABLA 8.- TRATAMIENTO DE LA HIPER E HIPOTENSIÓN INTRAOPERATORIA

HIPERTENSIÓN	PAM > 20 % VALOR BASAL	<i>AUMENTO ISOFLURANO</i> Labetalol, nitroglicerina
HIPOTENSIÓN	PAM < 20% VALOR BASAL	<i>DISMINUCIÓN ISOFLUR.</i> Cristaloides, efedrina

PAM = Presión Arterial Media; VALOR BASAL= Valor de la PAM en la sala de hospitalización.

6. FIN DE LA ANESTESIA QUIRÚRGICA Y EXTUBACIÓN DEL PACIENTE

Al iniciarse el cierre del peritoneo, se interrumpió la infusión endovenosa utilizada para la administración del relajante muscular (atracurio). En este momento se interrumpió también la infusión epidural de la solución administrada durante la anestesia. Con el fin de asegurar la analgesia en el período de despertar y en el postoperatorio, se inició en todos los pacientes una perfusión epidural continua de bupivacaina al 0,125% con 2 µg/ml de fentanilo a una velocidad de 5 ml/hr. Esta perfusión se mantuvo durante las primeras 48 horas del postoperatorio (Tabla 9).

TABLA 9.- TRATAMIENTOS EPIDURALES RECIBIDOS POR LOS DISTINTOS GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo	<i>Intraoperatorio</i> 8 ml / hr		<i>Cierre Peritoneo y postoperatorio</i> 5 ml / hr
1 y 4	suero salino	→	bupi 0,125% + fenta 2µg/ml
2 y 5	bupi 0,0625% + fenta+2µg/ml	→	bupi 0,125% + fenta 2µg/ml
3 y 6	bupi 0,125% + fenta 2µg/ml	→	bupi 0,125% + fenta 2µg/ml

bupi = bupivacaina; fenta = fentanilo; Grupos de estudio según Tabla 7.

Una vez finalizada la intervención, cuando los pacientes cumplieron los criterios para la extubación: recuperación de la conciencia, volumen minuto espirado, frecuencia respiratoria y capacidad para generar una presión negativa adecuados, así como la reaparición de todas las contracciones del tren de cuatro, se procedió a la extracción del tubo orotraqueal.

Con el fin de facilitar la comprensión del protocolo utilizado en el presente estudio, este se muestra de forma esquemática en la Tabla 10 .

TABLA10.- RESUMEN DE LOS PROCESOS PRE, INTRA Y POSTOPERATORIO

BASAL	Historia clínica, examen físico, consentimiento, aleatorización, premedicación.
PREOPERATORIO	Llegada del paciente a quirófano. Pre-hidratación Monitorización: ECG, presión arterial, FC, % Sat O ₂ .
INTRAOPERATORIO (procedimiento)	Inducción: Epidural y Endovenosa (IV). Monitorización constantes vitales. Inicio monitorización BIS antes inducción IV. Mantenimiento: epidural (según grupo de estudio) + isoflurano Inicio de la analgesia epidural postoperatoria Extubación en quirófano
SALA DE REANIMACIÓN	Constantes vitales VAS, Ramsay, Bromage, analgesia de rescate Nausea y vómito, prurito, otros efectos indeseables
SALA DE HOSPITALIZACIÓN	24 horas: VAS y analgesia de rescate 72 horas: Evaluación de la memoria explícita

Post-op, período postoperatorio; VAS, escala visual analógica: IV, endovenosa

7. POSTOPERATORIO INMEDIATO EN LA SALA DE REANIMACIÓN

Después de la intervención quirúrgica, todos los pacientes fueron trasladados a la Sala de recuperación anestésica o Sala de Reanimación. A su ingreso en esta Unidad, se monitorizó el ECG, la PA cruenta, el %SatO₂ por pulsioximetría, la PVC, la diuresis horaria y la temperatura. A todos los pacientes se les administró O₂ al 35 % con un flujo de 6 litros, mediante una mascarilla facial.

Además de las constantes enumeradas más arriba, en la Sala de Reanimación se recogieron los datos siguientes:

- Intensidad del dolor postoperatorio

Se valoró el dolor que presentaban los pacientes inmediatamente después del ingreso a Reanimación, mediante una escala visual analógica (VAS) graduada del 1 al 10.

- Analgesia de rescate

Según lo descrito en el apartado anterior, en el momento de cerrar el peritoneo, todos los pacientes fueron conectados a una bomba de perfusión epidural que les administraba una infusión de bupivacaina al 0,125%+fentanilo 2 µg/ml, a la velocidad de 5 ml/hr. Durante el postoperatorio si la analgesia epidural administrada en perfusión continua resultaba insuficiente, se administró analgesia de rescate utilizando 2 gramos de metamizol por vía endovenosa cada 8 horas. La administración de *analgesia de rescate* se registró durante las primeras 24 horas del postoperatorio y se utilizó como indicador de la eficacia de la analgesia epidural administrada.

- *Grado o nivel de sedación*

Fue evaluado de acuerdo a la llegada del paciente a Reanimación, utilizando la escala de Ramsay. Esta escala de seis grados establece de forma objetiva el nivel de ansiedad del paciente mediante los siguientes indicadores:

- 1- Ansioso y/o agitado
- 2- Orientado – tranquilo - cooperador
- 3- Responde sólo a órdenes
- 4- Dormido, responde a estímulos auditivos intensos
- 5- Dormido, escasa respuesta a estímulos auditivos intensos
- 6- No responde

- *Bloqueo motor*

Se valoró el bloqueo motor en el momento de ingreso en Reanimación a través de la observación del movimiento de las extremidades inferiores, mediante la escala de Bromage modificada (descrita anteriormente).

- *Efectos indeseables*

La presencia de efectos indeseables que aparecieron en el período de permanencia en Reanimación (desde su ingreso hasta las primeras 72 hr del posoperatorio), se registró de forma global en el momento del alta de dicha Unidad. Se dejó constancia de la aparición de aquellos *efectos indeseables*, que pudieran estar en relación con los fármacos administrados durante el estudio. Concretamente se valoró la incidencia de náusea, vómito, prurito, dolor en el lugar de inserción del catéter epidural y cualquier otro problema no esperado que presentase el paciente. Las náuseas y vómitos fueron tratados mediante la administración de metoclopramida (10mg, i.v.) y el prurito con maleato dexclorfeniramina (Polaramine^R) 5 miligramos, por vía endovenosa, anotándose las dosis utilizadas.

8. POSTOPERATORIO TARDIO

A las 24 horas del postoperatorio, el investigador principal visitó al paciente en la sala de hospitalización, evaluando: el VAS (24 horas) y los requerimientos de analgesia de rescate. Se valoró también la presencia de efectos indeseables.

Transcurridas 72 horas de la cirugía, el investigador principal visitó nuevamente al paciente en la sala de hospitalización, con el fin de evaluar la memoria explícita en relación al acto anestésico-quirúrgico. Para ello se le presentó a cada paciente un cuestionario con las siguientes preguntas:

- i)- Que es lo último que recuerda antes de dormirse?
- ii)- Que es lo primero que recuerda al despertar ?
- iii)- Recuerda algo entre estos dos períodos?
- iv)- Le parece que tuvo sueños ?
- v)- Fueron los sueños agradables o desagradables?

Los datos de la encuesta fueron anotados en la hoja de recogida de datos, asignando a cada respuesta un valor predeterminado para su posterior valoración estadística.

9. VARIABLES DEL ESTUDIO

Los tiempos o momentos de evaluación de las distintas variables desde la valoración BASAL, hasta la salida del paciente de quirófano, se muestran en el apartado 5.2 (MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA Y REGISTRO DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO).

9.1. PERÍODO BASAL

Se registraron las características demográficas (edad, peso, sexo), las constantes vitales (FC, PAM, PAS, PAD) y el ASA.

9.2. PREOPERATORIO (llegada del paciente a quirófano)

Se registraron la frecuencia cardíaca y la presión arterial incruenta (PAM, PAS y PAD).

9.3. INTRAOPERATORIO

9.3.1 Inducción Anestésica

En relación a la inducción *epidural* se valoró: La FC, PAM, PAS y PAD antes del bolo epidural y cada cinco minutos durante toda la intervención quirúrgica. Se valoró también el nivel de bloqueo sensorial y motor inmediatamente después y a los 30 minutos, de la administración de bolo epidural. Las variables utilizadas durante la inducción *endovenosa* fueron: FC, PAM, PAS, PAD) y el número BIS que se midieron antes de la inducción endovenosa, previamente y cinco minutos después de la IET. Se establecieron también los requerimientos de tiopental utilizando la pérdida del reflejo palpebral como indicador de una profundidad anestésica adecuada para llevar a cabo la IET.

9.3.2. Mantenimiento de la anestesia

En este período se recogieron los parámetros cardiovasculares (FC, PAM, PAS y PAD) y el BIS cada cinco minutos, utilizándose posteriormente el promedio de los valores obtenidos durante la primera (n=12 mediciones), segunda (n=12) y más de dos horas (n variable) de intervención quirúrgica.

El consumo o los requerimientos de isoflurano basados en las variaciones del número de BIS (Grupos 1, 2 y 3) o de la PAM (Grupos 4, 5 y 6), fueron establecidos en el tiempo que duró la intervención utilizando un espectrómetro de masas. El espectrómetro toma muestras de los gases espirados utilizando una cánula situada en la rama espiratoria del sistema de ventilación del paciente. Las muestras se toman de forma secuencial en los diferentes quirófanos conectados al espectrómetro, por lo tanto el análisis de las muestras no se realiza a intervalos fijos predeterminados, sino que depende del número de quirófanos que utilizan el espectrómetro de forma simultánea. El período de muestreo oscila entre los 12 y 120 segundos; debido a que los intervalos de medición son variables, para determinar la concentración espirada media de isoflurano, se calculó la media ponderada de todas las mediciones. Este valor (concentración media ponderada) se obtuvo mediante la suma de los productos de las concentraciones espiradas por el intervalo de tiempo en que se mantuvo dicha concentración, dividido por el tiempo total de la anestesia. Se almacenaron los datos del espectrómetro en una base de datos y para el cálculo de las concentraciones espiradas medias ponderadas se utilizó un programa de ordenador (dbase III p+).

9.3.3. Otras variables estudiadas

Se valoró el tiempo quirúrgico (minutos), definido como el período comprendido entre el momento de la incisión y el cierre de la piel. También fueron evaluadas, la administración intraoperatoria de vasopresores y la gasometría arterial.

9.4. EXTUBACIÓN DEL PACIENTE Y SALIDA DE QUIRÓFANO

Durante la extubación y salida del quirófano, se valoraron la FC, PAM y BIS, comparándose estos valores con los del período BASAL.

9.5. POSTOPERATORIO INMEDIATO

En el postoperatorio inmediato se utilizaron como variables los parámetros hemodinámicos (FC, PAM), la intensidad del dolor (VAS), los requerimientos de analgesia de rescate, el grado de bloqueo motor (escala de Bromage), el nivel de conciencia (Ramsay), los efectos indeseables y el tiempo que el paciente permaneció ingresado en la sala de reanimación.

9.6. POSTOPERATORIO TARDÍO

A las 24 hr se registraron los valores de VAS, el consumo de analgesia de rescate (metamizol i.v) y la presencia de efectos indeseables así como su tratamiento (nausea y vómito, sedación, otros). Durante la visita realizada a las 72 horas del postoperatorio, se evaluó la memoria explícita, mediante el cuestionario descrito en el apartado 6 de Material y Método.

10. VALORACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS

El análisis estadístico de los resultados fue realizado utilizando el programa SPSS/PC , versión 9.0. Los resultados se expresan como media $\pm$ error estándar de la media (EEM).

La evaluación y comparación de los resultados se ha llevado a cabo considerando las variaciones inter e intraindividuales, en los seis grupos de estudio (n=10 por grupo). Los factores que se han tenido en cuenta para la evaluación estadística de los resultados son: el tratamiento epidural administrado, el tipo de evaluación de la profundidad de la anestesia (BIS o

PAM) y la evolución en el tiempo de las distintas variables (tiempo o momento de evaluación).

Con el fin de establecer diferencias entre los grupos de estudio (n=10 pacientes/grupo) respecto a las distintas variables, se ha utilizado un ANOVA de tres vías (tipo de evaluación, tratamiento epidural y tiempo), dos vías (tratamiento epidural y tiempo) o (tipo de evaluación y tratamiento epidural) o una vía (tratamiento epidural o tiempo) según fuese apropiado. En caso de que el ANOVA de una sola vía resultase significativo, se procedió a la comparación individual de los grupos mediante un test de comparaciones a posteriori, el de Student-Newman-Keuls. Cuando en el ANOVA de dos o tres factores la interacción entre ambos fue estadísticamente significativa, también se utilizó el test de Student-Newman-Keuls para las comparaciones posteriores más apropiadas.

Incluimos a continuación las pruebas estadísticas utilizadas para analizar las distintas variables del estudio.

Requerimientos de isoflurano en el período intraoperatorio

El objetivo principal del estudio es establecer si el tratamiento epidural modifica los requerimientos intra-operatorios del isoflurano, cuando éstos se establecen mediante cambios en el BIS (Grupos 1-3) o la PAM (Grupos 4-6). Las diferencias entre grupos respecto al consumo de isoflurano según el tratamiento epidural y la monitorización de la profundidad de la anestesia, fueron establecidas mediante una ANOVA de dos vías, seguido de un ANOVA de una sola vía y del test de Student-Newman-Keuls. En este caso, para poder explicar el efecto significativo del tratamiento epidural (ANOVA de dos vías) fue necesario reagrupar los pacientes en función del tratamiento epidural administrado (n=20/grupo); es decir valorando conjuntamente los Grupos 1+4, (salino epidural) los Grupos 2+5 (bupivacaina 0.0625% + 2µg/ml fentanilo) y los Grupos 3+6 (bupivacaina 0.125% + 2µg/ml fentanilo) y comparar las diferencias

entre tratamientos respecto al consumo de isoflurano mediante un ANOVA de una sola vía, seguido del test de Student-Newman-Keuls.

La correlación para el consumo de isoflurano (%), en relación al tipo de evaluación de la profundidad anestésica (nº de BIS o PAM), se estableció utilizando el test de la P-Pearson.

Parámetros cardiovasculares y nº de BIS

Otro objetivo del estudio fue establecer diferencias entre grupos respecto a los parámetros hemodinámicos (FC, PAS, PAD, PAM) y el nº de BIS en las distintas fases o períodos de la anestesia quirúrgica. Ambos fueron analizados de forma independiente, en tres momentos puntuales del período intraoperatorio: i) durante la inducción anestésica (PRE-OP, PRE-IET y POST-IET); ii) en el período de mantenimiento de la anestesia (1H, 2H, >2H); iii) en el período de la extubación (POST-EXT, SALIDA). Los parámetros hemodinámicos fueron comparados, cuando fue adecuado, con los valores BASALES obtenidos en la Sala de Hospitalización.

Para la evaluación de las variables hemodinámicas (FC, PAS, PAD, PAM) y el nº de BIS, se utilizó un análisis de varianza para medidas repetidas (MANOVA) de factores (tipo de evaluación, tratamiento epidural y tiempo), seguido de una ANOVA de una sola vía, según fuera adecuado.

El nivel de correlación entre los valores del número del nº de BIS y la PAM durante el período intraoperatorio, en toda la población del estudio, fue evaluado mediante el test de la P- Pearson.

Las pruebas estadísticas utilizadas para establecer diferencias respecto a las demás variables del estudio fueron:

Características demográficas de la población

La comparación de las variables demográficas de edad y peso entre los grupos (n=10 por grupo) fue realizada mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una sola vía, seguido del test de Student-Newman-Keuls. La

comparación entre grupos de los datos de sexo y ASA, se realizó utilizando el test de Chi-cuadrado.

Requerimientos de tiopental

Para los requerimientos de tiopental durante la IET, la comparación entre grupos de estudio (n=10 cada grupo) se realizó mediante un ANOVA de dos vías, cuyos factores fueron el tipo de evaluación y tratamiento epidural recibido.

Gasometría arterial y requerimientos de efedrina

La utilización intraoperatoria de efedrina y las variaciones de los gases en sangre arterial, fueron analizados mediante un ANOVA de dos vías, (teniendo en cuenta el tipo de evaluación y el tratamiento epidural), seguido del test de Student-Newman-Keuls según fuese adecuado.

Análisis de las variables estudiadas en el período postoperatorio

En este período, las distintas variables estudiadas se analizaron agrupando a los pacientes (n=20/grupo), según el tratamiento epidural recibido. En el postoperatorio inmediato (Reanimación) las diferencias entre grupos respecto a los parámetros cardiovasculares (FC, PAM, PAS y PAD), los valores del VAS, escalas de Ramsay y Bromage y la duración (minutos) del ingreso en Reanimación, fueron evaluadas cada una de ellas utilizando un ANOVA de una sola vía, seguido del test de Student-Newman-Keuls. Las diferencias entre grupos respecto al nº de pacientes que recibieron analgesia de rescate, la incidencia de efectos indeseables y el número de pacientes que requirió tratamiento (metoclopramida, dexclorfeniramina), fueron analizados mediante el test de Chi-cuadrado.

A las 72 horas del período postoperatorio se compararon los resultados obtenidos a partir del cuestionario para evaluar la memoria explícita, utilizando el test de Chi-cuadrado.

En todos los casos se consideró como significativo un valor de $P < 0.05$.

A continuación incluimos como anexos: 1.-Hoja de información al paciente y Consentimiento informado; 2.- Hoja de recogida de datos del estudio y 3.- Registro intraoperatorio de anestesia.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

En este documento pueden haber palabras que Ud. no entienda. Por favor, pida a su médico que le explique cualquier palabra o información que Ud. no comprenda.

Título del estudio

Efecto de la analgesia epidural sobre los requerimientos de isoflurano y la profundidad anestésica durante la cirugía abdominal.

Introducción

Ud. debe ser sometido a una cirugía abdominal. Se trata de una intervención de cirugía mayor, consistente en abrir la pared abdominal para luego extraer la porción afectada.

El trabajo del anestesiólogo consiste en proporcionarle anestesia y además mantener el correcto funcionamiento de su organismo (pulmones, corazón, etc.) durante la operación. Usted recibirá anestesia general con respiración artificial.

En todo momento de la cirugía se le controlará el corazón, pulmones y además en este hospital contamos con un aparato muy moderno que permite monitorizar el comportamiento del cerebro durante la anestesia; todo ello hace posible darle una anestesia más adecuada y tener un despertar más rápido.

A continuación le pondremos un catéter epidural (en la espalda), que servirá de complemento a la anestesia general y también en el postoperatorio, porque a través del mismo le administraremos los calmantes de forma continuada.

Objetivos y metodología

Se trata de un estudio diseñado para evaluar el efecto de la analgesia epidural sobre el consumo de gas anestésico (isoflurano) y la analgesia residual.

Durante la realización del estudio, los procedimientos y medicaciones que usted reciba serán las que habitualmente se utilizan en nuestro hospital para este tipo de cirugía, efectuándose además:

Asignación aleatoria a uno de los siguientes tratamientos epidural:

Grupo 1: S. Salino, monitorizado por el BIS

Grupo 2: Bupivacaína al 0,0625% + fentanilo 2 µg, monitorizado por el BIS

Grupo 3: Bupivacaína al 0,125% + fentanilo 2 µg monitorizado por el BIS

Grupo 4: S. Salino, monitorizado por la PAM

Grupo 5: Bupivacaína al 0,0625% + fentanilo 2 µg, monitorizado por la PAM

Grupo 6: Bupivacaína al 0,125% + fentanilo 2 µg, monitorizado por la PAM

Beneficios y efectos secundarios

Como beneficios esperamos una administración más eficaz de los fármacos, que le permitirá a Ud. estar bien dormido durante la operación y despertarse más rápido al finalizar la misma.

Por otra parte, se han descrito algunos efectos secundarios, como: náuseas, vómitos, prurito, siendo siempre reversibles.

Confidencialidad de los registros

Los autores del estudio podrán utilizar los datos obtenidos para publicaciones en prensa científica o divulgativa, manteniendo la confidencialidad de la procedencia de esta información.

Compensación en caso de lesión

Si a consecuencia de su participación en el estudio sufriera Ud. cualquier tipo de lesión atribuible al mismo, estará Ud. cubierto por una póliza de seguro de responsabilidad civil a cargo del presupuesto destinado para el mencionado protocolo.

A quién contactar en caso de duda:

Contactar con el *Dr. Luis Casati*, investigador responsable del estudio o con las *Dras. Fernández y Puig*; en su ausencia, cualquier miembro del Servicio de Anestesiología podrá responder a sus preguntas respecto a las características del estudio.

Se le informará acerca de cualquier nuevo hallazgo significativo que pueda afectar su decisión de permanecer en el estudio.

En cualquier caso su participación es voluntaria y puede suspenderla en cualquier momento, sabiendo que estará permanentemente protegido tanto en la asistencia médica como en los tratamientos complementarios que fueran necesarios.

Consentimiento por Escrito

Nº de Protocolo

Título del estudio: Efecto de la analgesia epidural sobre los requerimientos de isoflurano y la profundidad anestésica durante la cirugía abdominal.

Yo.....he leído la información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con el Dr.....

Comprendo que los autores del estudio podrán revisar mis registros médicos durante el estudio y que mantendrán la confidencialidad de esta información.

Comprendo que mi participación es absolutamente voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

- 1- Cuando quiera
- 2- Sin tener que dar explicaciones
- 3- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

.....
Firma del paciente: Fecha:

.....
Firma del médico: Fecha:

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

CASO N°:

NOMBRE:

APELLIDOS:

PESO:

TALLA:

PA:

FC:

NÚMERO HISTORIA:

EDAD :

SEXO:

ASA:

MEDICACIÓN ACTUAL:

PERIOPERATORIO

TIEMPO	HORA	FC	PA	SAT O ₂	NIVEL SENSORIAL	BROMAGE	RAMSAY	VAS
T° 0 (llegada a quirófano)								
T° 30								
Llegada Reanimación								
Salida Reanimación								

MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

Adjuntar hoja registro de anestesia del paciente

Duración de la intervención:

% de Isoflurano empleado: ver registro espirometría (disquete)

VASOPRESORES:

OTROS FÁRMACOS:

SALA DE REANIMACIÓN

-Hora de llegada

-Control neurológico :

escala de Ramsay (sedación):

-Bloqueo motor:

escala de Bromage(bloqueo motor):

-Grado de dolor-VAS:

-PA :

FC:

SAT O₂:

-Fármacos de rescate :

Sí - No

-Especificar fármaco y dosis:

-Hora de alta de la sala de reanimación:

CONTROL POSTOPERATORIO A LAS 24 HR DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN

VAS	
Bromage	
FC	
PAS	
PAD	
Fármacos de rescate	

EFFECTOS INDESEABLES A LAS 24 HR DE LA INTERVENCIÓN

	SI	NO	TRATAMIENTO	HORA
Nauseas				
Vómitos				
Sedación				
Depresión respiratoria				
Prurito				

CONTROL DE LA MEMORIA A LAS 72 HR DE LA INTERVENCIÓN

i)- Que es lo último que recuerda antes de dormirse?

ii)- Que es lo primero que recuerda al despertar ?

iii)- Recuerda algo entre estos dos períodos?

SI / NO

iv)- Le parece que tuvo sueños ?

SI / NO

v)- Fueron los sueños agradables o desagradables?

SI / NO



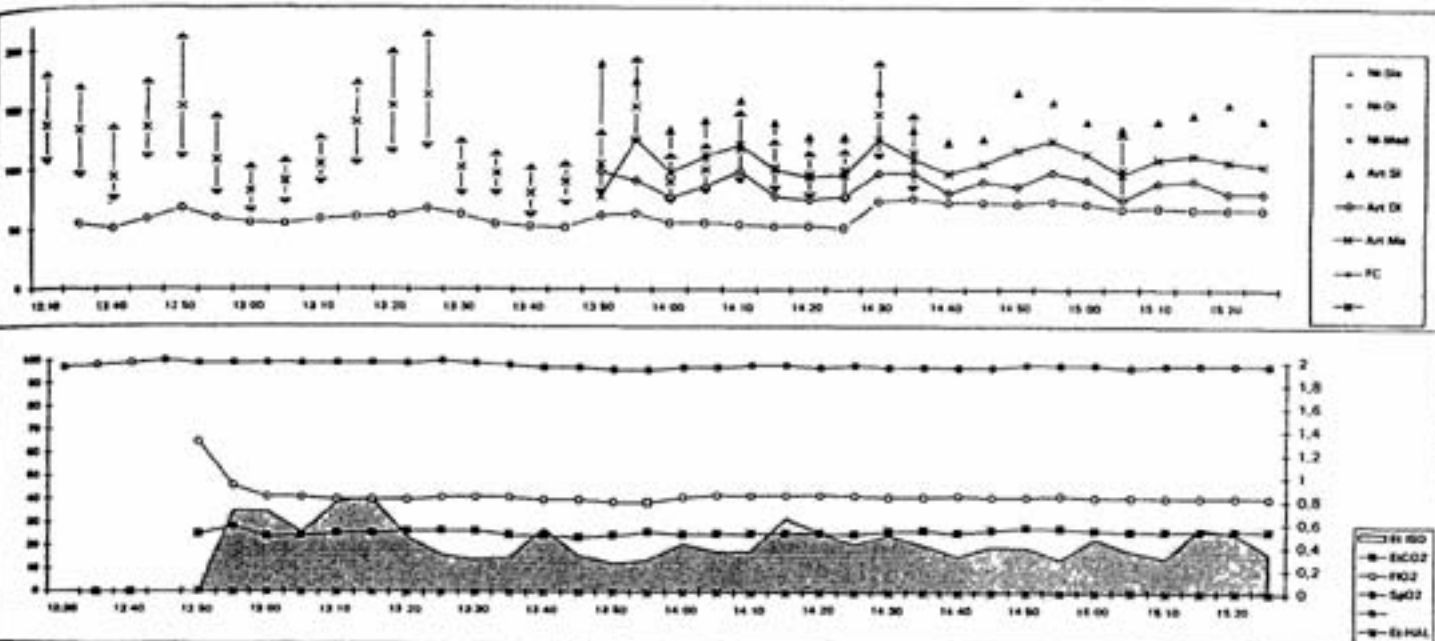
Nom: NHC
 Depart. Servei d'Anestesiologia
 ASA Quiròfan 004
 Data 07 dic 00
 Intervenció
 Anestesiista
 Cirurgia
 Resident

Edat anys
 Altura cms
 Pes 60 kgs
 Habitació
 Categoria
 Especialitat
 Tècnica Anestèsica
 Monitorització
 Intubació
 Destinació

ANESTESIA REGIONAL - SPINAL

Posició del pacient Sentado
 Aigua 25 Whl
 Localització L3 L4 ML
 Intersom 1
 Multiple No
 Hora Inducció
 Agente Raquera Mepivacaina
 Cantitat 70mg

Comentarios



MEDICAMENTOS

07 dic 00	14:00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
-----------	-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

PERFUSION
