

V. RESULTADOS

En el presente proyecto, hemos estudiado 60 pacientes programados para ser intervenidos de resección de cáncer de colon, bajo anestesia combinada (epidural/general, ACEG) distribuidos de forma aleatoria en seis grupos de estudio. Para el análisis de los resultados hemos dividido el estudio en tres momentos puntuales, como son: el preoperatorio, que comprende desde la visita preoperatoria de anestesia realizada la noche previa a la cirugía, hasta la llegada del paciente al quirófano. El período intraoperatorio, que corresponde al tiempo que transcurre desde la inducción anestésica hasta el cierre de la piel, la extubación y salida del paciente del quirófano. Por último el período postoperatorio, dividido en postoperatorio inmediato en la Sala de Reanimación postanestésica y el postoperatorio tardío, hasta 72 horas después de la intervención (Figura 9).

1. PREOPERATORIO

Las características demográficas (edad, peso, sexo) y el estado físico (ASA) de la población estudiada fueron recogidas en la sala de hospitalización, una vez que el paciente aceptó participar en el estudio y en la Tabla 11 se muestran los resultados obtenidos. Cada grupo de estudio estaba formado por 10 pacientes, cuya edad osciló entre los 20 y 90 años, con una media de $66 \pm 1,1$ y un peso comprendido entre 65 y 72 kg, con un promedio de $68,6 \text{ kg} \pm 1,1$. Los datos demográficos de edad y peso en los seis grupos de estudio, fueron comparados mediante un análisis de varianza, que no detectó diferencias estadísticamente significativas.

La distribución de los pacientes según el sexo muestra un predominio de hombres (39), respecto a las mujeres (21). Todos los pacientes incluidos en el estudio se encontraban en los grados II y III de la escala de valoración de estado físico según la *American Society of Anesthesiologists* (ASA). Así 32 pacientes fueron clasificados como ASA II y 28 como ASA III. Los datos cualitativos de los distintos grupos de pacientes fueron comparados entre sí mediante el test del Chi-cuadrado, que no mostró diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 11.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ESTADO FÍSICO

GRUPOS DE ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD (AÑOS) (RANGO)	PESO (KG)	ASA II / III	SEXO H/M
GRUPO 1	10	66,3 ± 4,9 (40-90)	70,9 ± 3,9	5/5	7/3
GRUPO 2	10	68,1 ± 5,4 (30-90)	66,4 ± 3,6	4/6	6/4
GRUPO 3	10	63,7 ± 6,6 (20-85)	65,0 ± 1,4	7/3	9/1
GRUPO 4	10	64,5 ± 4,5 (47-85)	69,6 ± 5,7	5/5	7/3
GRUPO 5	10	63,2 ± 4,8 (37-85)	72,2 ± 3,2	6/4	6/4
GRUPO 6	10	69,8 ± 3,7 (43-86)	67,9 ± 1,5	4/6	4/6

Los resultados muestran la media ± EEM. Ninguno de los parámetros mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (ANOVA y test de Chi-cuadrado). H, hombres y M, mujeres.

Los valores basales de los parámetros cardiovasculares (Tabla 12) obtenidos la noche antes de la intervención, no mostraron diferencias significativas entre los grupos de estudio (ANOVA de una vía). La temperatura axilar y la frecuencia respiratoria en condiciones basales, estuvieron dentro los límites de la normalidad en todos los pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 12.- PARÁMETROS CARDIOVASCULARES EN LA SALA DE HOSPITALIZACIÓN (VALORES BASALES)

GRUPOS DE ESTUDIO	FC (l.p.m.)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)
GRUPO 1	73 ± 3	116,0 ± 4,0	64,0 ± 5,1	81,2 ± 3,2
GRUPO 2	73 ± 3	131,6 ± 7,0	68,3 ± 4,7	88,8 ± 5,3
GRUPO 3	75 ± 3	122,0 ± 5,0	62,0 ± 3,7	81,4 ± 4,4
GRUPO 4	71 ± 2	125,0 ± 2,9	70,0 ± 10	88,5 ± 8,5
GRUPO 5	76 ± 2	125,0 ± 2,9	72,5 ± 4,7	90,0 ± 3,1
GRUPO 6	76 ± 2	130,7 ± 5,4	68,6 ± 2,6	89,2 ± 3,3

Valores medios ± EEM. N = 10 en cada grupo. Ninguno de los parámetros evaluados mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (ANOVA). FC = frecuencia cardíaca; PAS= presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; PAM = presión arterial media. l.p.m.= latidos por minuto.

2. INTRAOPERATORIO

2.1. LLEGADA DEL PACIENTE A QUIRÓFANO

Los valores obtenidos en este momento, fueron denominados preoperatorios (PRE-OP), no encontrándose diferencias significativas (ANOVA de una sola vía) entre grupos respecto a ninguna de las variables analizadas (FC, PAM, PAS, PAD y %Sat O₂).

Se compararon a continuación los parámetros cardiovasculares obtenidos a la llegada del paciente al quirófano (PRE-OP) con los de la sala de hospitalización la noche antes de la intervención (BASAL) utilizando un ANOVA para medidas repetidas. Los resultados muestran que los valores PRE-OP de la PAM, PAS y PAD fueron significativamente mayores (aproximadamente un

30% más) a los del período BASAL ($p<0,05$); sin embargo la FC no experimentó cambios estadísticamente significativos. El aumento de la presión arterial a la llegada de los pacientes al quirófano, aún a pesar de la premedicación anestésica con diazepam, probablemente refleja la ansiedad que induce la intervención, y la repercusión sobre los parámetros cardiovasculares (Tablas 14 -17).

2.2. INDUCCIÓN ANESTÉSICA

2.2.1. Epidural

Durante la inserción del catéter epidural, cuatro de los pacientes (pertenecientes a los Grupos 1, 5 y 6) sufrieron una punción accidental de la duramadre. En estos casos, se retiró la aguja y se insertó el catéter epidural un espacio por debajo del sitio inicial de punción. Estos pacientes se mantuvieron en el protocolo de estudio, pero fueron estrechamente controlados en el período postoperatorio, y ninguno de ellos presentó cefalea post-punción dural.

Una vez insertado el catéter epidural, se administró un bolo de 8 ml del tratamiento epidural correspondiente al grupo de estudio (Tabla 7). Se colocó al paciente en posición de decúbito supino y transcurridos 30 minutos, fue valorado el nivel sensitivo y motor alcanzado tras el bloqueo epidural.

Los resultados muestran que ninguno de los pacientes presentó bloqueo motor apreciable en las extremidades inferiores (nivel 0 de la escala de Bromage modificado). El bloqueo sensorial al frío y al pinchazo (ver Método), solo se observó de forma irregular en los Grupos, 3 (cuatro pacientes) y 6 (tres pacientes) donde alcanzó niveles metaméricos de T₅₋₆. En los demás pacientes no fue posible discriminar el nivel sensorial. La falta de un bloqueo motor en las extremidades inferiores, así como la escasa repercusión sensorial podrían explicarse en base al lugar de inyección del anestésico local (T₉) así como a las bajas concentraciones utilizadas del mismo.

2.2.2. Endovenosa

Presentaremos los resultados obtenidos durante la inducción endovenosa en sus tres aspectos principales: a) los requerimientos de tiopental,

b) la evolución de los parámetros cardiovasculares y del número de BIS y c) los posibles efectos indeseables relacionados con los fármacos y/o con la intubación endotraqueal.

a) Requerimientos de tiopental

El tiopental fue administrado a cada paciente de acuerdo a la dosis necesaria para abolir el reflejo palpebral (Tabla 13). Posteriormente se calculó la dosis en mg/kg de peso para cada paciente y grupo. Los resultados muestran que la dosis promedio administrada fue de 4.9 mg/kg, coincidiendo con la utilizada en la práctica clínica para la inducción anestésica.

TABLA 13.- REQUERIMIENTOS DE TIOPENTAL DURANTE LA INDUCCIÓN ENDOVENOSA

GRUPOS DE ESTUDIO	mg/kg	mg/paciente
GRUPO 1	5,1 ± 0,5	365,0 ± 10
GRUPO 2	4,9 ± 0,3	335,0 ± 22,1
GRUPO 3	4,7 ± 0,2	309,5 ± 12,7
GRUPO 4	5,1 ± 0,4	355,0 ± 27,2
GRUPO 5	4,8 ± 0,2	350,0 ± 12,3
GRUPO 6	4,8 ± 0,2	327,5 ± 17,2

Media ± EEM. N = 10 pacientes en cada grupo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (ANOVA de dos vías).

La comparación estadística de los resultados utilizando un ANOVA dos vías, muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, de acuerdo al tratamiento epidural (suero salino,

bupivacaina al 0,0625%+fentanilo 2µg/ml y bupivacaina al 0,125% + fentanilo 2µg/ml), ni al tipo de monitorización (BIS-PAM); tampoco se observó interacción entre los factores estudiados. Estos resultados se muestran en la Figura 10.

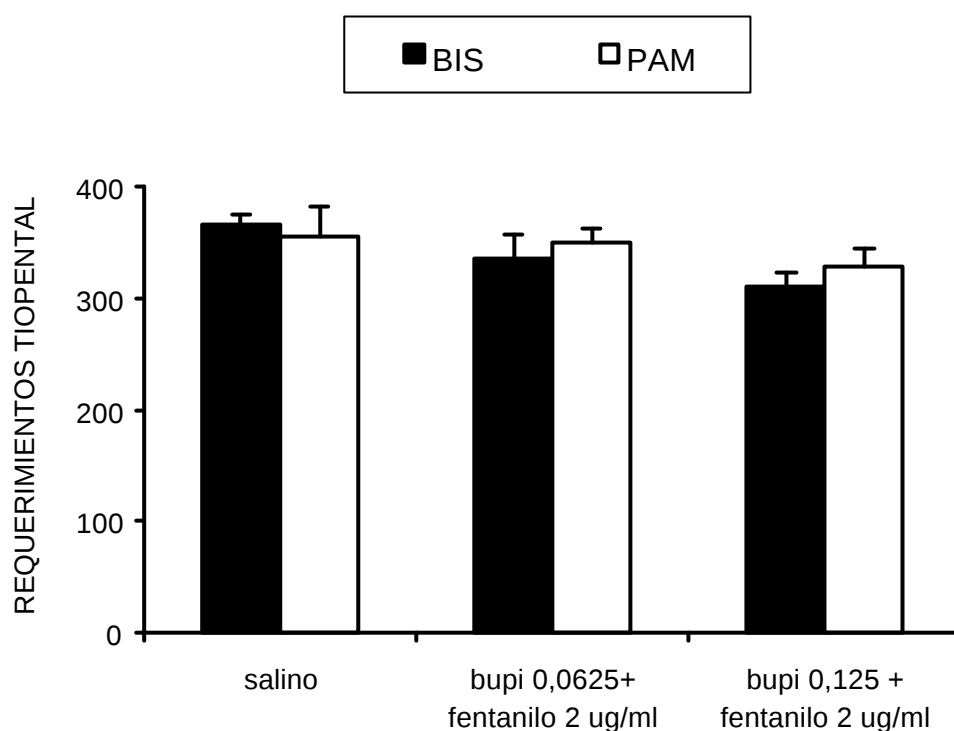


FIGURA 10. Requerimientos de tiopental en los grupos de estudio. Las barras muestran los valores medios de los requerimientos de tiopental en miligramos. Salino, Grupos 1 y 4, Bupi, bupivacaina 0,0625%+fentanilo 2µg/ml (Grupos 2 y 5); bupivacaina 0,125%+fentanilo 2µg/ml, Grupos 3 y 6. No existieron diferencias significativas entre los seis grupos de estudio (ANOVA de dos vías).

b) Evolución de los parámetros cardiovasculares y el nº de BIS

Durante la intubación se registraron los parámetros cardiovasculares y el BIS. A continuación se describe la evolución de estos parámetros en relación a la administración de los fármacos utilizados durante la inducción y el estímulo nociceptivo producido por la IET.

En las tablas 14-17 mostramos los valores de la FC, PAS, PAD y PAM respectivamente, que fueron registrados con el fin de evaluar posibles cambios inducidos por la IET. Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó en todos los casos un MANOVA de tres vías teniendo en cuenta los siguientes factores, así como su posible interacción: el tratamiento epidural recibido (suero salino, bupivacaina al 0,0625%+fentanilo 2µg/ml y bupivacaina al 0,125%+fentanilo 2µg/ml), el tipo de evaluación (BIS o PAM) y el tiempo o momento de evaluación (BASAL, PRE-OP, PRE-IET y POST-IET). Cuando el MANOVA detectó diferencias significativas, se aplicó el ANOVA de una sola vía para discriminar donde radicaba dicha diferencia, seguido del test de Student-Newman-Keuls.

Al analizar la FC (Tabla 14) observamos diferencias estadísticamente significativas en relación al tiempo de evaluación ($p<0,0001$), pero no al tratamiento epidural recibido, ni al tipo de evaluación mediante BIS o PAM; tampoco se constató la presencia de interacción entre los factores analizados. Por otra parte el ANOVA de una sola vía y el test de Student-Newman-Keuls mostraron en los Grupos 4 y 5, que la FC aumentó de forma estadísticamente significativa ($p<0,05$) tras la intubación endotraqueal (PRE-IET versus POST-IET).

Simultáneamente a la FC, se registraron los valores de la PAS, cuyos resultados se muestran en la Tabla 14. El análisis estadístico mediante un MANOVA de tres vías, demostró la presencia de un efecto significativo del tiempo de evaluación ($p<0,0001$), pero no del tratamiento epidural (Grupos 1-6), ni del tipo de evaluación mediante BIS o PAM; tampoco se observó interacción entre los factores analizados.

Tras la administración de los fármacos utilizados durante la inducción anestésica (PRE-IET), la PAS descendió de forma significativa ($p<0,05$) en todos los grupos excepto en el 1, alcanzando los valores registrados en el momento BASAL; en este Grupo (1), no se observaron cambios significativos respecto a los valores del PRE-OP. Después de la intubación (POST-IET), las cifras de la PAS experimentaron un aumento estadísticamente significativo con

respecto a los valores de la PRE-IET ($p<0,05$), siendo la excepción el Grupo 1, en el cual si bien la PAS aumentó con respecto al PRE-IET, no alcanzó un nivel de significación estadística.

TABLA 14.- VALORES DE LA FRECUENCIA CARDÍACA (l.p.m.) DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA ENDOVENOSA

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	PRE-OP	PRE-IET	POST-IET
Grupo 1	73 ± 3 ^a	76 ± 3 ^a	73 ± 2 ^a	82 ± 3 ^a
Grupo 2	73 ± 3 ^a	71 ± 3 ^a	70 ± 3 ^a	81 ± 6 ^a
Grupo 3	75 ± 3 ^a	80 ± 5 ^a	72 ± 4 ^a	77 ± 4 ^a
Grupo 4	71 ± 2 ^{a,b}	73 ± 6 ^{a,b}	68 ± 4 ^a	85 ± 4 ^b
Grupo 5	76 ± 2 ^a	78 ± 6 ^a	70 ± 5 ^a	90 ± 6 ^b
Grupo 6	76 ± 2 ^a	77 ± 3 ^a	73 ± 2 ^a	82 ± 3 ^a

Valores medios ± EEM expresados en latidos por minuto, l.p.m. Existen diferencias significativas en el tiempo de evaluación ($p<0,0001$, MANOVA de tres vías). Para un mismo grupo, las letras distintas, indican diferencias significativas ($p<0,05$, ANOVA y test de Student-Newman-Keuls) entre los tiempos de evaluación. BASAL, noche antes de la intervención; PRE-OP, llegada a quirófano, PRE-IET, antes y POST-IET después, de la intubación endotraqueal.

En general se puede apreciar que los valores de la PAS aumentaron a la llegada del paciente a quirófano (PRE-OP). La administración de la inducción endovenosa (PRE-IET) produjo un descenso de la PAS, que después de la intubación (POST-IET) volvió a los valores registrados a la llegada a quirófano (Tabla 15).

TABLA 15.- PRESIONES ARTERIALES SISTÓLICAS (mmHg) DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA ENDOVENOSA

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	PRE-OP	PRE-IET	POST-IET
Grupo 1	116,0 ± 4,0 ^a	148,0 ± 7,0 ^b	139,5 ± 5,1 ^b	158,0 ± 7,1 ^b
Grupo 2	131,7 ± 7,0 ^a	148,0 ± 7,0 ^b	130,0 ± 3,6 ^a	146,5 ± 4,7 ^b
Grupo 3	122,0 ± 5,0 ^a	155,8 ± 9,8 ^b	129,3 ± 7,1 ^a	147,1 ± 6,7 ^b
Grupo 4	125,0 ± 5,0 ^a	152,8 ± 7,2 ^b	128,6 ± 5, ^a	147,1 ± 4,2 ^b
Grupo 5	125,0 ± 2,9 ^a	156,0 ± 4,5 ^b	130,0 ± 2,1 ^a	154,0 ± 8,4 ^b
Grupo 6	130,7 ± 5,4 ^a	153,0 ± 6,1 ^b	128,6 ± 3,1 ^a	147,7 ± 2,4 ^b

Valores medios ± EEM, expresados en mmHg. Se observa un efecto estadísticamente significativo en relación al tiempo de evaluación ($p < 0,0001$, MANOVA de tres vías). Para un mismo grupo, las letras distintas, indican diferencias significativas ($p < 0,05$), entre los tiempos de evaluación (ANOVA y test de Student - Newman - Keuls). BASAL, noche antes de la intervención; PRE-OP, llegada a quirófano, PRE-IET, antes y POST-IET después, de la intubación endotraqueal.

En la Tabla 16 mostramos el comportamiento de la PAD, a lo largo de la inducción anestésica. El MANOVA de tres vías muestra que existieron diferencias significativas, en relación al tiempo de evaluación ($p < 0,001$), al tratamiento epidural ($p < 0,042$) y al tipo de evaluación mediante BIS o PAM ($p < 0,018$), así como una interacción entre el tipo de evaluación y el tratamiento ($p < 0,002$).

TABLA 16.- PRESIONES ARTERIALES DIASTÓLICAS (mmHg) DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA ENDOVENOSA

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	PRE-OP	PRE-IET	POST-IET
Grupo 1	64,0 ± 5,1 ^a	90,5 ± 4,9 ^b	87,0 ± 3,0 ^b	98,0 ± 3,6 ^b
Grupo 2	68,3 ± 4,7 ^a	90,5 ± 2,6 ^b	72,0 ± 2,4 ^a	87,0 ± 3,3 ^b
Grupo 3	62,0 ± 3,7 ^a	80,5 ± 3,8 ^b	66,0 ± 3,0 ^{a*}	81,0 ± 3,8 ^{b*}
Grupo 4	70,0 ± 10 ^{a, b}	90,7 ± 6,7 ^b	71,4 ± 1,4 ^a	93,6 ± 1,7 ^b
Grupo 5	72,5 ± 4,7 ^a	94,5 ± 4,2 ^b	72,0 ± 3,8 ^a	94,0 ± 3,7 ^b
Grupo 6	68,6 ± 2,6 ^a	94,0 ± 2,2 ^b	79,0 ± 3,3 ^c	92,9 ± 1,3 ^b

Valores medios ± EEM expresados en mmHg. Se observan diferencias significativas en relación al tiempo de evaluación ($p < 0,001$), al tratamiento epidural ($p < 0,042$) y al tipo de evaluación ($p < 0,018$) y una interacción entre el tipo de evaluación y el tratamiento ($p < 0,002$, MANOVA tres vías). Para un mismo grupo, las letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), entre los tiempos de evaluación. El * indica un valor de $p < 0,05$ con respecto al grupo salino correspondiente (ANOVA y test de Student-Newman-Keuls). BASAL, noche antes de la intervención; PRE-OP, llegada a quirófano, PRE-IET, antes y POST-IET después, de la intubación endotraqueal.

Los resultados muestran que el tratamiento epidural administrado, modifica o altera de forma significativa los valores de BIS y PAM registrados durante la inducción anestésica. En el momento de la PRE-IET, la PAD sufrió un descenso significativo en todos los grupos de estudio ($p < 0,05$) respecto al PRE-OP, a excepción del Grupo 1, donde la PAD no experimentó cambios estadísticamente significativos en relación a los valores del PRE-OP. Después de la intubación (POST-IET), la PAD se elevó de forma significativa en todos los grupos ($p < 0,05$), a excepción del Grupo 1 en el cual no se observaron

cambios. Los valores de la PAM fueron analizados de forma similar a los anteriores. El MANOVA tres vías estableció un efecto significativo del tiempo de evaluación ($p<0,0001$) y del tipo de evaluación mediante BIS o PAM ($p<0,031$), no existiendo efecto del tratamiento epidural, ni interacción entre los factores analizados (Tabla 17).

**TABLA 17.- PRESIONES ARTERIALES MEDIAS (mmHg)
DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA ENDOVENOSA**

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	PRE-OP	PRE-IET	POST-IET
Grupo 1	81,2 ± 3,2 ^a	114,0 ± 6,3 ^b	103,0 ± 6,8 ^{a, b}	114,5 ± 10,8 ^b
Grupo 2	88,8 ± 5,3 ^a	112,5 ± 4,9 ^b	91,8 ± 3,9 ^a	107,5 ± 6,1 ^b
Grupo 3	81,4 ± 4,4 ^a	112,1 ± 8 ^b	87,5 ± 6,0 ^a	104,0 ± 6,1 ^b
Grupo 4	88,5 ± 8,5 ^a	112,5 ± 6,9 ^b	90,0 ± 3,8 ^a	114,0 ± 4,9 ^b
Grupo 5	90,0 ± 3,1 ^a	115,5 ± 4,2 ^b	106,6 ± 4,9 ^a	127,2 ± 7,7 ^b
Grupo 6	89,2 ± 3,3 ^a	114,7 ± 4,7 ^b	97,7 ± 3,9 ^a	115,0 ± 4,6 ^b

Valores medios ± EEM, expresados en mmHg. Se observan diferencias significativas (MANOVA de tres vías) con respecto al tiempo de evaluación ($p<0,0001$) y al tipo de evaluación ($p<0,031$), pero no interacción. En un mismo grupo, las letras distintas muestran diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$), entre los tiempos de evaluación (ANOVA y test de Student-Newman-Keuls). BASAL, noche antes de la intervención; PRE-OP, llegada a quirófano, PRE-IET, antes y POST-IET después, de la intubación endotraqueal.

En todos los grupos de estudio, el ANOVA de una sola vía seguido del test de Student-Newman-Keuls, estableció la presencia de un aumento significativo ($p<0,05$) de la PAM a la llegada del paciente al quirófano (PRE-OP) con respecto al BASAL. En la PRE-IET, la PAM descendió

significativamente en todos los grupos respecto a las cifras del PRE-OP. A su vez en la POST-IET, la PAM se elevó de forma significativa ($p < 0,05$) respecto al PRE-IET, alcanzando los valores registrados a la llegada del paciente al quirófano (PRE-OP). Debido a que la PAM refleja los valores de las presiones sistólica y diastólica, en el presente trabajo hemos utilizado este valor para la comparación y representación gráfica de los resultados.

Si consideramos estos resultados de forma global, es decir el comportamiento de los parámetros cardiovasculares durante la inducción anestésica en la población estudiada, observamos que a la llegada de los pacientes a quirófano y después de la intubación endotraqueal, la PAM, PAS y PAD, aumentaron con respecto a los valores basales (Tabla 18).

TABLA 18.- PORCENTAJE (%) DE INCREMENTO DE LA PAM, PAS y PAD CON RESPECTO A LOS VALORES-BASALES.

PARÁMETRO	PRE-OP	PRE- IET	POST-IET
PAM	33 %	11 %	32 %
PAS	22 %	4,8 %	20 %
PAD	33 %	9,6 %	34 %

PRE-OP, llegada a quirófano; PRE y POST-IET, antes y después de la intubación endotraqueal. PAM, PAS y PAD, presiones arteriales media, sistólica y diastólica, respectivamente.

El incremento (%) medio no fue en ningún momento superior a un 34%, demostrando que todos los pacientes mantuvieron una buena estabilidad hemodinámica, es decir que recibieron una inducción anestésica adecuada, que permitió la IET sin que apareciese hipertensión arterial.

En la Figura 11, hemos representado gráficamente los valores de las PAM, durante el período de la inducción endovenosa, en los seis grupos de estudio.

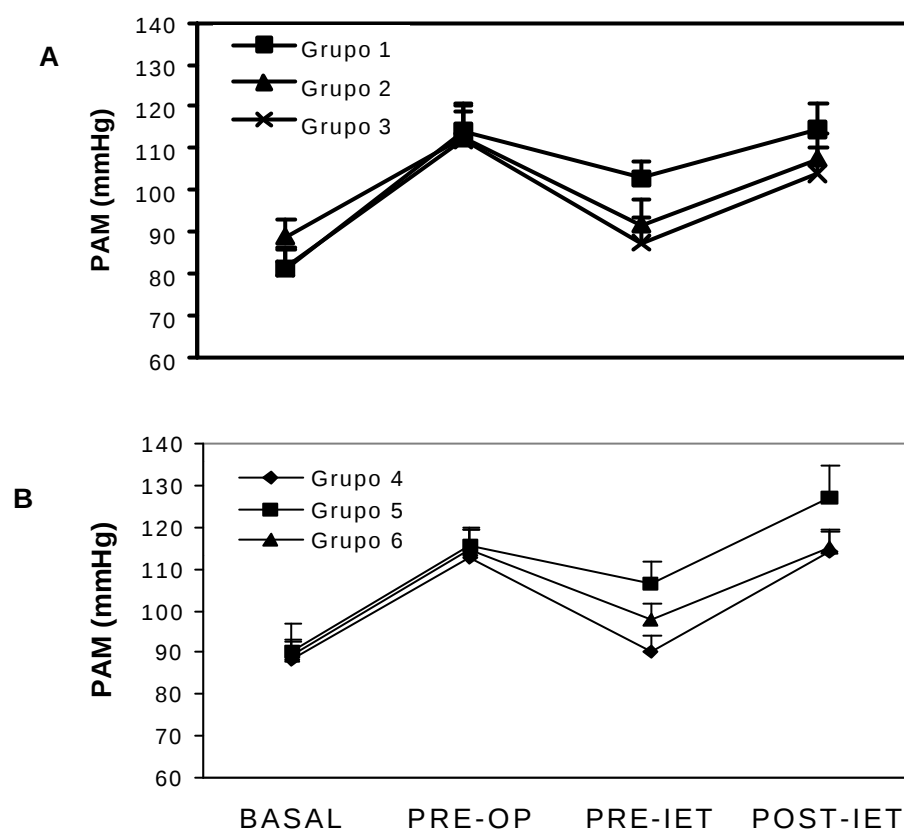


FIGURA 11. Evolución de la PAM durante la inducción anestésica. Valores expresados en mmHg. Cada punto representa el valor medio y las barras verticales el EEM. PAM= presión arterial media. N= 10 pacientes por grupo.

En la gráfica observamos que la evolución en el tiempo fue similar en todos los grupos; así, los valores basales se elevaron cuando los pacientes llegaron al quirófano (PRE-OP). La inducción anestésica hizo descender las cifras de la PAM con respecto al PRE-OP, mientras que la IET provocó un incremento de la presión arterial, que alcanzó valores similares a los del PRE-OP. Podemos observar por tanto que independientemente del tratamiento

epidural recibido, la evolución de la PAM en el tiempo fue similar en todos los grupos de estudio.

Los efectos de la inducción anestésica y de la intubación endotraqueal sobre el índice biespectral del EEG (BIS) fueron registrados en los períodos PRE-OP, PRE- IET y POST-IET (Tabla 19).

TABLA 19.- VALORES DEL NÚMERO DE BIS DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA ENDOVENOSA

GRUPOS DE ESTUDIO	PRE-OP	PRE-IET	POST-IET
Grupo 1	97,4 ± 0,2 ^a	43,2 ± 3,2 ^b	55,3 ± 3,6 ^c
Grupo 2	97,7 ± 0,15 ^a	41,5 ± 3,7 ^b	56,2 ± 3,5 ^c
Grupo 3	97,7 ± 0,2 ^a	36,2 ± 2,1 ^b	60,7 ± 2,3 ^c
Grupo 4	97,2 ± 0,4 ^a	34,7 ± 1,6 ^b	62,5 ± 3,2 ^c
Grupo 5	96,6 ± 1,0 ^a	45,8 ± 4,6 ^b	58,8 ± 2,8 ^c
Grupo 6	96,6 ± 1,3 ^a	36,0 ± 9,5 ^b	59,6 ± 5,6 ^c

Valores medios ± EEM. Se observa un efecto del tiempo de evaluación ($p < 0,0001$), pero no del tratamiento ni del tipo de evaluación; tampoco se observó interacción significativa entre los factores (MANOVA de tres vías). En un mismo grupo, las letras distintas, indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los tiempos de evaluación (ANOVA y test de Student-Newman - Keuls). BASAL, noche antes de la intervención; PRE-OP, llegada a quirófano, PRE-IET y POST-IET antes y después, de la intubación endotraqueal.

En este caso no disponemos de valores basales (la noche antes de la intervención), puesto que carecen de utilidad en la planta de hospitalización, cuando el paciente está despierto. Con los datos disponibles, se utilizó un MANOVA tres vías con el fin de evaluar posibles diferencias entre grupos, en

relación al tratamiento epidural, al tiempo de evaluación y al tipo de evaluación, así como las posibles interacciones existentes entre los factores estudiados.

Los resultados muestran que existió un efecto del tiempo de evaluación ($p < 0,0001$), por el contrario no se observaron efectos del tratamiento epidural, del tipo de monitorización, ni interacción entre los factores. Posteriormente la aplicación del ANOVA de una sola vía, seguido del test de Student-Newman-Keuls, pudo establecer que en el momento de la PRE-IET, el número de BIS experimentó en todos los grupos, un descenso significativo ($p < 0,05$) de aproximadamente un 60% respecto al PRE-OP. Este hecho refleja el efecto depresor de los fármacos utilizados en la inducción endovenosa de la anestesia, sobre estructuras cerebrales.

En la fase de POST-IET, el número de BIS, experimentó en todos los grupos un incremento significativo ($p < 0,05$) en relación con la PRE-IET, pero sin alcanzar los valores PRE-OP (paciente despierto), manteniéndose en todo momento valores de BIS inferiores a 65. Vemos por tanto que durante la inducción anestésica, los valores del BIS en los seis grupos de estudio evolucionaron de forma similar, es decir no mostraron diferencias significativas entre sí.

A modo de resumen mostramos en la Tabla 20, el nivel de significación obtenido mediante el MANOVA de tres vías. En todos los parámetros estudiados podemos observar un efecto significativo del tiempo o momento de evaluación. Por otra parte, la PAM y la PAD variaron de forma significativa según el tipo de evaluación; además la PAD mostró diferencias en relación al tratamiento epidural, así como una interacción entre el tipo de evaluación y el tratamiento.

**TABLA 20.- RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO (MANOVA)
DE LOS PARÁMETROS CARDIOVASCULARES Y EL N° DE BIS
DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA ENDOVENOSA**

FACTORES	FC (l.p.m.)	PAM (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	BIS
TIPO DE EVALUACIÓN	P < 0,389	P < 0,031	P < 0,767	P < 0,018	P < 0,877
TRATAMIENTO EPIDURAL	P < 0,769	P < 0,190	P < 0,952	P < 0,042	P < 0,670
TIEMPO DE EVALUACIÓN	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,001	P < 0,0001
EVALUACIÓN × TRATAMIENTO	P < 0,230	P < 0,133	P < 0,947	P < 0,002	P < 0,716
EVALUACIÓN × TIEMPO	P < 0,400	P < 0,782	P < 0,678	P < 0,312	P < 0,475
TRATAMIENTO × TIEMPO	P < 0,560	P < 0,987	P < 0,882	P < 0,488	P < 0,254
EVALUACIÓN × TRATAMIENTO × TIEMPO	P < 0,973	P < 0,754	P < 0,607	P < 0,575	P < 0,301

FC = frecuencia cardíaca en latidos por minuto (l.p.m.). PAM, PAS y PAD, presiones arteriales media, sistólica y diastólica, respectivamente expresados en mmHg. Un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

2.3. PERÍODO DE MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

Durante el proceso anestésico quirúrgico, se considera como período de mantenimiento, el tiempo comprendido entre la incisión quirúrgica y el final de la cirugía (cierre de la piel).

2.3.1. Concentración media espirada total de isoflurano

En la tabla 21 se muestran los valores de la concentración media espirada de isoflurano en cada grupo de estudio, es decir los valores medios obtenidos durante el transcurso de la intervención quirúrgica, desde el

momento previo a la incisión hasta el final de la cirugía, momento en que se cerró el vaporizador.

TABLA 21.- REQUERIMIENTOS DE ISOFLURANO (% CMET) EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE ESTUDIO Y DURACIÓN DE LAS INTERVENCIONES

GRUPOS DE ESTUDIO	ISOFLURANO (%)	DURACIÓN INTERVENCIÓN (minutos)
GRUPO 1	0,411 ± 0,05	163,9 ± 20,1
GRUPO 2	0,343 ± 0,019	185,9 ± 24,5
GRUPO 3	0,295 ± 0,05	130,9 ± 7,6
GRUPO 4	0,414 ± 0,08	181,2 ± 21,3
GRUPO 5	0,222 ± 0,06	181,5 ± 11,7
GRUPO 6	0,300 ± 0,04	150,0 ± 16,7

Concentración media espirada total de isoflurano (% CMET) durante la intervención (minutos). Valores medios ± EEM. N = 10 pacientes por grupo. El ANOVA de dos vías muestra un efecto significativo del tratamiento ($p < 0,042$) pero no del tipo de evaluación de la PRO-AN. Tampoco se registraron diferencias significativas entre grupos respecto a la duración de la intervención.

Cuando se analizaron los resultados del consumo de isoflurano, mediante un análisis de varianza (ANOVA de dos vías), se observó un efecto del tratamiento epidural ($p < 0,042$), pero no del tipo de evaluación de la profundidad de la anestesia (mediante BIS o PAM); tampoco se observó una interacción significativa entre los factores evaluados (Figura 12). Se aplicó seguidamente un ANOVA de una sola vía que, debido al número de pacientes

incluidos en cada grupo(n=10), no pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En la Tabla 21 se observa la duración de la intervención en cada grupo, valor que no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los mismos, en relación al tratamiento epidural ni al tipo de evaluación de la PRO-AN (ANOVA de dos vías).

Puesto que el análisis de varianza demostró que el tipo de evaluación de la PRO-AN utilizando el BIS (Grupos 1-3) o la PAM (Grupos 4-6) no incide sobre los requerimientos de isoflurano, hemos reagrupado a los pacientes del estudio en base al tratamiento epidural administrado. Se han juntado por tanto los pacientes de los Grupos 1 y 4 (que recibieron salino epidural), los Grupos 2 y 5 (bupivacaina 0,0625 % más 2µg/ml de fentanilo) y los Grupos 3 y 6 (bupivacaina 0,125 % más 2 µg/ml de fentanilo). Utilizando estos grupos de tratamiento, (n=20 pacientes por grupo) se han analizado los requerimientos de isoflurano mediante un ANOVA de una sola vía y los resultados se muestran en la Figura 12. Los resultados muestran que el consumo de isoflurano (% CMET) en el grupo salino fue $0,412 \pm 0,042$ %, en el grupo de bupivacaina 0,0625 % fue de $0,28 \pm 0,035$ % y por último en el grupo de bupivacaina 0,125 % fue de $0,29 \pm 0,033$ %. El ANOVA de una sola vía demostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos, de tal forma que la administración epidural de bupivacaina al 0,0625 % y al 0,125 % más 2 µg/ml de fentanilo, disminuyó los requerimientos de isoflurano en aproximadamente un 35% ($p < 0,030$) con respecto a la administración epidural de suero salino que sirvió de control. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos que recibieron diferentes concentraciones de bupivacaina por vía epidural.

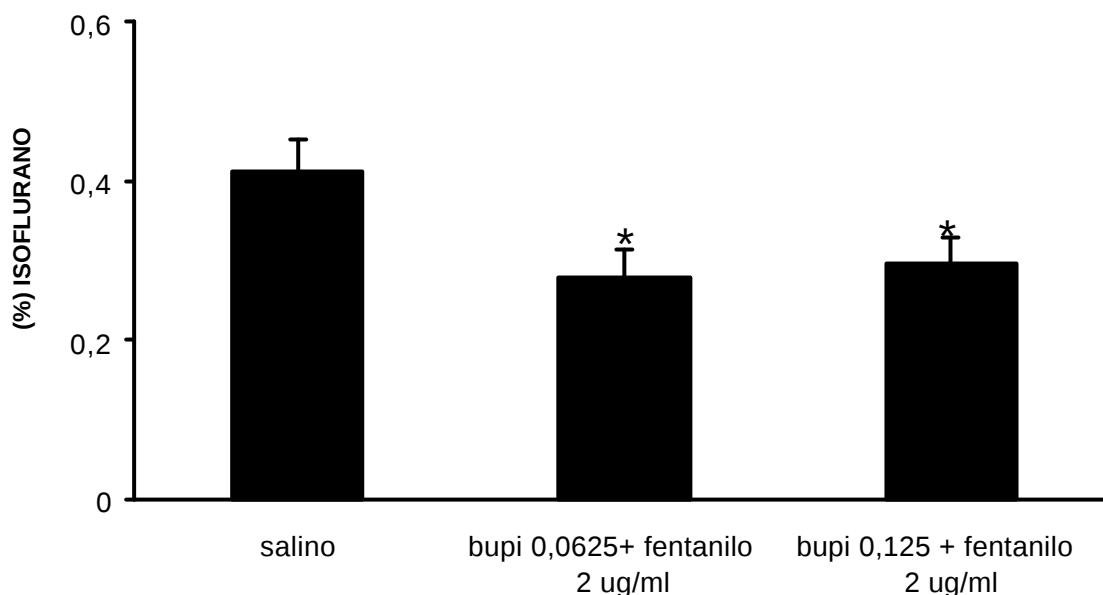


FIGURA 12.- Requerimientos de isoflurano (% cmet) cuando los pacientes fueron agrupados según el tratamiento epidural recibido. Las barras muestran los valores medios del %CMET de isoflurano y las líneas verticales el EEM (N=20 pacientes por grupo). Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al tratamiento epidural recibido. * $p < 0,03$ con respecto al grupo que recibió suero salino epidural (ANOVA de una sola vía). Bupi, bupivacaina.

2.3.2. Correlación entre el BIS y la PAM en relación a los requerimientos de isoflurano durante el mantenimiento de la anestesia

Con el fin de establecer una posible correlación entre los parámetros utilizados para evaluar los requerimientos de isoflurano (BIS y PAM) hemos utilizado los valores medios administrados (%CMET) durante la anestesia quirúrgica, es decir en el período de tiempo en que fue utilizado el isoflurano como anestésico general. Para llevar a cabo la correlación se ordenaron las concentraciones de isoflurano administradas de acuerdo a los valores del BIS y de PAM (de menor a mayor), en los tres grupos de tratamiento epidural (Figura 13). Los resultados muestran una excelente correlación entre las dos variables, con un coeficiente de correlación de $r^2 = 0,9352$ (P de Pearson).

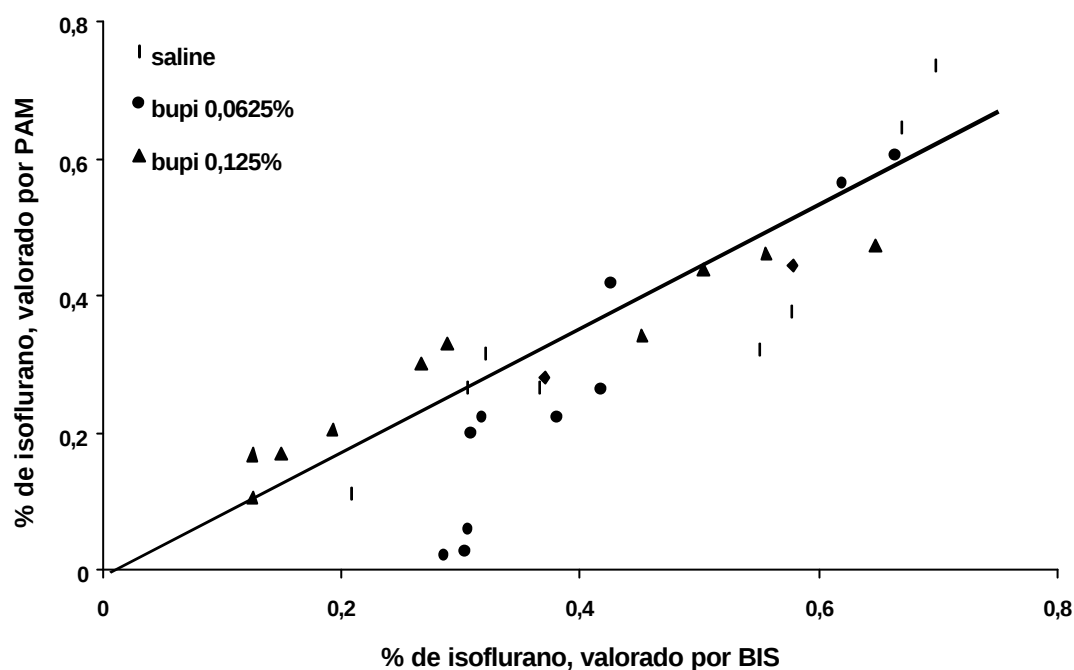


FIGURA 13. Requerimientos de isoflurano (%) en relación a la PAM y el nº de BIS concentraciones de isoflurano (%CEMT) obtenidas utilizando el BIS como variable principal (Grupos 1-3) o la PAM (Grupos 4-6) registrados en el período de mantenimiento de la anestesia. Nivel de correlación $r^2 = 0,9352$. N = 30 valores (60 pacientes).

2.3.3. Evolución de los parámetros hemodinámicos y del número de BIS durante el mantenimiento de la anestesia

Durante el mantenimiento de la anestesia, hemos valorado la evolución de las constantes cardiovasculares (FC, PAS, PAD y PAM) y el número de BIS a lo largo del tiempo, en los diferentes grupos de estudio. Para una mejor comprensión de este período, lo hemos subdividido en primera (1ª), segunda (2ª) hora y más de dos horas (>2 horas) de intervención quirúrgica (ver Método).

a) *Evolución de los parámetros hemodinámicos*

Mostramos a continuación la evolución de los parámetros cardiovasculares (FC, PAS, PAD y PAM) en el tiempo, para cada grupo de estudio.

Frecuencia cardíaca

En la Tabla 22 se incluyen los valores de la frecuencia cardíaca (FC) obtenidos durante los diferentes momentos del mantenimiento de la anestesia.

TABLA 22.- VALORACIÓN DE LA FRECUENCIA (l.p.m.) CARDÍACA DURANTE EL MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA QUIRÚRGICA

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	1ª HORA	2ª HORA	> 2HORAS
GRUPO 1	73 $\pm$ 3	76 $\pm$ 5	67 $\pm$ 3	72 $\pm$ 3
GRUPO 2	73 $\pm$ 3	72 $\pm$ 4	71 $\pm$ 3	71 $\pm$ 3
GRUPO 3	75 $\pm$ 3	78 $\pm$ 3	70 $\pm$ 3	73 $\pm$ 3
GRUPO 4	71 $\pm$ 2	77 $\pm$ 4	74 $\pm$ 4	74 $\pm$ 4
GRUPO 5	76 $\pm$ 2	76 $\pm$ 4	72 $\pm$ 4	73 $\pm$ 4
GRUPO 6	76 $\pm$ 2	72 $\pm$ 2	76 $\pm$ 5	73 $\pm$ 2

Valores medios $\pm$ EEM, expresados en latidos por minuto, l.p.m. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (MANOVA de tres vías).

Los resultados fueron analizados mediante un MANOVA de tres vías es decir: i) el modo o tipo de evaluación de los requerimientos de isoflurano mediante BIS o PAM; ii) el tratamiento epidural recibido (Grupos 1-6, Tabla 7) y iii) el tiempo o momento de evaluación durante el mantenimiento de la

anestesia (1ª hora, 2ª hora > 2 horas). Los resultados muestran que no existió un efecto significativo del modo de evaluación, del tratamiento epidural, ni del tiempo o momento de evaluación. Los resultados obtenidos se muestran gráficamente en la Figura 14.

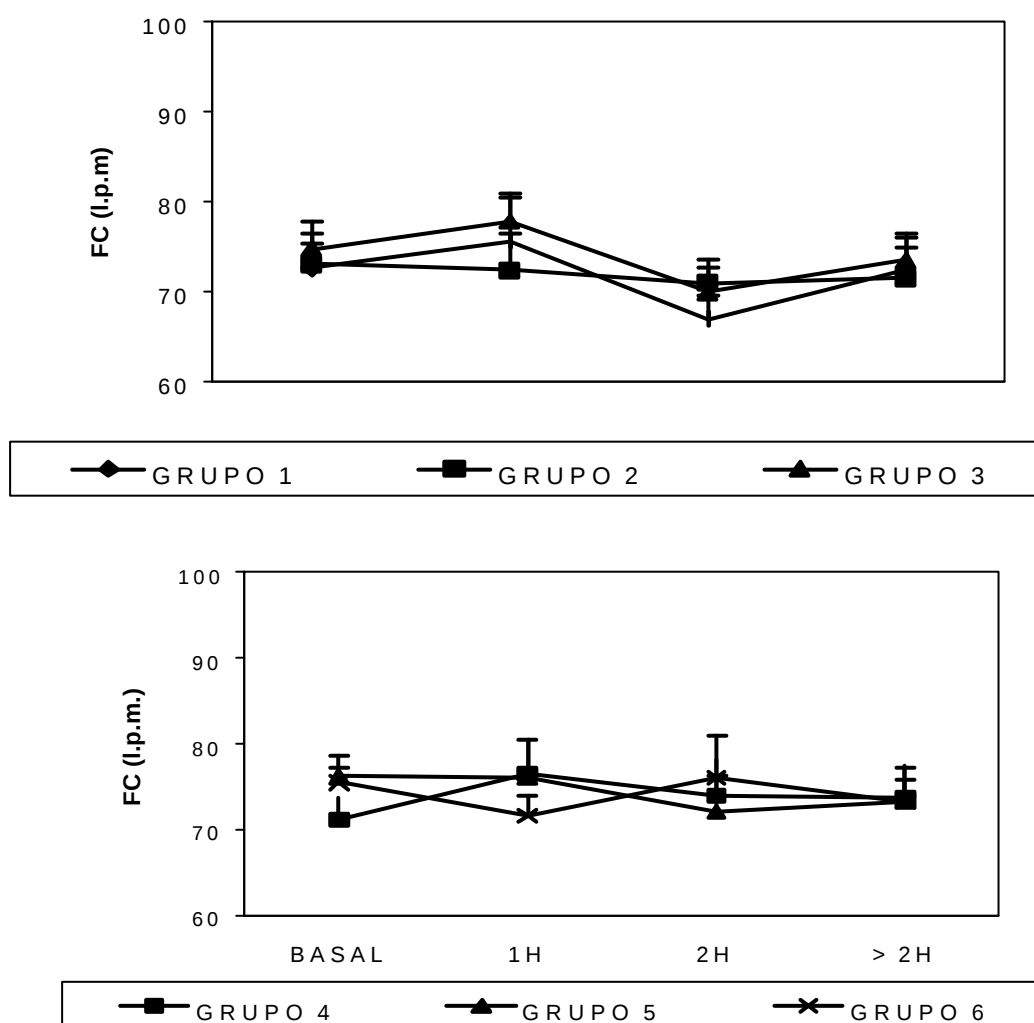


FIGURA 14. Evolución de la frecuencia cardíaca durante el mantenimiento de la anestesia quirúrgica. Cada punto representa el valor medio ($N=10$ pacientes por grupo) y las líneas verticales el EEM. Los resultados se expresan en latidos por minuto, l.p.m. FC = frecuencia cardíaca.

Se puede observar que la FC se mantuvo en niveles similares a los basales en todos los grupos, a largo del tiempo. En la Figura 14, el panel superior, muestra la evolución de la FC en los Grupos 1, 2 y 3, mientras que el inferior, los de los Grupos 4, 5, y 6.

Presión arterial

Presentamos por separado los valores de la PAS, PAD y PAM durante el mantenimiento de la anestesia. En la tabla 23, mostramos las cifras de la PAS, durante este período; se incluyen los valores en la sala de hospitalización (BASAL) con el fin de establecer posibles variaciones respecto a los valores considerados normales para cada grupo de pacientes.

Tabla 23.- VALORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) DURANTE EL MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	1ª HORA	2ª HORA	> 2 HORAS
GRUPO 1	116,0 ± 4,0	126,2 ± 2,6	127,8 ± 3,5	128,0 ± 7,8
GRUPO 2	131,6 ± 7,0	120,5 ± 7,0	118,1 ± 3,9	122,9 ± 7,4
GRUPO 3	122,0 ± 7,3	104,1 ± 2,9 *	118,1 ± 3,9	113,7 ± 2,1
GRUPO 4	125,0 ± 5,0	133,8 ± 6,7	130,8 ± 3,0	136,1 ± 5,9
GRUPO 5	125,0 ± 2,8	116,4 ± 4,2	127,0 ± 6,8	127,0 ± 9,3
GRUPO 6	130,7 ± 5,3	113,7 ± 1,9 *	117,8 ± 4,6	118,8 ± 5,4

*Valores medios ± EEM, expresados en mmHg. Se observa un efecto estadísticamente significativo del tratamiento epidural ($p < 0,003$, MANOVA). El * indica $p < 0,05$ (ANOVA y test de Student-Newman-Keuls) respecto al grupo salino correspondiente (Grupos 1 y 4).*

Los valores de la PAS fueron sometidos a un análisis de varianza (MANOVA de tres vías) y los resultados muestran que no existieron diferencias estadísticamente significativas en relación al tipo de valoración de la profundidad de la anestesia (BIS o PAM), ni al tiempo de evaluación; sin embargo se observó un efecto del tratamiento epidural ($p < 0,003$), sin haber interacción entre los tres factores estudiados. El ANOVA de una sola seguido del test de Student-Newman-Keuls pudo demostrar, que durante la primera hora del mantenimiento, en los Grupos 3 y 6 (bupivacaina 0,125 % + 2 $\mu\text{g/ml}$ de fentanilo), las cifras de la PAS fueron significativamente inferiores ($p < 0,05$), respecto a los grupos salinos correspondientes (Grupos 1 y 4, suero salino epidural).

Presión arterial diastólica (PAD)

La Tabla 24, muestra los valores de la PAD durante el mantenimiento de la anestesia en los diferentes momentos de valoración. Estos resultados fueron analizados estadísticamente mediante un MANOVA de tres vías, demostrando, un efecto significativo del tipo de valoración de la profundidad de la anestesia ($p < 0,0001$), de tal forma que los valores de la PAD en los Grupos 1, 2 y 3 (evaluados por BIS), fueron más bajos que en los Grupos 4, 5 y 6 (evaluados por PAM). Al mismo tiempo se observó un efecto del tratamiento epidural recibido ($p < 0,0001$), pero no del tiempo o momento de evaluación, sin que existiera interacción entre los factores analizados. Cuando se compararon los distintos grupos entre sí, mediante un ANOVA de una sola vía y el test de Student-Newman-Keuls, se observó un descenso significativo de la PAD en el Grupo 3 (1ª hora del mantenimiento), respecto a las cifras que presentaba el grupo salino correspondiente (Grupo 1). Durante la segunda hora del mantenimiento, los valores de la PAD en los Grupos 2 y 3 fueron significativamente inferiores ($p < 0,05$), cuando se compararon al grupo salino correspondiente (Grupo 1).

TABLA 24.- VALORACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg) DURANTE EL MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	1ª HORA	2ª HORA	> 2HORAS
GRUPO 1	64,0 ± 5,0	75,2 ± 4,1	75,2 ± 3,8	73,4 ± 4,5
GRUPO 2	68,3 ± 4,7	65,2 ± 5,5	65,4 ± 2,3 *	67,1 ± 4,3
GRUPO 3	62,0 ± 3,7	56,4 ± 2,4 *	65,4 ± 2,3 *	61,5 ± 2,5
GRUPO 4	70,0 ± 10,0	79,2 ± 4,1	82,6 ± 3,8	82,7 ± 2,3
GRUPO 5	72,5 ± 4,7	71,0 ± 4,3	71,3 ± 4,6	75,7 ± 4,7
GRUPO 6	68,5 ± 2,6	69,0 ± 2,7	68,8 ± 5,3	70,2 ± 4,3

*Valores medios ± EMM expresados en mmHg (n = 10 pacientes por grupo). Se observan efectos estadísticamente significativos del tipo de evaluación ($p < 0,0001$) y del tratamiento epidural recibido ($p < 0,0001$)(MANOVA). El * indica una $p < 0,05$ respecto al grupo salino correspondiente (Grupo 1, ANOVA y Student-Newman-Keuls).*

Presión Arterial Media (PAM)

El mismo tipo de análisis estadístico se aplicó a los valores calculados de la PAM a lo largo del tiempo (Tabla 25). Los resultados del MANOVA de tres vías muestran que la PAM varió de forma significativa de acuerdo al tipo de evaluación de la PRO-AN (PAM o BIS), siendo las cifras de la PAM más bajas en los grupos controlados por el BIS, con una $p < 0,003$; también se observó un efecto significativo del tratamiento epidural ($p < 0,0001$), sin que se observase un efecto del tiempo de evaluación, ni interacción entre los factores evaluados.

La comparación de los valores de la PAM en los distintos grupos de estudio (ANOVA de una sola vía y test de Student-Newman-Keuls) demostró que durante la primera hora los Grupos 3 y 6 experimentaron un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,05$) con respecto a los grupos salinos correspondientes (Grupos 1 y 4). En la Figura 15, se representa gráficamente la evolución de la PAM durante el período mantenimiento de la anestesia quirúrgica. Podemos observar que todos los grupos presentaron durante el mantenimiento gran estabilidad hemodinámica, con valores de PAM similares a los basales.

TABLA 25.- VALORACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIA DURANTE EL MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	1ª HORA	2ª HORA	> 2HORAS
GRUPO 1	81,2 ± 3,2	92,0 ± 3,3	92,7 ± 3,2	91,6 ± 5,6
GRUPO 2	88,8 ± 5,3	83,7 ± 5,6	87,5 ± 4,2	85,7 ± 5,0
GRUPO 3	81,4 ± 4,4	72,3 ± 2,5 *	82,9 ± 2,5	78,9 ± 1,9
GRUPO 4	88,5 ± 8,5	97,3 ± 4,3	98,5 ± 2,7	100,2 ± 2,9
GRUPO 5	90,0 ± 3,1	86,2 ± 4,1	89,8 ± 5,2	92,6 ± 6,1
GRUPO 6	89,2 ± 3,3	83,8 ± 2,4 *	85,1 ± 4,7	86,4 ± 4,4

*Valores medios ± EEM expresados en mmHg. Nº10 pacientes por grupo. Se observa un efecto del tipo de evaluación de la profundidad de la anestesia ($P < 0,003$) y del tratamiento epidural recibido ($P < 0,0001$) (MANOVA de tres factores). El * indica un valor de $p < 0,05$ respecto al grupo salino correspondiente (Grupos 1 y 4) (ANOVA de una sola vía y test de Student-Newman-Keuls).*

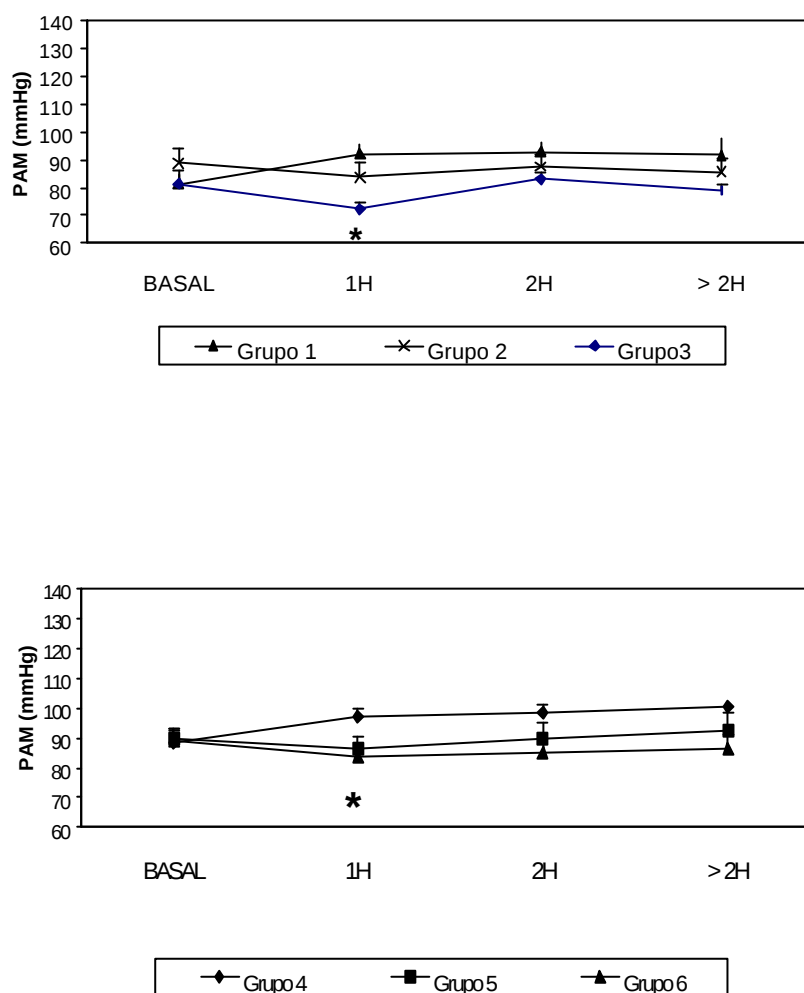


FIGURA 15. Evolución de la presión arterial media (mmHg) durante el mantenimiento de la anestesia PAM= presión arterial media. Cada punto representa el valor medio (N= 10 pacientes) y las barras verticales indican el EEM. El *, indica $p < 0,05$ respecto al grupo salino correspondiente (Grupos 1 y 4) (ANOVA de una sola vía y test de Student-Newman-Keuls).

En base a los resultados obtenidos al evaluar los parámetros cardiovasculares podemos afirmar, que independientemente de los tratamientos epidurales recibidos y del modo de evaluación de la profundidad de la anestesia, el período de mantenimiento se caracterizó por una gran estabilidad hemodinámica, puesto que todos los pacientes mantuvieron una presión arterial y una frecuencia cardíaca similares a los que presentaban en la planta de hospitalización.

b) Evolución del número de BIS durante el período de mantenimiento de la anestesia

Los valores del número de BIS durante el mantenimiento de la anestesia se muestran en la Tabla 26.

TABLA 26.- NÚMERO DE BIS DURANTE EL MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

GRUPOS DE ESTUDIO	1ª HORA	2ª HORA	> 2HORAS
GRUPO 1	50,7 ± 1,9	49,1 ± 3,3	49,8 ± 3,3
GRUPO 2	50,9 ± 2,2	52,4 ± 1,9	51,4 ± 1,7
GRUPO 3	50,7 ± 2,9	51,5 ± 1,8	51,8 ± 2,5
GRUPO 4	55,3 ± 1,1	54,8 ± 1,2	57,5 ± 1,3
GRUPO 5	57,5 ± 3,3	57,0 ± 4,4	63,6 ± 1,6
GRUPO 6	41,0 ± 0,6 *	55,7 ± 9,4	50,3 ± 6,3 #

Valores medios ± EEM. Existen diferencias significativas respecto al tipo de evaluación de la PRO-AN ($p < 0,017$) y al tratamiento epidural recibido ($p < 0,024$), además existe una interacción entre ambos factores, ($p < 0,029$, MANOVA de tres vías). El * indica un valor de $p < 0,05$ respecto al grupo salino. El # indica $p < 0,05$ en relación al Grupo 5. (ANOVA de una sola vía y test de Student-Newman-Keuls)

Para el análisis de los resultados, inicialmente se utilizó un MANOVA de tres vías que estableció un efecto significativo en relación al tipo de evaluación de la profundidad de la anestesia ($p < 0,017$) y del tratamiento epidural recibido ($p < 0,024$); se observó además una interacción significativa entre ambos factores ($p < 0,029$). Sin embargo el factor tiempo no mostró un efecto estadísticamente significativo. Se utilizó a continuación un ANOVA de una sola vía y el test de Student-Newman-Keuls y fue posible demostrar que durante la primera hora el nº BIS en el Grupo 6 fue significativamente inferior ($p < 0,05$) respecto al grupo salino correspondiente (Grupo 4). También, el valor del BIS durante el período > 2 horas en el Grupo 6, fue significativamente inferior respecto al del Grupo 5 (efecto del tratamiento). Los resultados muestran que los valores de BIS son menores en los Grupos 1-3, en los cuales la PRO-AN fue evaluada por el BIS.

En la Figura 16, hemos representado gráficamente la evolución del número de BIS durante el mantenimiento, en los distintos grupos de estudio. La gráfica muestra que los pacientes pertenecientes a los Grupos 1-3 mostraron escasa variabilidad en el BIS, mientras que aquellos de los Grupos 4-6, presentaron una mayor dispersión. Este hecho se explica en base al protocolo utilizado en nuestro estudio (ver Método, Tabla 7), ya que los requerimientos de isoflurano (que reflejan la profundidad de la anestesia) en los Grupos 1-3 se establecieron en base al BIS, mientras que en los demás grupos fueron determinados mediante variaciones en la PAM.

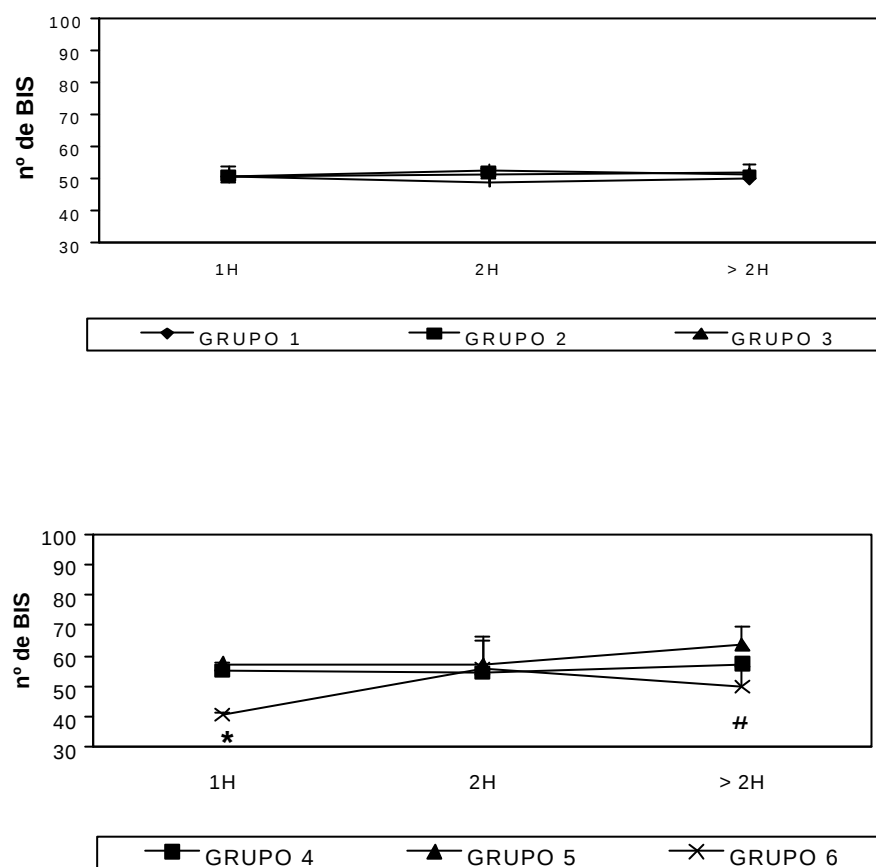


FIGURA 16. Evolución del BIS durante el mantenimiento de la anestesia de BIS = análisis biespectral del electroencefalograma. Cada punto representa el valor medio (N= 10 pacientes por grupo) y las barras verticales indican el EEM. *p <0,05, respecto al grupo salino correspondiente y # respecto al Grupo 5 (ANOVA y test de Student-Newman-Keuls).

c) Resumen del análisis estadístico de las variables BIS y PAM, durante el mantenimiento de la anestesia.

La Tabla 27 muestra los niveles de significación estadística del MANOVA de tres vías, durante el mantenimiento de la anestesia. Hemos analizado las posibles diferencias entre grupos en base al tipo de evaluación de la profundidad de la anestesia (BIS o PAM), al tratamiento epidural recibido y al tiempo o momento de evaluación. También mostramos los valores de p para la interacción entre dos y tres de las variables estudiadas.

TABLA 27.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS (VALOR DE P) UTILIZANDO UN MANOVA DE TRES FACTORES

FACTORES	FC	PAM	PAS	PAD	BIS
TIPO DE EVALUACIÓN (EV)	p<0,304	p<0,003	p<0,078	P<0,0001	p<0,017
TRATAMIENTO EPIDURAL (TR)	p<0,775	p<0,0001	p<0,003	P<0,0001	p<0,024
TIEMPO (TM)	P<0,417	P<0,363	P<0,260	p<0,372	P<0,246
EV x TR	P<0,769	P<0,624	P<0,545	P<0,918	P<0,029
EV x TM	P<0,600	P<0,841	P<0,989	P<0,884	P<0,311
TR x TM	P<0,965	P<0,453	P<0,235	P<0,548	P<0,436
EV x TM x TR	P<0,791	P<0,977	P<0,775	P<0,955	P<0,326

2.3.4. Equilibrio ácido-base y administración de vasopresores

Gasometría arterial

Transcurrida una hora de cirugía, (primera hora del mantenimiento), se realizó una gasometría arterial con el fin de monitorizar el equilibrio ácido-base de los pacientes. Las gasometrías obtenidas en los distintos grupos muestran que los pacientes presentaron un pH neutro con un descenso del exceso de bases superior a -2,5. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 28, (N=10 pacientes por grupo). El ANOVA de dos vías no mostró diferencias entre los grupos, respecto al tipo de tratamiento epidural, ni a la evaluación de la PRO-AN, en relación al pH, exceso de base y el resto de los parámetros valorados.

TABLA 28.- VALORES DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL OBTENIDA DESPUÉS DE UNA HORA DEL INICIO DE LA INTERVENCIÓN

GRUPOS	pH	EXCESO DE BASES	PaO ₂	PaCO ₂	% SatO ₂	CO ₂ HNa ₃
1	7,38 ± 0,03	- 4,01 ± 0,91	130,59 ± 19,59	35,86 ± 3,97	97,99 ± 0,53	20,37 ± 1,10
2	7,36 ± 0,02	-3,08 ± 0,73	138,86 ± 15,58	39,12 ± 2,29	98,23 ± 0,41	21,60 ± 0,78
3	7,4 ± 0,02	-1,35 ± 0,56	151,40 ± 13,97	37,51 ± 1,50	98,1 ± 0,4	22,83 ± 0,53
4	7,40 ± 0,05	-4,5 ± 2,45	138,50 ± 40,70	31,95 ± 1,05	98,55 ± 0,75	19,65 ± 1,85
5	7,40 ± 0,02	-2,97 ± 0,78	116,03 ± 12,53	35,11 ± 2,21	97,34 ± 0,42	20,91 ± 0,71
6	7,39 ± 0,02	-4,30 ± 0,57	129,93 ± 16,67	33,57 ± 1,49	97,77 ± 0,90	20,06 ± 0,57

Valores medios ± EEM. N = 10 pacientes en cada grupo de estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, en relación al tratamiento epidural ni al tipo de evaluación de la PRO-AN (ANOVA de dos vías).

Vasopresores

La tabla 29 muestra el número de pacientes en cada grupo de estudio que recibieron efedrina, así como el promedio de dosis que recibió cada paciente. Los resultados muestran que no existieron diferencias significativas respecto al número de pacientes por grupo, que requirieron efedrina (Chi-cuadrado). Los requerimientos en mg de efedrina en los distintos grupos de estudio, fueron analizados mediante un ANOVA de dos vías, demostrando que existió un efecto significativo del tratamiento epidural ($p < 0,001$), pero no del tipo de evaluación de la PRO-AN, ni interacción significativa entre los factores estudiados.

TABLA 29.- ADMINISTRACIÓN DE EFEDRINA DURANTE EL PERÍODO INTRAOPERATORIO

GRUPOS DE ESTUDIO	Nº PACIENTES EFEDRINA / TOTAL DE PACIENTES	MG DE EFEDRINA POR PACIENTE
1	6/20	9,50 ± 1,38
2	7/20	15,71 ± 3,52 *
3	7/20	20,5 ± 2,13 *
4	6/20	5,67 ± 0,42
5	6/20	20,00 ± 2,91 *
6	5/20	15,20 ± 4,22 *

No existen diferencias significativas entre grupos respecto al número de pacientes que requirieron efedrina (test de Chi-cuadrado). N= 10 pacientes por grupo. El tratamiento epidural, pero no el modo de evaluación, modificó los requerimientos de efedrina por paciente (ANOVA de dos vías). Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos que recibieron bupivacaina, con respecto a los grupos salinos correspondientes (ANOVA y test de Student-Newman-Keuls).*

Al aplicar el ANOVA de una sola vía, fue posible demostrar que los grupos que recibieron bupivacaina por vía epidural (2-3, 5-6) necesitaron dosis superiores de efedrina ($p < 0,05$) que los grupos salinos correspondientes. No se encontraron sin embargo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibieron distintas concentraciones de bupivacaina epidural.

2.4. PERÍODO DE POSTEXTUBACIÓN Y DE SALIDA DE QUIRÓFANO

Este período corresponde al final de la anestesia quirúrgica y despertar del paciente (recuperación de la conciencia) y se ha incluido de forma independiente, debido a los cambios hemodinámicos que aparecen habitualmente. Para el propósito del estudio, se han registrado las constantes hemodinámicas y el número de BIS inmediatamente después de la extubación endotraqueal (POST-EXTUBACIÓN) y a la salida del quirófano. En los resultados se incluyen como referencia los valores basales obtenidos la noche antes de la intervención.

2.4.1. Evolución de los parámetros hemodinámicos y del BIS

Frecuencia cardíaca (FC)

En la Tabla 30 mostramos los valores de la FC, en los momentos de la POST-EXT y SALIDA DE QUIROFANO, así como los valores BASALES que nos sirven de referencia.

TABLA 30.- FRECUENCIA CARDÍACA (l.p.m) DURANTE LA EXTUBACIÓN Y SALIDA DE QUIRÓFANO

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	POSTEXTUBACIÓN	SALIDA QUIRÓFANO
GRUPO 1	73 ± 3	80 ± 3	81 ± 3
GRUPO 2	73 ± 3	76 ± 6	80 ± 4
GRUPO 3	75 ± 3	81 ± 4	80 ± 5
GRUPO 4	71 ± 2	80 ± 3	79 ± 4
GRUPO 5	76 ± 2	86 ± 4	83 ± 4
GRUPO 6	76 ± 2	75 ± 2	82 ± 4

Valores medios ± EEM expresados en latidos por minuto, l.p.m. N = 10 en cada grupo. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (MANOVA de tres vías)

La aplicación del MANOVA de tres vías mostró que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de estudio, respecto al tipo de evaluación de la PRO-AN, al tratamiento epidural recibido, ni al tiempo o momento de evaluación.

Presión Arterial Sistólica (PAS)

Los valores de la PAS en los momentos de la BASAL, POST-EXTUBACIÓN y SALIDA DE QUIRÓFANO se muestran en la Tabla 31.

TABLA 31.- VALORACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) DURANTE LA EXTUBACIÓN Y SALIDA DE QUIRÓFANO

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	POST-EXTUBACION	SALIDA QUIRÓFANO
GRUPO 1	116,0 ± 4,0 ^a	165,0 ± 8,9 ^b	160,5 ± 4,9 ^b
GRUPO 2	131,6 ± 7,0 ^a	153,7 ± 10,0 ^a	148,1 ± 7,7 ^a
GRUPO 3	122,0 ± 7,3 ^a	167,5 ± 7,1 ^b	153,3 ± 4,5 ^b
GRUPO 4	125,0 ± 5,0 ^a	171,7 ± 8,9 ^b	166,0 ± 6,1 ^b
GRUPO 5	125,0 ± 2,8 ^a	182,7 ± 8,0 ^b	151,5 ± 8,2 ^a
GRUPO 6	130,7 ± 5,3 ^a	156,2 ± 9,0 ^b	130,0 ± 6,8 ^{a *}

*Valores medios ± EEM, expresados en mmHg. Se observan diferencias estadísticamente significativas en relación al tiempo o momento de evaluación, $p < 0,001$ (MANOVA). En un mismo grupo la letras distintas muestran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), entre los distintos tiempos de evaluación. El * indica $p < 0,05$ respecto a los Grupos 4 y 5 (ANOVA y test de Student-Newman-Keuls).*

Los resultados fueron analizados estadísticamente mediante un MANOVA de tres vías, demostrando que hubo un efecto del tiempo de evaluación ($p < 0,001$), pero no del tratamiento epidural ni del modo de evaluación; tampoco se observaron interacciones significativas entre los factores estudiados. En todos los grupos, la PAS aumentó de forma significativa durante la extubación respecto al momento BASAL ($p < 0,05$), a excepción del Grupo 2 que no experimentó cambios. A la SALIDA DE QUIRÓFANO, en los Grupos 1, 2, 3 y 4, la PAS no experimentó cambios significativos respecto al POST-EXT, mientras que en los Grupos 5 y 6 se observó un descenso significativo ($p < 0,05$) en relación a la POST-EXT. En el Grupo 6 la PAS recuperó el valor basal a la SALIDA DE QUIRÓFANO, siendo

este valor, significativamente menor ($p<0,05$) al del grupo salino correspondiente (Grupo 4 y 5 ANOVA y test de Student-Newman-Keuls).

Presión Arterial Diastólica (PAD)

La Tabla 32 muestra los valores de la PAD en la fase de POST-EXT y SALIDA DE QUIRÓFANO, así como los valores BASALES.

TABLA 32.- VALORACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg) DURANTE LA EXTUBACIÓN Y SALIDA DE QUIRÓFANO

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	POSTEXTUBACIÓN	SALIDA QUIRÓFANO
GRUPO 1	$64,0 \pm 5,0$ ^a	$98,0 \pm 5,2$ ^b	$99,5 \pm 3,9$ ^b
GRUPO 2	$68,3 \pm 4,7$ ^a	$90,0 \pm 3,2$ ^b	$86,2 \pm 5,7$ ^b
GRUPO 3	$62,0 \pm 3,7$ ^a	$97,2 \pm 5,9$ ^b	$89,2 \pm 2,5$ ^b
GRUPO 4	$70,0 \pm 10,0$ ^a	$92,0 \pm 4,1$ ^b	$89,0 \pm 4,1$ ^{a, b}
GRUPO 5	$72,5 \pm 4,7$ ^a	$102,2 \pm 7,8$ ^b	$87,5 \pm 5,1$ ^{a, b}
GRUPO 6	$68,5 \pm 2,6$ ^a	$89,2 \pm 3,4$ ^b	$82,0 \pm 3,4$ ^{a, b}

Valores medios EEM expresados en mmHg. Se observa un efecto estadísticamente significativo del tiempo de evaluación, $p<0,001$ (MANOVA de tres factores). En un mismo grupo, las letras distintas, muestran diferencias significativas ($p<0,05$) entre los tiempos de evaluación (ANOVA y test de Student-Newman-Keuls).

Se constató que solo hubo un efecto del tiempo o momento de evaluación ($p<0,001$)(MANOVA), pero no del tratamiento epidural ni del modo de evaluación mediante el BIS o la PAM ; así durante la POST-EXT las cifras de la PAD se comportaron de forma similar en todos los grupos de estudio, siendo significativamente superiores ($p<0,05$) respecto a los valores BASALES

(ANOVA de una sola vía y test de Student-Newman-Keuls). A la SALIDA DEL QUIRÓFANO, los valores de la PAD, no presentaron diferencias significativas respecto a los valores obtenidos en la POST-EXT. También se puede observar que los Grupos 4, 5 y 6 no presentaron diferencias significativas en relación a los valores BASALES

Presión Arterial Media

Los resultados del MANOVA muestran, que existió un efecto significativo del tiempo de evaluación $p < 0,001$ (Tabla 33), pero no del tratamiento epidural, del modo de evaluación ni de la interacción.

En la tabla podemos observar que durante la POST-EXT, los valores de la PAM se incrementaron significativamente en todos los grupos de estudio con respecto a valores BASALES (ANOVA de una sola vía, $p < 0,05$). Por otro lado a la SALIDA DEL QUIRÓFANO, la PAM no se modificó en los Grupos 1 al 5 en relación a los valores obtenidos en la fase precedente (POST-EXT); por el contrario en el Grupo 6, la PAM descendió de forma significativa ($p < 0,05$), respecto a las cifras que presentaba en la POST-EXT, alcanzando los valores BASALES; en este mismo grupo, los valores de la PAM fueron significativamente inferiores ($p < 0,05$) a los del grupo salino correspondiente (Grupo 4) (ANOVA y test de Student-Newman-Keuls).

TABLA 33.- VALORACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHg) DURANTE LA EXTUBACIÓN Y LA SALIDA DE QUIRÓFANO

GRUPOS DE ESTUDIO	BASAL	POSTEXTUBACIÓN	SALIDA QUIRÓFANO
GRUPO 1	81,2 ± 3,2 ^a	120,5 ± 6,2 ^b	118,1 ± 3,5 ^b
GRUPO 2	88,8 ± 5,3 ^a	111,2 ± 5,1 ^b	106,0 ± 6,4 ^b
GRUPO 3	81,4 ± 4,4 ^a	120,0 ± 5,9 ^b	110,6 ± 3,0 ^b
GRUPO 4	88,5 ± 8,5 ^a	118,5 ± 5,6 ^b	114,7 ± 4,5 ^b
GRUPO 5	90,0 ± 3,1 ^a	129,4 ± 7,7 ^b	113,1 ± 5,2 ^b
GRUPO 6	89,2 ± 3,3 ^a	111,6 ± 4,8 ^b	97,9 ± 4,1 ^{a*}

Valores medios ± EEM expresados en mmHg. Se observa un efecto estadísticamente significativo respecto al tiempo de evaluación, $P < 0,001$ (MANOVA). En un mismo grupo, las letras distintas, indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los tiempos de evaluación. El * indica $p < 0,05$ respecto al grupo salino correspondiente (ANOVA y test de Student-Newman-Keuls).

Análisis biespectral (BIS)

De forma similar (Tabla 34), los resultados del BIS se han analizado mediante un MANOVA de tres vías que estableció un efecto significativo del tiempo de evaluación ($p < 0,0001$), pero no del tratamiento epidural, del modo de evaluación, ni de la interacción de los factores. El número de BIS tiene especial relevancia en este período puesto que su aumento gradual, refleja el despertar del paciente después de ser extubado. Como valor de referencia hemos utilizado en este caso los valores del BIS obtenidos a la llegada del paciente a quirófano, puesto que este parámetro no fue obtenido en condiciones basales (noche antes de la intervención, ver Método).

TABLA 34 .- NÚMERO DE BIS DURANTE LA EXTUBACIÓN Y SALIDA DE QUIRÓFANO

GRUPOS DE ESTUDIO	PRE-OP	POST-EXTUBACIÓN	SALIDA QUIRÓFANO
GRUPO 1	97,4 ± 0,2 ^a	85,7 ± 3,7 ^b	81,5 ± 5,1 ^b
GRUPO 2	97,7 ± 0,15 ^a	77,3 ± 4,6 ^b	79,2 ± 3,6 ^b
GRUPO 3	97,7 ± 0,2 ^a	76,8 ± 5,3 ^b	83,1 ± 3,2 ^b
GRUPO 4	97,2 ± 0,4 ^a	85,7 ± 3,9 ^b	88,5 ± 4,2 ^b
GRUPO 5	96,6 ± 1,0 ^a	74,5 ± 3,7 ^b	86,0 ± 2,5 ^c
GRUPO 6	96,6 ± 1,3 ^a	67,6 ± 7,6 ^b	84,3 ± 3,4 ^{c,a}

Valores medios ± EEM . Se observa un efecto estadísticamente significativo respecto al tiempo de evaluación, $P < 0,0001$, (MANOVA). En un mismo grupo, las letras distintas, indican diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los tiempos de evaluación (ANOVA y test de Student-Newman-Keuls)

En todos los grupos, los valores del número de BIS durante el período de la POST-EXTUBACIÓN y SALIDA DE QUIRÓFANO, fueron significativamente menores a los PRE-OP ($p < 0,05$), debido al efecto residual del isoflurano sobre el nivel de conciencia. A la SALIDA DE QUIRÓFANO, los Grupos 1 al 4 no experimentaron cambios significativos respecto al momento POST-EXT. Por el contrario estos valores aumentaron de forma significativa en los Grupos 5 y 6, llegando en este último a alcanzar los valores PRE-OP ($p < 0,05$) (ANOVA y test de Student-Newman-Keuls).

2.5. CORRELACIÓN ENTRE LOS VALORES DE LA PAM Y EL ÍNDICE BIESPECTRAL

Utilizando los datos obtenidos durante todo el proceso quirúrgico (desde la inducción endovenosa a la salida del paciente del quirófano) hemos evaluado la posible correlación entre las variables BIS y PAM utilizadas como sistema o modo de monitorización de la profundidad de la anestesia en los distintos grupos de estudio. Utilizando la P de Pearson hemos podido demostrar, que las dos variables presentan coeficientes de correlación superiores a 0.8, en todos los grupos de pacientes estudiados (Tabla 35).

TABLA 35.- COEFICIENTES DE CORRELACIÓN ENTRE EL BIS Y LA PAM DURANTE EL PROCESO QUIRÚRGICO

GRUPOS DE ESTUDIO	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN (r^2)
GRUPO 1	0,9077
GRUPO 2	0,9286
GRUPO 3	0,8760
GRUPO 4	0,9202
GRUPO 5	0,9153
GRUPO 6	0,8465

N= 10 para cada grupo de estudio. Análisis estadístico mediante la correlación bilateral de la P-Pearson.

Los resultados muestran que existe una correlación óptima entre ambos métodos de evaluación de la profundidad de la anestesia (BIS-PAM) en los grupos que recibieron como tratamiento epidural suero salino o bupivacaina al 0,0625% con 2µg/ml de fentanilo. Sin embargo en los Grupos 3 y 6 que recibieron concentraciones mayores de bupivacaina (bupivacaina

0,125%+2 μ g/ml fentanilo por vía epidural), esta correlación no fue tan precisa. Los resultados se muestran gráficamente en la Figura 17.

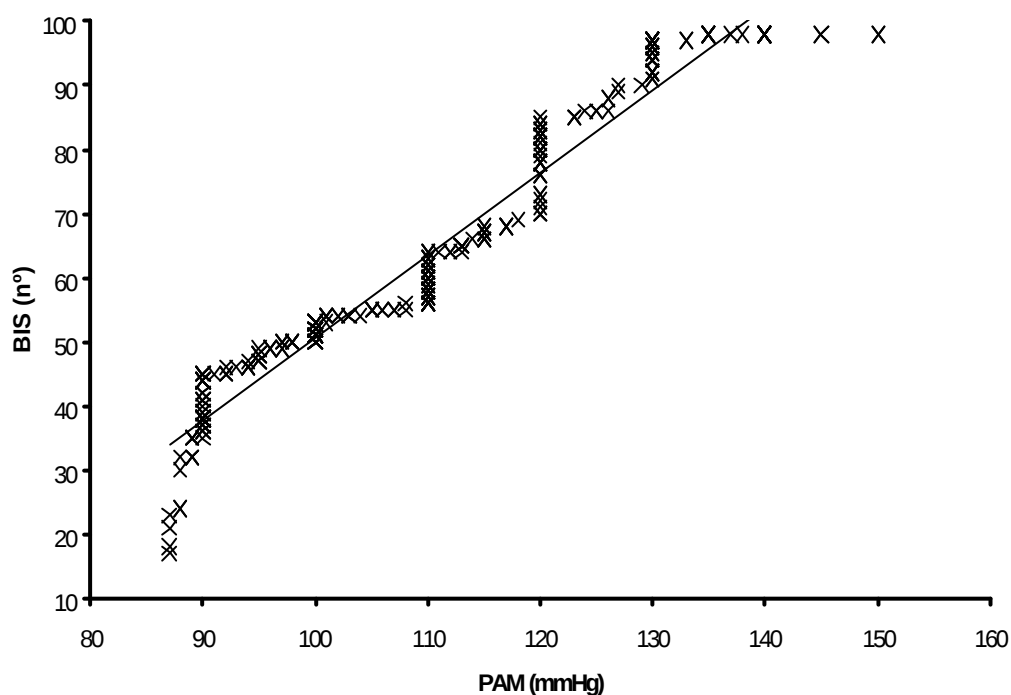


FIGURA 17. Correlación entre los valores de BIS y la PAM obtenidos como variables primarias o secundarias durante todo el proceso quirúrgico (Grupos 1-6). La recta muestra un coeficiente de correlación de $p > 0,8$.

En base a estos resultados hemos representado gráficamente y de forma global, todos los valores de BIS y PAM obtenidos durante las distintas fases del proceso quirúrgico (inducción endovenosa, mantenimiento y extubación), obteniendo la recta que mostramos en la Figura 17 ($r^2 = > 0,8$).

3. POSTOPERATORIO

El período postoperatorio se inicia a llegada del paciente a la Sala de Reanimación y en el presente estudio, termina a las 72 horas después de la intervención. Tal como se describe en Método, hemos separado este período en *postoperatorio inmediato*, que comprende el período entre el ingreso y el alta de Reanimación y el *postoperatorio tardío* que se extiende hasta las 72 horas de realizada la cirugía. Puesto que en este período los pacientes no recibieron isoflurano, ni se monitorizó el número de BIS, los resultados se han analizado agrupando a los pacientes según el tratamiento epidural recibido (N = 20 por grupo).

3.1. POSTOPERATORIO INMEDIATO

3.1.1. Parámetros cardiovasculares y % saturación de O₂

Cuando los pacientes ingresaron en la Sala de Reanimación se monitorizaron los parámetros cardiovasculares: FC, PAS, PAD y PAM, así como la saturación de oxígeno, registrando los valores en la hoja de recogida de datos. En la Tabla 36 se muestran dichos parámetros en el momento de la llegada (ingreso) del paciente a Reanimación; los resultados obtenidos fueron analizados mediante un ANOVA de una sola vía y el test de Student-Newman-Keuls. La FC no mostró diferencias entre grupos, mientras que los valores de la PAS, PAD y PAM fueron significativamente más bajos ($P < 0,05$) en los grupos que recibieron bupivacaina y opioide por vía epidural. Sin embargo, las dos concentraciones de bupivacaina (0,0625% y 0,125%) produjeron efectos similares, no presentando diferencias estadísticamente significativas.

El porcentaje de Sat O₂ fue adecuado en todos los pacientes, con valores medios de 98,6 % en el grupo salino; 98,8 % en el grupo de bupivacaina al 0,0625% + 2µg/ ml de fentanilo y 98,7 % en el de bupivacaina al 0,125%+2µg/ml de fentanilo. La comparación de estos datos no mostró diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 36.- PARÁMETROS CARDIOVASCULARES A LA LLEGADA DEL PACIENTE A LA SALA DE REANIMACIÓN

GRUPOS SEGUN TRATAMIENTO EPIDURAL	FC (l.p.m.)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)
SALINO	80 ± 2	142,9 ± 3,9	76,6 ± 2,1	98,7 ± 2,3
BUPIVACAINA 0,0625% + 2µg/ml FENTANILO	77 ± 3	124,4 ± 4,4 *	65,1 ± 3,3 *	84,7 ± 3,4 *
BUPIVACAINA 0,125% + 2 µg/ml FENTANILO	83 ± 3	132,5 ± 3,1 *	70,6 ± 3,2 *	91,2 ± 2,7 *

Valores medios ± EEM. N = 20 pacientes en cada grupo de estudio. El * indica $p < 0,05$ entre el grupo salino y los grupos que recibieron bupivacaina (ANOVA de una sola vía y test Student-Newman-Keuls). FC, frecuencia cardíaca en latidos por minuto (l.p.m.) . PAS, PAD y PAM, presiones arteriales sistólica, diastólica y media, respectivamente, en mmHg.

3.1.2. Sedación y Dolor

El grado de sedación que presentaban los pacientes en el momento de su ingreso en la Sala de Reanimación, fue valorado mediante la escala de Ramsay (ver Método). Todos los pacientes del estudio se encontraban despiertos y orientados, lo que corresponde a un grado 2 de la escala de Ramsay. Como los pacientes estaban concientes, fue posible evaluar la intensidad del dolor, utilizando una escala visual analógica (VAS) de diez puntos. Así fue posible observar que el grupo salino presentaba un VAS de $2,5 \pm 0,6$, mientras que los grupos de bupivacaina al 0,0625% y 0,125% con 2µg/ml de fentanilo, tenían un VAS de $1,9 \pm 0,5$ y de $1,4 \pm 0,6$ respectivamente. Si bien se aprecia un número de VAS ligeramente inferior en los grupos tratados con bupivacaina + fentanilo, el ANOVA de una sola vía no mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. Por tanto nuestros resultados

muestran que mediante el protocolo analgésico utilizado en el presente estudio, los pacientes ingresaron a la Sala de Reanimación con dolor leve ($VAS < 3$) o sin dolor.

Durante todo el postoperatorio (inmediato y tardío), se pautó como analgésico de rescate metamizol endovenoso (2 gramos) valorándose los requerimientos de cada grupo en Reanimación y durante las primeras 24 hr del postoperatorio. Cuando evaluamos el número de pacientes por grupo que precisaron rescate en Reanimación, se observó que 12 pacientes del grupo salino recibieron metamizol. Por otra parte, 7 y 10 pacientes pertenecientes a los grupos bupivacaina 0,0625 % y 0,125% (más fentanilo) respectivamente, también solicitaron analgesia de rescate. La comparación de estos resultados mediante el test de Chi-cuadrado no demostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (Tabla 37). Observamos por tanto que los pacientes ingresaron en Reanimación sin dolor ($VAS < 3$), sin embargo antes del alta de esta unidad, aproximadamente un 50% de ellos solicitó y recibió analgesia de rescate.

Los pacientes permanecieron en la Sala de Reanimación por períodos variables de tiempo oscilando entre los 105 y 506 minutos. Los pacientes del grupo salino fueron enviados a la planta de hospitalización a los 281 ± 32 minutos de su ingreso en Reanimación. Por otra parte los pacientes del grupo de bupivacaina al 0,0625%+ 2 $\mu\text{g/ml}$ de fentanilo, permanecieron 333 ± 51 minutos y los del grupo bupivacaina al 0,125%+ 2 $\mu\text{g/ml}$ de fentanilo 232 ± 20 minutos. Estos resultados fueron analizados mediante un ANOVA de una sola vía, no observándose diferencias estadísticamente significativas. La duración prolongada de ingreso en Reanimación, se explica en base al tipo de intervención y a la inclusión en el estudio de pacientes geriátricos (edad > 75 años), que requieren una estancia mayor en esta Unidad hasta estabilizar sus constantes vitales.

TABLA 37.- VALORACIÓN DEL DOLOR Y TIEMPO DE INGRESO EN LA SALA DE REANIMACIÓN

GRUPOS SEGUN TRATAMIENTO EPIDURAL	VAS AL INGRESO EN REANIMACION	Nº PACIENTES RESCATE / TOTAL PACIENTES	METAMIZOL g / PACIENTE	INGRESO EN REANIMACION (minutos)
SUERO SALINO	2,5 ± 0,6	12 / 20	2	281 ± 32
BUPIVACAINA 0,0625% + 2 µg/ml FENTANILO	1,9 ± 0,5	7 / 20	2	333 ± 51
BUPIVACAINA 0,125% + 2 µg/ml FENTANILO	1,4 ± 0,6	10 / 20	2	232 ± 20

Valores medios ± EEM. N = 20 pacientes en cada grupo de estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, con respecto al VAS, las dosis de metamizol, ni al tiempo de permanencia en Reanimación (ANOVA de una sola vía). Tampoco hubo diferencias entre grupos respecto al número de pacientes que solicitaron analgesia de rescate (Chi-cuadrado).

3.1.3. Efectos indeseables

A la llegada de los pacientes a la Sala de Reanimación se valoró la presencia de bloqueo motor en las extremidades inferiores mediante la escala de Bromage modificada. Ninguno de los pacientes presentó bloqueo alguno, pudiendo todos ellos mover libremente las extremidades inferiores. La ausencia de bloqueo motor se debe probablemente, a que las fibras nerviosas que inervan los miembros inferiores no estaban afectadas por los anestésicos locales epidurales, administrados a nivel T₉₋₁₀.

Se valoró también la incidencia de náuseas, que fue superior en el grupo de pacientes que recibió bupivacaína 0,0625%+2µg/ml de fentanilo (8/20 pacientes). En los grupos salino y bupivacaína 0,125% + 2µg/ml de fentanilo, 5 y 6 pacientes respectivamente, presentaron náuseas (Tabla 38). Sin embargo la comparación estadística mediante el test del Chi-cuadrado no demostró diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte, la incidencia de vómitos fue semejante en todos los grupos de estudio; así 4 pacientes en el grupo salino, otros 4 en el de bupivacaína 0,125%+fentanilo y 5 en el grupo

bupivacaina 0,0625%+ fentanilo, presentaron vómitos. Si consideramos a todos los pacientes globalmente, se puede observar que el 32% de la población padeció náuseas, mientras que en un 22% se constató la presencia de vómitos. La baja incidencia de náuseas y vómitos observada en nuestros pacientes, podría estar en relación a que en ningún momento se administraron opioides por vía sistémica (intervención o postoperatorio).

TABLA 38.- INCIDENCIA DE NAUSEAS Y VÓMITOS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

GRUPOS DE ESTUDIO SEGUN TRATAMIENTO EPIDURAL	Nº PACIENTES CON NAUSEA /TOTAL	Nº PACIENTES CON VÓMITOS /TOTAL	METOCLOPRAMIDA (10mg I.V.)
SUERO SALINO	5 /20	4/20	5/20
BUPIVACAINA 0,0625 % + 2 µg/ml FENTANILO	8/20	5/20	7/20
BUPIVACAINA 0,125% + 2 µg/ml FENTANILO	6 /20	4/20	6/20

N = 20 pacientes en cada grupo de estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto al número de pacientes que presentaron náuseas y vómitos y que recibieron tratamiento con metoclopramida endovenosa (I:V). (Test del Chi-cuadrado).

Por otra parte, en el postoperatorio inmediato, nuestros pacientes presentaron dolor leve o nulo, hecho que incide favorablemente sobre la aparición de náuseas y vómitos. Las náuseas y vómitos remitieron en todos los pacientes tras la administración de una dosis única de 10 mg de metoclopramida por vía endovenosa.

3.2. POSTOPERATORIO TARDÍO

3.2.1. Veinticuatro horas postcirugía

Transcurridas 24 horas de la intervención, el investigador principal visitó a los pacientes en la planta de hospitalización, donde se valoraron, la intensidad del dolor, los requerimientos de analgésicos de rescate (metamizol) y los efectos indeseables. Al igual que en el postoperatorio inmediato, los resultados a las 24 hr del postoperatorio fueron evaluados agrupando a los pacientes según el tratamiento epidural recibido, es decir en tres grupos de 20 pacientes cada uno.

La intensidad de dolor que presentaban los pacientes a las 24 hr del postoperatorio se valoró en reposo, mediante la escala visual analógica (VAS 1-10). Los resultados obtenidos mostraron que el VAS, en el grupo salino fue de $3,2 \pm 0,4$; por otra parte en el grupo de bupivacaina al 0,0625% + fentanilo se registró un VAS de $2,3 \pm 0,4$, y en el grupo de bupivacaina al 0,125% fue de $1,7 \pm 0,2$. Como se puede apreciar el valor del VAS fue menor en los grupos tratados con anestésico local+opioide ($p < 0.024$, ANOVA) (Tabla 39).

En este período, aún a pesar de la perfusión epidural de bupivacaina más fentanilo, 14 pacientes del grupo salino, 8 del grupo bupivacaina 0,0625% y 9 del grupo bupivacaina 0,125%, solicitaron analgesia de rescate (metamizol). Por otra parte se constató que la dosis media (en 24 hr) de metamizol administrada a cada paciente (gramos/paciente) en el grupo salino fue de 2,5 g, en el grupo de bupivacaina al 0,0625% + 2 $\mu\text{g/ml}$ de fentanilo, 2,4 g y en los pacientes tratados con bupivacaina 0,125 % + 2 $\mu\text{g/ml}$ de fentanilo, 2,7 g/paciente. El análisis de estos resultados, mediante el test del Chi-cuadrado no estableció diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos de estudio (Tabla 39).

TABLA 39.- VALORACIÓN DEL DOLOR Y REQUERIMIENTOS DE ANALGESIA DE RESCATE A LAS 24 HS DEL POSTOPERATORIO

GRUPOS DE ESTUDIO SEGUN TRATAMIENTO EPIDURAL	VAS EN REPOSO (24 HORAS POSTOPERATORIO)	RESCATE (Nº DE PACIENTES/ TOTAL)	DOSIS METAMIZOL POR PACIENTE (g)
SUERO SALINO	^a 3,2 ± 0,4	14 / 20	2,56 ± 0,24
BUPIVACAINA 0,0625 % + 2 µg/ml FENTANILO	^{a,b} 2,3 ± 0,4	8 / 20	2,44 ± 0,28
BUPIVACAINA 0,125 % + 2 µg/ml FENTANILO	^b 1,7 ± 0,2	9 / 20	2,75 ± 0,36

Valores medios ± EEM. N = 20 pacientes en cada grupo de estudio. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto al VAS. Las letras diferentes, indican un valor de $p < 0,024$ (ANOVA de una sola vía). No hubo diferencias entre grupos respecto al número de pacientes que solicitaron analgesia de rescate, ni a las dosis administradas (Chi-cuadrado).

Durante el postoperatorio tardío (24 hr) se registró también la aparición de náuseas y vómitos, así como la administración de metoclopramida. En el grupo salino, 9 pacientes experimentaron náuseas y vómitos. De los 20 pacientes del grupo bupivacaina 0,0625%+ 2 µg/ml de fentanilo, 6 tuvieron náuseas y 7 presentaron vómito. En el grupo que recibió bupivacaina 0,125%+ 2 µg/ml de fentanilo se observó una incidencia más elevada de náuseas (12 pacientes) pero la aparición de vómitos (5 pacientes) fue inferior. No existieron sin embargo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados (Chi-cuadrado). Al considerar globalmente la incidencia de náusea y vómito se pudo constatar que durante este período (24 hr postoperatorio) el 45% de los pacientes presentaron náuseas y el 35% vómitos. En todos los casos las náuseas y vómitos respondieron al tratamiento con metoclopramida.

En la población estudiada no se observaron otros efectos indeseables (prurito, dolor de espalda, etc), que pudieran estar relacionados con la administración de los fármacos utilizados durante el estudio.

3.2.2. Setenta y dos horas postcirugía

El investigador principal, visitó nuevamente a los pacientes, a las 72 horas del postoperatorio y les entregó un cuestionario de cinco preguntas, que servía para valorar la presencia de recuerdo intraoperatorio (memoria explícita, ver Método). Para analizar estos datos se utilizó un sistema de códigos, de tal forma que a cada respuesta del paciente se le adjudicaba un valor predeterminado, analizando los resultados mediante el test del Chi-cuadrado.

Los resultados muestran que la totalidad de los pacientes estudiados, no presentaron ningún tipo de recuerdo intraoperatorio. El último recuerdo presente antes de dormirse en la mayoría de pacientes (45/60) fue la inserción de la vía venosa, debido al dolor que experimentaron los pacientes en este momento; el resto de los pacientes (15/60) recordaron la mascarilla facial utilizada durante la pre-oxigenación. Todos los pacientes refirieron que el primer recuerdo al despertar de la anestesia general fue encontrarse en la Sala de Reanimación postanestésica, sin que ninguno recordase evento alguno intraoperatorio. El momento de la cirugía lo vivieron 51/60 pacientes "como un sueño"; el resto de los pacientes (9/60) simplemente no recuerdan haber soñado en ese momento; las personas que han soñado durante la cirugía, en ningún caso recordaron sueños desagradables.

VI. DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos evaluado diversos aspectos relacionados con la administración de anestesia combinada epidural/general con el fin de establecer: a) los efectos de los anestésicos locales administrados por vía epidural sobre el consumo intraoperatorio de anestésicos (isoflurano) y la analgesia postoperatoria y b) la correlación entre los parámetros convencionales (presión arterial y frecuencia cardíaca) y el número de BIS, como medidas de la profundidad anestésica.

El primer aspecto que vamos a considerar es la relación entre los valores del BIS (que mide o estima el estado de conciencia durante la anestesia general), y las constantes cardiovasculares (concretamente la PAM) que reflejan la respuesta adrenérgica al estrés quirúrgico. Algunos investigadores han evaluado la correlación entre estas mismas variables utilizando diversos modelos, obteniendo resultados en algunos casos contradictorios (Hans y cols, 1999; Guignard y cols, 2000; Masuda y cols, 1999; Driessen y cols, 1999). Sin embargo, la experiencia clínica muestra claramente que los parámetros cardiovasculares y el número de BIS, por lo general evolucionan o cambian en la misma dirección, dado que el efecto depresor de los anestésicos generales (isoflurano) se manifiesta simultáneamente sobre el estado de conciencia y el nivel de analgesia. En nuestro trabajo hemos podido observar (Figura 17), que la correlación BIS-PAM (variables primarias de los grupos de estudio) ha sido siempre superior a 0,8. De igual manera, los requerimientos de isoflurano mediante el BIS o la PAM, también han presentado una muy buena correlación ($r^2 = 0,93$). De todas maneras, miden o cuantifican diferentes componentes de la anestesia general y no pueden ser utilizados indistintamente para evaluar la profundidad de la anestesia.

El número de BIS introducido en la práctica clínica para la monitorización de la profundidad de la anestesia, se obtuvo inicialmente de los registros bifrontales- del EEG, de más de cinco mil sujetos que recibieron diferentes anestésicos (Rampil, 1998). El número de BIS mide el grado de *hipnosis/sedación* y no la totalidad de los componentes de la anestesia, es

decir lo que se ha denominado "el estado anestésico". Como se ha mencionado anteriormente en este trabajo, la anestesia general está formada por distintos componentes: pérdida de conciencia/amnesia, analgesia, bloqueo de la respuesta al estrés quirúrgico e inmovilidad frente a un estímulo nociceptivo (parálisis motora). El número de BIS correlaciona de forma correcta y apropiada con el nivel de hipnosis/sedación, es decir con el estado de conciencia del individuo; sin embargo, la correlación con otros componentes de la anestesia como son el movimiento y la respuesta autonómica al dolor, no han podido ser establecidos de forma definitiva. Las dificultades encontradas para establecer una posible correlación entre el BIS y el dolor o el movimiento están en relación al hecho que estas variables (aunque forman parte del "estado anestésico"), son independientes del estado de conciencia, y un monitor que pudiera ser eficaz para predecir una de ellas, puede ser incapaz de preveer las otras. Por otra parte, los fármacos utilizados durante la administración de anestesia general (a excepción quizás de los relajantes musculares) poseen efectos múltiples y solapados, lo que dificulta el análisis individual de los mismos.

La correlación entre el número de BIS y el movimiento frente al estímulo quirúrgico, varía según la técnica anestésica utilizada y ha sido evaluada por distintos autores. En un estudio multicéntrico, en el cual se utilizaron una variedad de técnicas generales fue posible demostrar que el BIS, la concentración de opioide en el sitio del efecto y la frecuencia cardíaca fueron los mejores predictores del movimiento a la incisión de la piel (Sebel,1997). Sin embargo otros autores, observaron durante la anestesia inhalatoria pura con sevoflurano, que ninguno de los indicadores que proporciona el EEG, incluido el número de BIS, son adecuados para predecir el movimiento (Kato e Ikeda, 1998). Cuando se utiliza la anestesia balanceada se administran opioides con concentraciones bajas de agentes inhalatorios y aunque en estos casos el número de BIS es más elevado y el grado de hipnosis menor, la respuesta frente al estímulo doloroso (movimiento) está disminuía por el efecto

analgésico del opioide. El opioide modifica poco el estado de conciencia y en consecuencia el número de BIS, por lo que en estas circunstancias, no existe una buena correlación entre éste y el movimiento.

La correlación entre el número de BIS y los parámetros hemodinámicos, tiene especial interés para el presente estudio. Diversos autores han evaluado esta correlación en presencia de un estímulo doloroso (intubación endotraqueal, colocación del soporte de Mayfield, etc), utilizando sólo hipnóticos e hipnóticos más opioides. Los resultados muestran que la administración conjunta de hipnóticos y opioides previene el aumento del número de BIS frente al estímulo, existiendo una correlación entre los cambios del BIS y la PAM (Hans y cols, 1999; Casati y cols, 2000; Masuda y cols, 1999). Un estudio de Guignard y cols (2000) muestra las limitaciones del BIS para predecir el movimiento y la respuesta hemodinámica frente a la intubación endotraqueal. Sin embargo los cambios producidos en el BIS (Δ BIS) tras la intubación fueron comparables a las modificaciones hemodinámicos (Δ PAM), sugiriendo que en presencia de un estímulo nociceptivo, el Δ BIS es una medida de la profundidad anestésica tan sensible como la modificación de los parámetros cardiovasculares. Por el contrario, otros autores observaron durante la anestesia endovenosa total, una falta de correlación entre los valores del BIS y los parámetros hemodinámicos, postulando que el BIS no puede ser considerado un monitor global de la profundidad de la anestesia (Driessen y cols, 1999). En el presente proyecto, la administración de la técnica inhalatoria pura y la combinada (EPI/GRAL), han mostrado que los parámetros hemodinámicos y el índice biespectral evolucionan de forma similar durante la cirugía del colon.

Hasta el momento, resulta difícil determinar la profundidad anestésica durante la técnica combinada, puesto que la administración espinal de anestésicos locales bloquea la respuesta simpática al estrés quirúrgico y de esta forma, es difícil guiarse por los cambios observados en los parámetros cardiovasculares. Por otra parte, la monitorización mediante el número de BIS,

puede no reflejar la profundidad de la anestesia, ya que la técnica de ACEG requiere concentraciones bajas de agentes inhalatorios (suficientes para mantener el tubo endotraqueal) que pueden originar nº de BIS elevados, aún en presencia de un adecuado plano anestésico, que en estos casos se obtiene en su mayor parte por la administración de AL.

El objetivo principal del presente trabajo ha sido establecer los requerimientos de isoflurano, durante la ACEG. De esta forma hemos podido demostrar que en el período de anestesia quirúrgica, la administración de bajas concentraciones de bupivacaina (0,0625% y 0,125%) con fentanilo (2µg/ ml) en perfusión continua, disminuyó de forma significativa los requerimientos del anestésico inhalatorio en un 35%. Es importante remarcar que estas bajas concentraciones del agente inhalatorio fueron capaces de mantener en todos los pacientes valores del BIS inferiores a 60, asegurando de esta manera la pérdida de la conciencia durante la intervención quirúrgica. La disminución de los requerimientos de isoflurano en los grupos que recibieron AL más opioide por vía epidural, demuestra que la combinación bloqueó parcialmente los impulsos nociceptivos a nivel de la médula espinal. Sin embargo, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibieron bupivacaina al 0,0625% (Grupos 2 y 5) y bupivacaina al 0,125% (Grupos 3 y 6). Nuestros resultados sugieren que una concentración de bupivacaina del 0,0625% (más 2 µg/ml fentanilo) es suficiente para reducir el consumo intraoperatorio de isoflurano, ya que bajas concentraciones de anestésico local (bupivacaina) bloquean las fibras C de pequeño calibre, que transmiten la información nociceptiva en axones autonómicos post-ganglionares. Es posible por tanto reducir la concentración de AL para obtener analgesia eficaz en el intraoperatorio con escasa probabilidad de bloqueo motor en el postoperatorio inmediato.

Por otra parte, quisiéramos mencionar que los pacientes del grupo salino requirieron concentraciones de isoflurano relativamente bajas ($0,412 \pm 0,042\%$) tanto cuando los requerimientos se establecieron en base a los cambios en el

número de BIS (Grupo1) como mediante cambios en los parámetros cardiovasculares (Grupo 4). Este hecho podría explicarse en base a un posible efecto analgésico del suero salino epidural o a un efecto anestésico de la dosis “test” de AL, administrada a todos los pacientes para establecer que el catéter no estaba situado en el espacio subaracnoideo ni intravascular.

Como mencionamos anteriormente, los órganos viscerales, como el intestino están inervados por nociceptores polimodales que responden a espasmos del músculo liso, isquemia e inflamación. En general estos receptores no se activan frente a estímulos, como la incisión, la quemadura o el aplastamiento, eventos que se producen en el curso de la cirugía, lo que podría explicar en parte las bajas concentraciones de isoflurano utilizadas en los grupos que recibieron suero salino epidural. Aún a pesar de desconocer la causa de forma precisa, lo comentado anteriormente sugiere que en la práctica clínica, se utiliza por lo general una sobre-dosificación de anestésicos inhalatorios. Los resultados del presente trabajo, corroboran estudios anteriores realizados por nuestro grupo de investigación (Samsó y cols, 1996).

Diversos investigadores han estudiado la CAM del isoflurano frente a distintos estímulos que resumimos en la Tabla 40. Al comparar estos valores con los que fueron requeridos por nuestros pacientes, podemos observar que en el grupo salino (anestesia inhalatoria con isoflurano + N₂O) la concentración media administrada de isoflurano durante la intervención fue de 0,4 %, valor que es inferior al obtenido por otros autores en el momento de la incisión quirúrgica.

TABLA 40.- CONCENTRACIONES DE ISOFLURANO REQUERIDAS PARA BLOQUEAR LA RESPUESTA FRENTE A DISTINTOS ESTÍMULOS

ESTÍMULO	ANESTÉSICOS	CAM
Sin estímulo CAM <i>awake</i> (despierto)	Isoflurano	0,37 %
Suprime el "recuerdo"	Isoflurano + N ₂ O (50%)	0,2 %
Incisión	Isoflurano	1,15 %
<i>Incisión</i>	<i>Isoflurano + N₂O (50%)</i>	<i>0,55 %</i>
Laringoscopia	Isoflurano	1,0 %
Intubación (IET)	Isoflurano	1,76 %
Estímulo eléctrico	Isoflurano	1,03 %

Cuando analizamos los grupos que recibieron AL, observamos que la concentración de isoflurano en presencia de N₂O, osciló en el rango comprendido entre 0.291 y 0.389%. Estos valores se encuentran muy cerca de la CAM "*awake*" de isoflurano (concentración de isoflurano mínima que impide en el 50% de la población, la respuesta frente a una orden verbal). Se ha visto que la administración de isoflurano a la CAM "*awake*" (Chortkoff, 1993) es capaz de suprimir el aprendizaje, sin embargo la asociación de estas concentraciones con N₂O puede antagonizar este efecto. En nuestro estudio hemos utilizado midazolam en la premedicación, anestésicos locales con opioides por vía espinal e isoflurano N₂O, lo que ha permitido mantener el n° BIS alrededor de 60, durante el transcurso de la cirugía sin la aparición de

memoria explícita en el postoperatorio. En una publicación reciente, Glas y col (1998) comentan que para obtener unas condiciones intraoperatorias óptimas durante la anestesia balanceada, así como un despertar rápido, la combinación más adecuada sería administrar el inhalatorio (sevoflurano) a la CAM "awake" y el opioide (fentanilo) a la dosis que permiten alcanzar una concentración plasmática de 2 ng/ml. Si tal combinación resulta inadecuada se aumentaría la concentración del inhalatorio o las dosis del opioide (Glass y cols, 1998). Nuestros resultados muestran que en la anestesia combinada (epidural/general) las bajas concentraciones de anestésico local y opioide en la médula espinal bloquearon la transmisión de los impulsos nociceptivos hacia centros supraespinales por lo que la hipnosis pudo obtenerse utilizando concentraciones de isoflurano cercanas a la CAM "awake". La influencia del bloqueo de la transmisión nociceptiva a nivel espinal sobre el grado de hipnosis ha sido demostrada experimentalmente en animales (Antognini y cols, 2000). Estos autores utilizaron un *by-pass* craneal en cabras de tal forma que aislaban las carótidas y las yugulares con el fin de administrar el anestésico inhalatorio (isoflurano) a distintas concentraciones en el cerebro y la médula espinal. En ausencia de un estímulo nociceptivo y manteniendo una concentración constante de isoflurano en el cerebro, los investigadores redujeron las dosis administradas en la médula espinal; más tarde, la aplicación de estímulos nociceptivos en la médula espinal generó un patrón de desincronización del EEG compatible con un descenso del nivel de hipnosis (despertar). La desincronización fue registrada en la corteza y estructuras subcorticales como el tálamo y la sustancia reticular ascendente. Este trabajo pone de manifiesto la relevancia de la médula espinal en la integración de los impulsos nociceptivos que posteriormente alcanzan centros superiores (encefálicos) y modifican el estado de conciencia.

Comentaremos a continuación la evolución de los parámetros cardiovasculares y el número de BIS en las fases o períodos de la anestesia,

es decir durante la inducción (epidural/general), el mantenimiento o anestesia quirúrgica y el período de despertar (extubación y salida de quirófano).

Hemos considerado en este período los valores de las constantes vitales en la planta de hospitalización como cifras basales de referencia a lo largo de todo el proceso anestésico quirúrgico. Estos valores son adecuados porque en este momento los pacientes reciben su medicación habitual, inclusive ansiolíticos y aunque pueden experimentar ansiedad ante la cercanía de la intervención quirúrgica, la variación de los parámetros hemodinámicos no son tan marcados como los que se encuentran a la llegada del paciente a quirófano. Por otra parte, puesto que los valores basales se emplean como referencia a lo largo del estudio, utilizamos el valor promedio de la presión arterial y la FC obtenidos por el personal de enfermería durante las 24 horas previas a la intervención, asegurando de esta forma un cierto grado de precisión respecto a las constantes vitales normales de cada individuo.

Inducción de la anestesia epidural

La presión arterial registrada a la entrada del paciente en quirófano, se elevó de forma significativa con respecto a las cifras basales, lo que evidencia el grado de estrés del paciente a pesar de la premedicación administrada. Sin embargo, la FC no experimentó cambios.

Nuestros resultados indican por tanto, que la dosis de diacepam (5mg de diacepam s.l., antes de bajar el paciente a quirófano), fue insuficiente para producir ansiólisis. Esta dosis fue seleccionada con el fin de evitar sedación excesiva en pacientes de edad avanzada, pero en el conjunto de pacientes estudiados en el presente trabajo podemos afirmar que resultó inadecuada.

Una vez colocado el catéter epidural, se procedió en todos los casos a la administración de una dosis test con bupivacaina al 0,5% y adrenalina 1:200000 (3 ml), que sirvió para establecer la correcta localización del catéter. Algunos autores han postulado que la dosis test puede tener efecto analgésico (Rawal y cols, 2000). Es posible que los bajos requerimientos de isoflurano

(0,4% aproximadamente) en los grupos de pacientes que recibieron anestesia inhalatoria pura (salino epidural), estuvieran en relación con el efecto analgésico de la dosis test.

Las concentraciones de bupivacaina al 0.0625 % y 0.125% fueron seleccionadas en base a nuestra experiencia clínica en el tratamiento del dolor agudo (postoperatorio y obstétrico), donde ambas son efectivas e inducen escaso bloqueo motor. La asociación de AL y opioides (fentanilo, en nuestro estudio), potencia la "calidad" de la analgesia inducida por los AL, además de prolongar su duración de acción (Hodgson y Liu, 2000). Las dosis de fentanilo que se administran con mayor frecuencia cuando se emplean como coadyuvantes de los AL son de 2-5 µg/ml, y en nuestro estudio seleccionamos aquella utilizada en nuestro Servicio para el tratamiento del dolor agudo.

Una vez administrado el bolo epidural correspondiente no fue posible valorar con precisión el nivel metamérico del bloqueo, debido a las bajas concentraciones de AL utilizadas y al nivel torácico de la inyección. Por tanto durante el procedimiento quirúrgico, desconocíamos si el catéter estaba situado en el espacio epidural. Sin embargo, los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas respecto al consumo de isoflurano, en pacientes que recibieron AL epidural, lo que confirma "a posteriori", la correcta posición del catéter. Por otra parte, en el período postoperatorio todos los pacientes obtuvieron analgesia mediante la administración epidural de bupivacaina + fentanilo, lo que demuestra la adecuada posición del catéter epidural en todos los pacientes estudiados.

Inducción de la anestesia general (endovenosa)

En nuestro proyecto hemos utilizado midazolam en la inducción endovenosa para obtener amnesia y sedación. Estudios recientes han demostrado, que la administración de esta benzodiacepina reduce el dolor postoperatorio porque favorece la recuperación psicológica de los pacientes sometidos a cirugía (Zeev y cols, 2000).

La inducción endovenosa se llevó a cabo con tiopental sódico como hipnótico hasta conseguir la pérdida del reflejo palpebral; los resultados muestran (Tabla 13) que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, respecto a las dosis de tiopental requeridas. Este hecho demuestra que el bolo de 8 ml de bupivacaina a nivel epidural torácico (0,0625% o 0,125% más 2 µg/ml de fentanilo) no modificó los requerimientos de tiopental. Por otra parte, el valor promedio de tiopental en todos los grupos de estudio fue 4,9 mg/kg y coincide con las dosis utilizadas en la práctica clínica durante la inducción de la anestesia general.

La FC se mantuvo estable durante la inducción endovenosa y solo se apreció un aumento significativo después de la IET, en los Grupos 4 y 5. La ausencia de taquicardia puede explicarse en base a una adecuada premedicación anestésica (diazepam), a la prehidratación de los pacientes antes de iniciar la inducción epidural y/o a que el protocolo de inducción endovenosa incluía la administración de lidocaina (1 mg/kg), lo que atenúa la respuesta adrenérgica a la IET.

En la inducción, la presión arterial disminuyó de forma significativa tras la administración de los fármacos, que poseen efecto vasodilatador y cardiodepresor (tiopental, lidocaina, midazolam, atracurio), aunque no se registró hipotensión arterial, debido probablemente a la prehidratación con cristaloides. Si bien el estímulo de la intubación produjo un aumento significativo de la presión arterial en toda la población, se observó una PAD más baja en los grupos monitorizados por BIS. La presencia de una interacción entre la evaluación de la PRO-AN y el tratamiento epidural a nivel de la presión diastólica y el hallazgo de una PAD significativamente inferior en el Grupo 3, sugieren que el BIS pudo detectar mejor el efecto de la bupivacaina al 0,125% tras la intubación endotraqueal; de igual manera la PAM fue más baja en los grupos controlados por el BIS.

La IET como estímulo nociceptivo desencadena una respuesta simpática solo comparable a la esternotomía y disección aórtica. Nuestros resultados

muestran que los cambios de la presión arterial fueron más atenuados en los grupos controlados por el índice biespectral.

En el presente estudio, no disponemos de los valores basales del BIS en la sala de hospitalización, puesto que esta variable carece de utilidad en pacientes despiertos. El primer valor obtenido del número de BIS fue antes de la inducción endovenosa, es decir en el período que se ha denominado PRE-OP. En este momento, los pacientes estaban despiertos, habiendo recibido únicamente una dosis de 5 mg de diacepam por vía sublingual (premedicación anestésica) y presentaron un valor de BIS cercano a 100; esto demuestra que esta dosis de diacepam no tuvo un efecto sedante significativo que repercutiera sobre el número de BIS. Después de la administración de los fármacos utilizados durante la inducción (período PRE-IET), el BIS descendió de forma significativa alcanzando valores medios entre un rango de 35-46, valores que aseguran la pérdida de conciencia en todos los pacientes. Después de la IET, el BIS aumentó en todos los pacientes (55-62) hecho que demuestra que un estímulo nociceptivo intenso incrementa el nivel de conciencia y por tanto el número de BIS; sin embargo todos los pacientes mantuvieron un número de BIS inferior a 65. La evolución del número de BIS durante la inducción anestésica endovenosa, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

En general, podemos observar que durante la inducción endovenosa, los valores del BIS y la PAM sufrieron un descenso inicial en el período PRE-IET, para aumentar después de la intubación endotraqueal.

Mantenimiento de la anestesia

El análisis de los parámetros hemodinámicos muestra que la frecuencia cardíaca se mantuvo estable a lo largo de la intervención quirúrgica. La PAS y la PAM disminuyeron significativamente durante la primera hora de intervención en los grupos que recibieron bupivacaina al 0,125% + fentanilo (Grupos 3 y 6). También la PAD se mantuvo más baja durante la primera hora en el grupo 3 y

durante la segunda hora en los Grupos 2 y 3 (efecto de los tratamientos). Estos resultados sugieren la presencia de un bloqueo simpático producido principalmente por la concentración de bupivacaina al 0,125%. Al mismo tiempo los valores de la PAD y la PAM fueron más bajos cuando se utilizó el índice biespectral como medida de la profundidad anestésica.

Cuando valoramos el número de BIS observamos que este parámetro ha evolucionado de forma similar en todos los grupos de estudio, manteniéndose en general por debajo de 60. Cabe destacar que el número de BIS en el Grupo 6 durante la primera hora fue significativamente menor con respecto al grupo salino correspondiente. De forma similar el valor de BIS en este grupo también resultó inferior con respecto al Grupo 5 (bupivacaina al 0,0625%) transcurridas dos horas del mantenimiento de la anestesia. Estos resultados parecen indicar que la concentración de bupivacaina al 0,125% bloqueó de forma más eficaz las aferencias nociceptivas hacia los centros superiores y de esta manera permitió mantener un número de BIS más bajo con concentraciones de isoflurano inferiores a la de los grupos salinos. Al mismo tiempo, esta solución produjo un mayor bloqueo simpático.

En general, la monitorización de la anestesia combinada muestra que los grupos guiados por BIS tienen valores de PAM más bajos con respecto a los grupos evaluados por la presión arterial. Al mismo tiempo nuestros resultados demuestran que el índice biespectral es más bajo en los grupos evaluados por BIS. Otros autores (Song y col, 1997), al emplear la misma monitorización en la técnica balanceada (inhalatoria-endovenosa) han encontrado valores de BIS más altos en los pacientes monitorizados por el índice biespectral, esta discrepancia con nuestros resultados sugiere que el índice biespectral puede variar según la técnica anestésica utilizada.

En el presente trabajo, al analizar el parámetro BIS, hemos observado una interacción de la evaluación de la PRO-AN por el tratamiento, así la monitorización de la PRO-AN mediante parámetros cardiovasculares(variable primaria) en el Grupo 6 afectó el número de BIS (variable secundaria) en los

pacientes tratados con bupivacaina al 0,125%+fentanilo. Al descender la PAM disminuimos la concentración de isoflurano, sin embargo el número de BIS en el Grupo 6 fue el más bajo entre todos. Este hecho sugiere que la analgesia producida por la bupivacaina al 0,125%+fentanilo produjo una analgesia eficaz bloqueando la transmisión de impulsos hacia centros supraespinales.

Los requerimientos de isoflurano valorados por BIS y por PAM (variables primarias) en los grupos de estudio muestran una muy buena correlación $r^2 > 0.8$. Estos resultados indican que la administración de isoflurano no varió en función de los parámetros utilizados en la evaluación de la profundidad anestésica, durante la anestesia combinada. Por el contrario, autores como Song y col (1997), demostraron un consumo menor de inhalatorios (sevoflurano, desflurano) durante la anestesia balanceada en los grupos monitorizados por BIS; sin embargo estos pacientes necesitaron dosis más altas de relajantes musculares, debido a la mayor incidencia de tos y aumento de la presión de vía aérea. Nuestros resultados sugieren que la monitorización convencional de la profundidad anestésica mediante los parámetros hemodinámicos es tan adecuada como el índice bispectral para guiar la administración de isoflurano en el transcurso de la anestesia combinada epidural / general.

Uno de los problemas asociados a la administración de AL por vía espinal, es la aparición de hipotensión arterial, que se refleja con la administración de vasopresores (en nuestro caso efedrina) para mantener las constantes hemodinámicas dentro de los límites de la normalidad. La aparición de hipotensión relacionada con el efecto del AL epidural, podría representar un problema en nuestro estudio, puesto que las constantes cardiovasculares, se utilizaron en los Grupos 4, 5 y 6, como variables principales para determinar los requerimientos de isoflurano durante la fase de anestesia quirúrgica. Al analizar los requerimientos de efedrina según el tratamiento epidural administrado (salino, bupivacaina 0,0625 + 2µg/ml de fentanilo y bupivacaina 0,125 % + 2 µg/ml fentanilo) no se observaron diferencias estadísticamente significativas

respecto al número de pacientes/grupo que requirieron efedrina, mostrando que aproximadamente la mitad de la población estudiada, recibió una o más dosis del vasopresor para mantener la presión arterial dentro de los límites establecidos. Sin embargo, la comparación de las dosis de efedrina administradas por paciente y grupo, mostró que los pacientes que recibieron anestesia epidural (AL + opioide), necesitaron aproximadamente el doble de efedrina que los que recibieron anestesia inhalatoria pura (grupos control, que recibieron suero salino epidural). Este hecho puede explicarse por una mayor depresión cardiovascular inducida por la asociación de dosis bajas de isoflurano en presencia del bloqueo simpático espinal inducido por el AL. Por otra parte, las dosis de vasopresores fueron similares en los grupos que recibieron diferentes concentraciones de AL.

Extubación y salida de quirófano

Durante la extubación no se observaron cambios en la FC, por el contrario la presión arterial (PAS, PAD y PAM) se elevó en toda la población estudiada a excepción del Grupo 2 en el cual la presión sistólica no se modificó en relación a los valores BASALES. Las distintas soluciones de AL con fentanilo administradas durante el curso de la cirugía, así como la mezcla instaurada al cierre del peritoneo no atenuaron la respuesta vasopresora a la extracción del tubo orotraqueal y el despertar del paciente. Por otra parte el número de BIS en este período permaneció más bajo con respecto al PRE-OP, debido al efecto residual de los anestésicos administrados, sin embargo los pacientes fueron capaces de responder a la órdenes verbales.

A la salida del quirófano, se observa un efecto del tratamiento en el Grupo 6 que recupera las cifras basales de la presión arterial sistólica y media. De todos modos, la presión diastólica se normaliza en todos los grupos cuyos requerimientos fueron controlados por la PAM (Grupos 4 y 6).

El número de BIS a la salida del quirófano no experimentó cambios con respecto a la POST-EXT, sin embargo en los Grupos 5 y 6 se observan valores

más elevados e incluso el Grupo 6 recuperó el valor inicial del PRE-OP. Los pacientes del Grupo 6 (bupivacaina 0,125%) presentaron por tanto un nivel de conciencia y una situación hemodinámica más adecuada para su ingreso en la sala de Reanimación.

En nuestro estudio los sistemas de monitorización (BIS-PAM) utilizados para evaluar la PRO-AN, muestran una excelente correlación en los grupos salinos (Grupos 1 y 4) y los que recibieron bupivacaina al 0,0625%(Grupos 2 y 5). Sin embargo la correlación en los grupos que recibieron bupivacaina al 0,125% y fentanilo (Grupos 3 y 6) no ha sido tan elevada, probablemente debido al efecto del tratamiento administrado que redujo la PAM. Así a medida que desciende la PAM, la correlación también disminuye. Este hecho sugiere que durante la anestesia combinada y otras técnicas donde pudiera aparecer la hipotensión arterial es necesario monitorizar al mismo tiempo los parámetros hemodinámicos y el número BIS.

Período postoperatorio.

En nuestro estudio se valoraron las constantes cardiovasculares a la llegada de los pacientes a la Sala de Reanimación, observándose cifras de presión arterial significativamente inferiores en los grupos que recibieron anestésico local+opioide. (Tabla 36).

Con el fin de proporcionar analgesia postoperatoria, todos los pacientes del estudio recibieron en el momento de cerrar el peritoneo una infusión epidural de bupivacaina al 0,125% más 2 µg/ml de fentanilo (5ml/hr) que se mantuvo durante las primeras 48 horas del postoperatorio.

Los valores de la PAM observados en Reanimación en los pacientes anestesiados mediante ACEG, probablemente reflejan un efecto aditivo de la concentración de AL epidural utilizados durante la intervención, junto a las administrados en la infusión, orientada a proporcionar analgesia en el postoperatorio. El descenso de la PAM podría deberse también a un posible efecto analgésico "preventivo" a nivel espinal, inducido por la administración de

AL durante la intervención quirúrgica. Por otra parte los valores del VAS obtenidos al ingreso de los pacientes fueron similares en todos los grupos, e inferior a 3. Podría pensarse que existe una cierta contradicción entre los valores del VAS (inferiores a 3) y los valores de la PAM observados al ingreso de los pacientes en la sala de Reanimación; si la PAM refleja una respuesta simpática al dolor y esta variable es menor en los pacientes que recibieron ACEG, estos pacientes deberían presentar valores de VAS menores a los del grupo salino epidural. Las posibles razones para explicar este hallazgo son por una parte, la suma del efecto vasodilatador de los AL en pacientes que recibieron ACEG y la baja intensidad del dolor en todos los pacientes ($VAS < 3$) que hizo imposible establecer diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Aunque la intensidad del dolor fue baja a la llegada de los pacientes a la Sala de Reanimación, durante el período de ingreso en esta Unidad (aproximadamente unas cinco horas de promedio), 29 pacientes solicitaron analgesia de rescate, demostrando que la solución epidural administrada fue insuficiente para controlar de forma eficaz el dolor en un 50% de los sujetos estudiados. Por otra parte, el único efecto indeseable que tuvo prevalencia en los pacientes estudiados fueron las náuseas y vómitos, que aparecieron en 19 y 13 pacientes respectivamente (32-22% de pacientes) esta cifra es ligeramente menor a la observada en la población de pacientes que recibieron anestesia general balanceada (Eberhart y cols, 2000). Es probable que la ausencia de dolor posoperatorio y las bajas dosis de opioides administradas por vía espinal, sean las causas de la baja incidencia de náuseas y vómitos en nuestros pacientes. En todos los casos las náuseas y vómitos remitieron tras la administración de una dosis única de 10 mg de metoclopramida por vía endovenosa.

A las 24 horas del postoperatorio el VAS en reposo fue en todos los grupos inferior a 3, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados en el período intraoperatorio con AL y fentanilo. Estos

resultados sugieren de nuevo cierto efecto preventivo (pre-emptive) de los AL + opioides administrados durante el período intraoperatorio. Sin embargo, es probable que los pacientes tuvieran dolor en movimiento (tos, defecación, ambulación, etc), puesto que aproximadamente la mitad de ellos solicitó y recibió una (o más dosis) de metamizol durante las primeras 24 horas del postoperatorio.

Un aspecto importante del presente estudio es el "recuerdo intraoperatorio" de los eventos ocurridos durante el acto anestésico-quirúrgico.

Tal como se ha comentado en la introducción, pacientes con una adecuada profundidad de la anestesia, raramente presentan "recuerdo intraoperatorio". Sin embargo, la incidencia aumenta cuando las dosis o concentraciones de anestésicos generales administrados son insuficientes para asegurar una adecuada profundidad anestésica. En nuestro estudio hemos utilizado como medida de la profundidad de la anestesia cambios en la PAM y el número de BIS; y se ha valorado el recuerdo o memoria explícita a las 72 horas del postoperatorio, utilizando un cuestionario. Nuestros resultados muestran que, independientemente de la concentración de isoflurano+ N₂O administrado, y del tipo de monitorización utilizado (BIS o PAM), ninguno de los pacientes presentó recuerdo intraoperatorio, lo que junto con el resto de resultados obtenidos, consolida el hecho que todos los protocolos utilizados en el estudio (anestesia inhalatoria pura y ACEG) proporcionaron una adecuada profundidad anestésica. Sin embargo, quisiéramos mencionar, que aún a pesar de la importancia del recuerdo intraoperatorio, no existen en la actualidad métodos precisos para su evaluación. Según algunos autores, las concentraciones de anestésicos que bloquean la memoria explícita e implícita durante la anestesia general, son inferiores a aquellas que impiden la respuesta voluntaria a la orden verbal (CAM "awake"); aparentemente, el aprendizaje implícito y explícito durante la anestesia, se suprime por la administración de las mismas concentraciones de isoflurano. Sin embargo, otros investigadores observaron que eran necesarias dosis elevadas de

isoflurano (> 0.6%) para abolir la memoria durante la cirugía, hecho que probablemente está en relación a diferencias metodológicas utilizadas en los distintos estudios (Ghoneim y Block, 1997). Otros autores han valorado las dosis de anestésicos utilizadas en aquellos pacientes que presentaron despertar intraoperatorio, comparándolas con las dosis recibidas por pacientes sin recuerdo, demostrando que existen diferencias significativas entre ambos grupos (Ranta y cols, 1996). Estos investigadores pudieron demostrar además que los trastornos cognitivos son más frecuentes en ancianos después de la anestesia general, pero el despertar intraoperatorio tiene mayor incidencia en los pacientes jóvenes.

Respecto al tipo de monitorización de la profundidad de la anestesia y su influencia sobre el despertar intraoperatorio, existe una estrecha correlación entre el número de BIS y las escalas de sedación, los test de memoria y el retorno de la conciencia en voluntarios y pacientes quirúrgicos (Chamoun, 2000). De esta forma, el recuerdo de eventos intraoperatorios es más frecuente, cuando el número de BIS durante la cirugía es relativamente elevado, mientras que dicho recuerdo no aparece con valores de BIS inferiores a 60. Sin embargo otros estudios sostienen que en presencia de valores de BIS entre 40-60, es posible procesar la información auditiva, por lo que es factible que aparezca el recuerdo intraoperatorio (Lubke y cols, 1999). Como se puede apreciar, las dosis (concentraciones) de anestésicos necesarias para prevenir el recuerdo intraoperatorio no se conocen con exactitud y su correlación con el número de BIS, no ha sido establecida de forma definitiva. En la práctica clínica, como prevención de la aparición de memoria explícita e implícita, se utilizan la administración de benzodiazepinas (midazolam, diazepam, otras), o bien la escopolamina, cuyo uso es menos frecuente debido a las posibles reacciones psicopáticas que puede producir. Nuestros pacientes recibieron todos ellos una premedicación (la noche antes de la intervención y dos horas antes de la cirugía) con diazepam y midazolam en la inducción endovenosa, lo que aseguró la ausencia de recuerdo intraoperatorio.

En resumen podemos afirmar que la administración de bajas concentraciones de anestésicos locales por vía epidural durante la anestesia combinada epidural/general, disminuye los requerimientos intraoperatorios de isoflurano, sin la aparición del recuerdo intraoperatorio. Por otra parte, existe una buena correlación entre los valores de BIS y PAM tanto durante la anestesia inhalatoria pura (utilizando isoflurano y N₂O) como durante la ACEG; sin embargo puesto que estas dos variables miden o evalúan diferentes componentes de la anestesia (estado de conciencia y respuesta simpática al estímulo nociceptivo), deberían evaluarse de forma simultánea (y no alternativa), con el fin de asegurar una correcta profundidad de la anestesia durante el acto quirúrgico. La estabilidad hemodinámica y la ausencia de memoria explícita en los grupos guiados por BIS demuestran que el número de BIS escogido (inferior a 60) para controlar la anestesia combinada ha resultado apropiado en todos los pacientes.

VII. CONCLUSIONES

1.- La administración epidural de bupivacaina a bajas concentraciones (0,0625 % y 0,125%) con fentanilo (2µg/ml), en perfusión continua durante la anestesia combinada Epi/General, disminuyó los requerimientos intraoperatorios de isoflurano en aproximadamente un 35%.

2.- Existió una muy buena correlación ($r^2 = 0,93$), para los requerimientos de isoflurano, teniendo en cuenta la variable primaria el nº BIS, en los grupos 1-3 y la PAM, en los grupos 4-6. El consumo intraoperatorio de isoflurano no varió, cuando los requerimientos del mismo se establecieron en base a cambios de la PAM o del número de BIS.

3.- Los diferentes bolos de tratamiento epidural administrados antes de la inducción de la anestesia general no modificaron los requerimientos de tiopental.

4.- La concentración de bupivacaina al 0,125% con fentanilo produjo presiones arteriales diastólicas significativamente más bajas durante la inducción endovenosa y la intubación endotraqueal. Al mismo tiempo a nivel de la PAD se detectó una interacción del tipo de evaluación por el tratamiento.

5.- Durante la fase de mantenimiento la PAM disminuyó en los grupos de tratamiento con bupivacaina al 0,125%+fentanilo 2µg/ml.

6.- La frecuencia cardíaca se mantuvo estable durante los períodos pre, intra y postoperatorio.

7.- El número de BIS durante el período de mantenimiento fue más bajo en los grupos guiados por BIS, detectándose una interacción entre el tipo de evaluación de la PRO-AN y el tratamiento.

En nuestro estudio, existió una excelente correlación entre los valores del BIS y de la PAM en los grupos que recibieron suero salino epidural ($r^2 > 0.9$), sin embargo esta correlación (BIS-PAM), no ha sido tan alta en los grupos de tratamiento con AL+opioide, debido al descenso de la presión arterial. Es por ello que durante la anestesia combinada EPI/GRAL es conveniente emplear conjuntamente ambos sistemas para la monitorización de la PRO-AN.

8.- La administración de AL+opioides por vía epidural, durante la anestesia combinada EPI/GRAL, induce una mayor hipotensión arterial que la técnica inhalatoria pura, ya que los pacientes requirieron dosis significativamente mayores de efedrina para mantener la presión arterial dentro los límites de la normalidad.

9.- Los diferentes tratamientos administrados por vía epidural durante el mantenimiento de la anestesia, no atenuaron la respuesta adrenérgica a la extracción del tubo endotraqueal.

10.- Durante la post-extubación y salida de quirófano el número de BIS alcanzó valores aproximados de 80, hecho que demuestra la presencia de un efecto hipnótico-sedante residual, de los anestésicos inhalatorios administrados.

11.- En el momento de ingreso en la Sala de Reanimación, se constataron presiones arteriales significativamente inferiores en los grupos que recibieron AL+opioide por vía epidural. Este efecto podría explicarse en base a un efecto aditivo de los AL epidurales administrados en el intra y postoperatorio inmediato.

12.- A la llegada en la Sala de Reanimación toda la población del estudio presentó un buen grado de analgesia (VAS<3), sin embargo durante las primeras horas del posoperatorio inmediato aproximadamente el 50 % de la

población solicitó analgesia de rescate, este hecho indicaría que la perfusión epidural continua de bupivacaina al 0,125%+fentanilo 2µg/ml, administrada a todos los pacientes posterior al cierre del peritoneo, no fue suficiente para controlar el dolor de forma eficaz.

13.- A las 24 hs los pacientes del grupo que recibió bupivacaina al 0,125%+fentanilo 2µg/ml en el período intraoperatorio, presentó el VAS más bajo; de todos modos ningún paciente superó un VAS de 3.

14.- Ningún paciente del estudio presentó recuerdo de los eventos intraoperatorios.

VIII. ABREVIACIONES

ABREVIACIONES

ACEG	= anestesia combinada epidural general
ADME	=Asta dorsal de la médula espinal
AL	= anestésico local
ASA	= Valoración del estado físico del paciente según la <i>American Society of Anesthesiologists (ASA)</i>
BIS	= índice biespectral
BPC	= Bomba de perfusión continua
CAM	= Concentración alveolar media
CGRP	= Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CMCO ₂	= Consumo metabólico cerebral de oxígeno
CMET	=Concentración media espirada total (isoflurano)
CRF	= Capacidad residual funcional
E.V.	= Endovenoso
ECG	= Electrocardiograma
EEG	= Electroencefalograma
EEM	= Error estandar de la media
FC	= Frecuencia cardíaca
Fmax	= Fuerza máxima de contracción (miocardio)
FR	= Frecuencia respiratoria
FSC	= Flujo sanguíneo cerebral
g	= gramos
GABA	= Acido gamma amino butírico
HTA	= Hipertensión arterial
I.V.	= Endovenoso
IET	= intubación endotraqueal
IMAO	= Inhibidores de la monoamino oxidasa
Kg	= kilogramos
l.p.m.	= latidos por minuto
LCR	= Líquido cefalorraquídeo
m	= metro

mg = miligramos

ml = mililitros

mm = milímetros

N₂O = Oxido nitroso

NO = Oxido nítrico

p.o. = vía oral

PA = Presión arterial

PAD= Presión arterial diastólica

PAM= Presión arterial media

PAS = Presión arterial sistólica

PESS= Potenciales evocados somatosensoriales

PET = Tomografía por emisión de positrones

PIC = Presión intracraneal

POE = Péptidos opioides endógenos

POST-IET = Posterior a la intubación endotraqueal

PRE-IET= Antes de la intubación endotraqueal

PRE-OP = Preoperatorio

PRO-AN = Profundidad de la anestesia

PVC = Presión venosa central

RO= Receptores opioides

% Sat O₂ = Porcentaje de saturación de oxígeno

SEF = Frecuencia de cuña espectral

SMF = Frecuencia mediana espectral

SNC = Sistema nervioso central

SOE = Sistema opioide endógeno

SRA= Sistema reticular ascendente

µg = microgramos

V/Q = ventilación/ perfusión

VAS= Escala Visual Analógica

VIP = Polipéptido intestinal vasoactivo

Vmax = Velocidad máxima de acortamiento (fibras miocárdicas)

IX. BIBLIOGRAFÍA

ABDULLA FA, ANEJA I, BHARGAVA KP. Effect of morphine on far-field evoked potentials somatosensory in the rat. *Neuropharmacology* 1989; 28: 69-73.

ABDULLA FA, SMITH PA. Axotomy reduces the effect of analgesic opioids yet increases the effect of nociceptin on dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 1998; 18 (23):9685-9694.

ADLER L, FIRESTONE L, MINTUN M. Central mechanisms of pain and opioid analgesia elucidated by positron emission tomography. *Anesthesiology* 1994; 81: A 917.

AKIL H, MENG F, MANSOUR, THOMPSON R, XIE GX, WATSON B. Cloning and characterization of multiple opioid receptors. *NIDA Res Monogr* 1996; 161:127-140.

AKIL H, OWENS C, GUTSTEIN H, TAYLOR L, CURRAN E, WATSON S. Endogenous opioids: overview and current issues. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51:127-140.

ANTOGNINI JF, WANG XW, CARSTENS E. Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology* 2000; 92: 559-566.

BARON JF, BERTRAND M, BARRE E, GODET G, MUNDLER O, CORIAT P, VIARS P. Combined epidural and general anesthesia versus general anesthesia for abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*. 1991;75(4):611-618.

BELL SD. The correlation between pulmonary function and resting and dynamic pain scores in post-aortic surgery patients. *Anesth Analg* 1991; 72:S18.

BENDO AA, KASS IS, HARTUNG J, COTTRELL JE. Neurophysiology and Neuroanesthesia. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editores. *Clinical Anesthesia*. EEUU:JB Lippincott Company, 2^a Ed, 1992: 871-918.

BERDE CH. Respiratory effects of opioids. *Newsletter* 1997July/Aug.

BERNARDS CM. Epidural and intrathecal opioids. Which drugs should we choose and how should they be used. En: Schwartz AJ, Matjasko MJ, Otto CW eds. Chapter 2 *The American Society of Anesthesiologists, Inc. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins* 1999: 13-30.

BIHM CC, WILLIAMS CL, BURKS TF. Central actions of endomorphins: new endogenous opioids. *Proc West Pharmacol Soc* 1998; 41: 81-83.

BILLARD V, GAMBÚS PL, CHAMOUN N, STANSKY DR, SHAFER SL. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 45-58.

BLACHER RS. On awakening paralyzed during surgery. A syndrome of traumatic neurosis. *JAMA* 1975; 234:67-68.

BLANCO J, BLANCO E, ALVAREZ J. Líquido cefalorraquídeo. En: *Fisiología Aplicada a la anestesiología*; Ed Argon. Cap 22 1996; 427-430.

BUTTERWORTH JF, STRICHARTZ GR. Molecular mechanisms of local anesthetics: A review. *Anesthesiology* 1990; 72:711.

CASATI L, FERNÁNDEZ-GALINSKI S, BARRERA E, POL O, PUIG MM. Evaluation of depth of anaesthesia during endotracheal parameters and the bispectral index. *European Journal of Anaesthesiology* 2000; supp 19, p 22.

CELLI BR, RODRIGUEZ KS, SNIDER GL. A controlled trial of intermittent positive pressure breathing, incentive spirometry, and deep breathing exercises in preventing pulmonary complications after abdominal surgery. *Am Rev Respir Dis* 1984;130: 12-15.

CERVERÓ F, LAIRD JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C y cols. (Eds). *Tratamiento del dolor: teoría y práctica*. Barcelona, MCR 1995: 9-25.

CHAMOUN N. The position of Aspect. *Anesthesiology* 2000; 92:897-898 (letter).

CHAPMAN V, WILDMAN MA, DICKENSON AH. Distinct electrophysiological effects of two spinally administered membrane stabilising drugs, bupivacaine and lamotrigine. *Pain* 1997;71(3):285-295.

CHAUVIN M. Analgesici centrali. En: *Farmacologia nella pratica anestesiológica*. P. Duvaldestein 2ª Ed 1989; p 72.

CHORTKOFF B, BENNETT H, EGER EI. Does nitrous oxide antagonize isoflurane-induced suppression of learning?. *Anesthesiology* 1993; 79:724-732.

CLARKSON CW, HONDEGHEM LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985;62(4):396-405.

COUSINS MJ, VEERING B. En: epidural neural blockade. En: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (Eds). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain* (3rd edition). Philadelphia: Lippincott 1998; 243-322.

CRAIG DG. Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg* 1981;60:46-52.

CUSCHIERI RJ, MORRAN CG, HOWIE JC, MCARDLE CS. Postoperative pain and pulmonary complications: comparison of three analgesic regimen. *Br J Surg*. 1985;72(6):495-498.

DAHLSTROM B, HEDNER T, MELLSTRAND T, NORDBERG G, RAWAL N, AND SJOSTRAND U. Plasma and cerebrospinal fluid kinetics of morphine. *Advances in Pain research and therapy* 1986; 8:37-42.

DARLAND T, HEINRICHER MM, GRANDY DK. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. *Trends Neurosci*. 1998;21(5):215-221.

de LEON-CASASOLA OA, PARKER BM, LEMA MJ, GROTH RI, ORSINI-FUENTES J. Epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia. Differences in the postoperative course of cancer patients. *Reg Anesth*. 1994;19(5):307-315.

DICKENSON AH. Neurophysiology of opioid poorly responsive pain. *Cancer Surv*. 1994;21:5-16.

DICKENSON AH. Pharmacology of pain transmission and control. Refresher course syllabus, IASP Press 1996: 113-121.

DICKENSON AH. The roles of transmitters and their receptors in systems related to pain and analgesia. En: *Pain 1999- An updated review*, IASP Press, Seattle 1999; 381-383.

DIETZ FB, JAFFE RA. Bupivacaine preferentially blocks ventral root axons in rats. *Anesthesiology* 1997; 86: 172-180.

DOENICKE A, ROIZEN M, HOERNECKE R, HARBAUER K, SHUBERT S, ZABA Z. Tiva with etomidate or propofol in day-case surgery: is the bispectral index a useful parameter for to lower the maintenance dose?. *Anesthesiology* 1999; 88:S1-424.

DOMINO KB. Closed malpractice claims for awareness during anesthesia. *ASA Newsletter* 1996; 60:14-17.

DRIESSEN JJ, HARBERS JB, van EGMOND J, BOOIJ LH. Evaluation of the electroencephalographic bispectral index during fentanyl-midazolam anaesthesia for cardiac surgery. Does it predict haemodynamic responses during endotracheal intubation and sternotomy? *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16(9):622-627.

DUGGAN J, DRUMMOND GB. Activity of lower intercostal and abdominal muscle after upper abdominal surgery. *Anesth Analg.* 1987;66(9):852-855.

EBERHART LH, SEELING W, ULRICH B, MORIN AM, GEORGIEFF M. Dimenhydrinate and metoclopramide alone or in combination for prophylaxis of PONV. *Can J Anaesth.* 2000;47(8):780-785.

EGER EI II: The pharmacology of isoflurane. *Br J Anaesth* 1984; 56. 71 S-99 S.

EGER EI . New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 906-922.

EISENACH JC, DE KOCK M, KLIMSCHA W. Alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology.* 1996;85(3):655-674.

EISENACH JM, SALEM W. Epidural and spinal narcotics. *ASA* 1997.

FERIA M. Neuroquímica funcional del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C y cols. (Eds). *Tratamiento del dolor: teoría y práctica.* Barcelona, MCR 1995: 27-40.

FERNÁNDEZ D, RUÉ M, MORAL V, CASTELLS C, PUIG MM. Spinal anesthesia with bupivacaine and fentanyl in geriatric patients. *Anesth Analg.* 1996;83(3):537-541.

FERRANTE FM, BARBER MJ, SEGAL M, HUGHES NJ, DATTA S. 0.0625% bupivacaine with 0.0002% fentanyl via patient-controlled epidural analgesia for pain of labor and delivery. *Clin J Pain.* 1995 Jun;11(2):121-126.

FILE SE, BALAKRISHNAN J, MURRAY A . Effects of nitrous oxide on memory for instructions in dental patients. *Hum Psycho-Pharmacol* 1992; 7: 37-44.

FINK BR. Mechanism of differential epidural block. *Anesth Analg* 1986; 65: 325-329.

FLAISHON R, WINNDSOR A, SIGL J, SEBEL PS. Recovery of consciousness after Thiopental or Propofol. *Anesthesiology* 1992; 86:613-619.

FLÓREZ J, HURLÉ MA. Opioids in respiration and vomiting. En: Herz A, Akil H, Simon, EJ, eds. *Opioids, Part I and II (handbook of experimental Pharmacology)*, vol. 104. Berlin: Springer 1992.

FLÓREZ J, REIG E. *Terapéutica farmacológica del dolor*. EUNSA, Pamplona 1993; 41-80.

FORD G, WHITELAW W, ROSENTHALT. Diaphragmatic function after upperabdominal surgery in humans. *Am Rev Respir Dis* 1987; 127:431-435.

FRIEDMAN Y, KING BS, RAMPIL IJ. Nitrous oxide depresses spinal F waves in rats. *Anesthesiology* 1996; 85: 135-141.

GARIBALDI RA, BRITT MR, COLEMAN ML, READING JC, PACE NL. Risk factors for postoperative pneumonia. *AM J MED* 1981; 70:677-680.

GHONEIM MM, BLOCK RI. Learning and memory during general anesthesia and up date. *Anesthesiology* 1997; 87:387-410.

GILBERT HC, VENDER JS. Monitoring the anaesthetized patient. *Clinical Anesthesia*. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting R, editores. *Clinical Anesthesia*. EEUU: JB Lippincott Company, 2ª Ed, 1992: 737-770.

GLASS PS, ESTOK P, GINSBERG B, GOLDBERG JS, SLADEN RN: Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg* 1992; 74: 345-351.

GLASS PS, BLOOM M, KEARSE L, ROSOW C, SEBEL P, MANBERG P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:836-847.

GLASS PS. Anesthetic drug interactions. An insight into general anesthesia - its mechanism and dosing strategies. *Anesthesiology* 2000; 88: 5-6.

GOULAY GK, KOWALSKY SR, PLUMMER JL, CHERRY DA, GAUKRAGER P, COUSINS MJ. The transdermal administration of fentanyl in treatment of postoperative pain: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989; 37:193-202.

GUIGNARD B, MENIGAUX CH, DUPONT X, FLETCHER D, CHAUVIN M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-167.

GYULAI FE, FIRESTONE LL, MINTUN MA, WINTER PM. In vivo imaging of human limbic responses to nitrous oxide inhalation. *Anesth Analg* 1996; 83: 291-298.

HANS P, BRICHANT JF, DEWANDRE PY, BORN JD, LAMY M. Effects of two calculated plasma sufentanil concentrations on the hemodynamic and bispectral index responses to Mayfield head holder application. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999; 11: 81-85.

HAO JX, KUPERS R, WIESENFELD-HALLIN Z. Systemic lidocaine induces expansion of the receptive field of spinal dorsal horn neurons in rats. *Exp. Brain Res* 1998; 118: 431-434.

HEAVNER JE, SHI B, PITKANEN M. Nitric oxide synthesis inhibition enhances bupivacaine cardiotoxicity. *Reg Anesth* 1996; 21: 243-248.

HEIER T, STEEN PA. Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:1087-1100.

HJORTH B. Analysis based on time domain properties. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970; 29: 306-310.

HODGSON PS, LIU SS. New developments in spinal anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 2000; 18(2):235-249.

ISELIN CHAVES IA, FLASHION R, SEBEL PS, HOWEL S, GAN TJ, SIGL J, GINSBERG B, GLASS PS. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness and the bispectral index. *Anesth Analg* 1998; 87(4): 949-955.

JAMES C., WINSTON-SALEM. Epidural and Spinal narcotics 1997; ASA Refresher Courses.

JEROME H., WILLIAM R. Opioid analgesics and antagonist. En: Goodman and Gilman's 9 Ed 1984; 485-495.

JOHNS RA, MOSCICKI JC, DI FAZIO CA. Nitric oxide synthase inhibitor dose-dependently and reversibly reduces the threshold for halothane anesthesia: A role for nitric oxide in mediating consciousness?. Anesthesiology 1992; 77: 779-784.

JOHNSTONE RE, JOBES DR, KENNEL EE, BEHAR MG, SMITH TC. Reversal of morphine anesthesia with naloxone. Anesthesiology 1974; 41: 361-367.

JONES R. Desflurane and sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade? Br J Anaesth 1990; 65:527.

JONES AK, FRISTON KJ, QI LY, HARRIS M, CUNNINGHAM VJ, JONES T, FEINMAN C, FRACKOWIAK RS. Sites of action of morphine in the brain. Lancet 1991; 338: 825.

JONES JG. Perception and memory during general anaesthesia. Br J Anaesth 1994; 73:31-37.

JONES MV, BROOKS PA, HARRISON NL. Enhancement of γ -aminobutyric acid- activated Cl^- currents in cultured rat hippocampal neurones by three volatile anesthetics. J Physiol (Lond) 1992; 449: 279-293.

KATOH T, IKEDA K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 1998;88(1):18-24.

KATOH T, SUZUKI A, IKEDA K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurano. Anesthesiology 1998; 88: 642-650.

KEARSE LA JR, ROSOW C, ZASLAVSKY A, CONNORS P, DERSHWITZ M, DENMAN W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. Anesthesiology. 1998 ;88(1):25-34.

KEIFER JC, BAGHDOYAN HA, BECKER L, LYDIC R. Halothane decreases pontine acetylcholine release and increases EEG spindles. Neuroreport. 1994;5(5):577-580.

KENDIG JJ, MACIVER MB, ROTH SH. Anesthetic actions in the hippocampal formation. *Ann NY Acad Sci* 1991; 625: 37-53.

KISSIN I. General anesthetic action: an obsolete notion?. *Anesth Analg* 1993; 76: 215-218.

LAURETTI GR, REIS MP, PRADO WA, KLAMT JG. Intrathecal morphine and neostigmine: Effective combined analgesia for postoperative pain in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. *Reg Anes* 1997; 20:60 (Abstract).

LE BORGNE S, ROBILLART A, ZEISSER M, MANGIN M, DUPEYRON JP. The association of continuous peridural anesthesia with general anesthesia. Apropos of 2 accidents. *Cah Anesthesiol.* 1991;39:171-174.

LEE DD, KIMURA S, DE QUATTRO V. Noradrenergic activity and silent ischemia in hypertensive patients with stable angina: Effect of metoprolol. *Lancet* 1989;1:403-406.

LESLIE K, SESSLER DI, SCHOROEDER M, WALTERS K. Propofol blood concentraion and the bispectral index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1995; 81: 1269 -1274.

LIU WHD, THORP AS, GRAHAM SG, AITKENHEAD AR. Incidence of awareness and recall during general Anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 46:437.

LUBKE G, KERSSSENS C, PHAF H, SEBEL PS. Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* 1999; 90: 670-680.

LUNN JK, STANLEY TH, EISELE J, WEBSTER L, WOODWARD A. High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: Plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. *Anesth Analg* 1979;58:390.

MACINTOSH 'S R. Cerebrospinal fluid. En: Lumbar puncture and spinal analgesia. Churchill Livingstone ed. Edinburgh 1978; 71- 80.

MALHORTA N, ROIZEN MF. Laboratory testing. *Probl Anesth* 1991; 5:575-590.

MALLAMPATI SR. Clinical signs to predict difficult tracheal intubation(hypotesis). *Can Anaesth Soc J* 1983; 30:316.

MALVIYA S, LERMAN J: The blood/gas solubilities of sevoflurane, isoflurane, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults. *Anaesthesiology* 1990; 72 :793-796.

MANGANO DT, BROWNER WS, HOLLENBERG M, LONDON MJ, TUBAU JF, TATEO IM. Association of perioperative myocardial with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 1990; 323:1781-1788.

MANNINEM P, LAM A, NICHOLAS J: The effects of isoflurane and potentials in humans: *Anesth Anal* 1985; 64:43.

MARSHALL C, LINDGREN L, MARSHALL BE: Effects of halothane, enflurane and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs in vitro. *Anaesthesiology* 1984; 60:304-308.

MASUDA T, JINNOUCHI Y, KITAHATA H, KIMURA H, OSHITA S. Changes of arterial blood pressure and heart rate during induction of anesthesia with propofol- - efficacy of propofol titration using bispectral index as an indicator. *Masui* 1999; 48: 621-626.

MC MENEMIN IM, PARBROOK GD. Comparison of the effects of subanaesthetic concentrations of isoflurane or nitrous oxide in volunteers. *Br J Anaesth* 1988; 60: 56-63.

MEYERS J, LEMBECK L, O'KANE H , BAUE AE. Changes in functional residual capacity of the lung after operation. *Arch Surg* 1975; 110:576-583.

MINAMOTO Y, NAKAMURA K, TODA H, MIYAWAKI I, KITAMURA R, VINH VH, HATANO Y, MORI K. Suppression of acetylcholine-induced relaxation by local anesthetics and vascular NO-cyclic GMP system. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1054-1060.

MIYAZAKI H, NAKAMURA Y, ARAI T, KATAOKA K. Increase of glutamate uptake in astrocytes: a possible mechanism of action of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1997; 86:1359-1366.

MURGA G, SAMSÓ E, VALLÉS J, CASANOVAS P, PUIG MM. The effect of clonidine on intra-operative requirements of fentanyl during combined epidural/general anaesthesia. *Anaesthesia* 1994; 49: 999-1002.

NIETGEN GW, CHAN CK, DURIEUX ME. Inhibition of lysophosphatidate signaling by lidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1997; 86: 1112-1119.

NOBLE F, SMADJA C, VALVERDE O, MALDONADO R, CORIC P, TURCAUD S, FOURNIE-ZALUSKI MC. Pain suppressive effects on various nociceptive stimuli (thermal, chemical, electrical and inflammatory) of the first orally active enkephalin-metabolizing enzyme inhibitor RB 120. *Pain* 1997; 73(3):383-391.

OLSCHEWSKI A, HEMPELMANN G, VOGEL W, SAFRONOV BV. Blockade of Na⁺ and K⁺ currents by local anesthetics in the dorsal horn neurons of the spinal cord. *Anesthesiology* 1998; 88: 172-179.

PALMER CM, VOULGAROPOULOS D, ALVES D. Subarachnoid fentanyl augments lidocaine spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth* 1995; 20: 389- 394.

PATHACK K, BROWN R, CASCORBI H, NASH C JR. Effects of fentanyl and morphine on intraoperative somatosensory cortical evoked potentials. *Anesth. Analg* 1984; 63: 833-837.

PLANAS ME, RODRÍGUEZ L, SÁNCHEZ S, POL O, PUIG M M. Pharmacological evidence for the involvement of the endogenous opioids system in the response to local inflammation in the rat paw. *Pain* 1995; 60:67-71.

POL O, PUIG M M. Peripheral inflammation increases the expression of mRNA that codifies for the μ -opioid receptor in mice intestine. *Soc. Neurosc* 25 , 1999; p 1035.

PRICE D D, BUSH FM, LONG S, HARKINS SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994; 56:217-226.

PRIOR PF. The EEG and detection of responsiveness during anaesthesia and coma. En: Rosen M, Lunn JN, editores. *Consciousness, Awareness, and Pain in General Anesthesia*. London: Butterworths, 1987; p 34.

PUIG M M, MONTES A. Opioids: From receptors to clinical application. *Current Review of Pain*, P. Raj, Ed 1998; pp 234-241.

PUIG M M, POL O. Peripheral effects of opioids in a model of chronic intestinal inflammation in mice. *J Pharmacol Exper Ther* 1998; 287:1068-1075.

PUIG M M. Asociación de analgésicos en modelos animales: Tipos de interacción. Libro de Ponencias, XXIII Congreso de la SEDAR, 1997; pp 173-174.

PUIG M M. Mechanisms of spinal opioid analgesia. In "Highlights in Regional Anaesthesia and Pain Therapy", Ed A. Van Zundert, ESRA, Hadjigeorgiou Printings, Cyprus, 1999; pp 148-153.

QUOCK RM, KOUCHICH FJ, TSENG LF. Does nitrous oxide induce release of brain opioid peptides?. *Pharmacology* 1985; 30: 95-99.

RADEMAKER BM, RINGERS J, ODOOM JA, DE WIT LT, KALKMAN CJ, OOSTING J. Pulmonary function and stress response after laparoscopic cholecystectomy: Comparison with subcostal incision and influence of thoracic epidural analgesia. *Anesth Analg* 1992; 75: 381-385.

RAMPIL IJ, KING BS. Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology* 1996; 85: 129-134.

RAMPIL IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 980-1002.

RAMPIL IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.

RANTA S, JUSSILA J, HYNYNEN M. Recall of awareness during cardiac anaesthesia: influence of feedback information to the anaesthesiologist. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 554-560.

RANTA S, RANTA V, AROMAA U. The claims of compensation for awareness with recall during general anaesthesia in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 42:356-359.

RAWAL N, HOLMSTROM B, CROWHURST JA, VAN ZUNDERT A. The combined spinal-epidural technique. *Anesthesiol Clin North America* 2000; 18(2):267-295.

RAWAL N, SJOSTRAND U, CHRISTOFFERSSON E, DAHLSTROM B, ARVILL A, RYDMAN H. Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: Influence on postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth Analg* 1984; 63: 583-592.

RAWAL N. Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. *Surg Clin North Am.* 1999 Apr;79(2):313-344.

RICHARDS CD. En: search of the mechanisms of anaesthesia. *Trends Neurosci* 1980; 9-13.

ROJAS A, GONZÁLEZ- DARDER JM. Tolerancia y reactivación de la analgesia de la morfina por vía subcutánea e intratecal. Estudio experimental en la rata. *Rev Esp Dolor* 1996; 3:87-95.

RUCQUOI M, CAMU F. Cardiovascular responses to large doses of alfentanil and fentanyl. *Br J Anaesth* 1983;55Suppl 2: 223 S-230 S.

SAMSÓ E, VALLÉS J, POL O, GALLART LL, PUIG MM. Comparative assessment of the anaesthetic/analgesic effects of intramuscular and epidural clonidine in humans. *Can J Anaesth* 1996; 43(12):1195-1202.

SCHUBERT A, DRUMMOND JC, PETERSON DO, SAIDMAN LJ. The effect of high-dose fentanyl on human median nerve somatosensory - evoked responses. *Can J Anaesth* 1987; 34: 35-40.

SCHWENDER D, DAUNDERER M, KLASING S, MULZER S, FINSTERER U, PETER K. Monitoring intraoperative awareness. Vegetative signs, isolated forearm technique, electroencephalogram and acute evoked potentials. *Anesthesiology* 1996; 45:708-721.

SCHWIEDER IM, KLOPFENSTEIN CE, FORSTER A. Epidural morphine reduces ihalation MAC in humans. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1992; 39:911-914.

SCOTT DA, BEILBY DS, Mc CLYMONT C. Postoperative analgesia using epidural infusions of fentanyl with bupivacaine. A prospective analysis of 1014 patients. *Anesthesiology* 1995; 83: 727-737.

SEBEL P, LANG E, RAMPIL IJ, WHITE P, CORK R, JOPLING M, SMITH N, GLASS P, MANBERG P. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-899.

SHI B, HEAVNER JE. Modification of bupivacaine toxicity by nonselective versus neuronal nitric oxide synthesis inhibition. *Anesth Analg* 1997; 84: 804-809.

SLOAN TB. Anesthetic effects on electrophysiologic recordings. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15(3): 217-226.

SONG D, JOSHI G, WHITE P. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:842-848.

SPERRY RJ, BAILEY PL, REICHMAN MV, PETERSON JC, PETERSEN PB, PACE NL. Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology*. 1992;77(3):416-420.

STANLEY TH, HAGUE B, MOCK DL, STREISAND JB, BUBBERS S, DZELSKALNS RR, BAILY PL, PACE NL, EAST KA, ASHBUM MA: Oral transmucosal fentanyl citrate (lollipop) premedication in volunteers. *Anesth Analg* 1989; 69: 21-27.

STANLEY TH, WEBSTER LR. Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg* , 1978; 57:411-416.

STEIN C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332:1685-1690.

STEINBROOK RA. Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 1998; 86: 837-844.

STEVENS R, DE LEÓN CASASOLA O. Combined general and thoracic epidural anaesthesia: When is it indicated?. *Acute Pain* 1999; 2: 89-95.

TAGUCHI K, ANDRESEN MJ, HENTALL ID. Acetylcholine release from the midbrain interpeduncular nucleus during anesthesia. *Neuroreport* 1991; 2: 789-792.

TAMMISTO T, OLKKOLA KT. Dependence of the adequacy of muscle relaxation on the degree of neuromuscular block and depth of enflurane anesthesia during abdominal surgery. *Anesth Analg* 1995; 80:543-547.

THOMAS H, ASSKALI F, VETTERMANN J. Addition of fentanyl to bupivacaine-peridural analgesia in cesarean section. *Anaesthesist* 1996; 45: 635-642.

TURNBULL JM, BUCK C. The value of preoperative screening investigations in otherwise healthy individuals. *Arch Intern Med* 1987; 147:1101-1105.

VULLIEMOZ Y, SHEN H, VIRAG L. Alpha-2 adrenoreceptor agonists decrease 3', 5'cGMP in the mouse brain. *Anesthesiology* 1996; 85: 544-550.

WAHBA WM. Influence of aging on lung function-clinical significance of changes from age twenty. *Anesth Analg* 1983; 62: 764-776.

WAKASUGI M, HIROTA K, ROTH SH, ITO Y. The effects of general anesthetics on excitatory and inhibitory synaptic transmission in area CA1 of the rat hippocampus in vitro. *Anesth Analg* 1999; 88: 676-680.

WALSH JM, PUIG M M, LOVITZ M, TURNDORF H: Premedication abolishes the increases in plasma beta-endorphin in the immediate pre-operative period. *Anesthesiology* 1987; 66:145-147.

WILDER RT, SHOLAS MG, BERDE CB. NG- nitro- L-arginine methyl ester (L-NAME) prevents tachyphylaxis to local anesthetics in a dose dependent manner. *Anesth Analg* 1996; 83: 1251-1255.

WITTERT G, HOPE P, PYLE D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem Biophys Res Comm* 1996; 218:877-881.

XIONG Z, BUKUSOGLU C, STRICHARTZ GR. Local anesthetics inhibit the G protein-mediated modulation of K^+ and Ca^{++} currents in anterior pituitary cells. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 150-158.

YAEGER MP, GLASS DD, NEFF RK, BRINCK-JOHNSEN T. Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987; 66:729-736.

YAKSH TL, MALMBERG AB. Interaction of spinal modulatory receptor systems. En: HL Fields and Liebeskind (Eds). *Progress in Pain Research and Management*. IASP Press, Seattle 1994;1: 778-786.

ZADINA JE, HACKLER L, Ge L J, KASTIN AJ. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature* 1997; 386:499-502.

ZAMPONI GW, SOONG TW, BOURINET E, SNUTCH TP. Beta subunit coexpression and the alpha 1 subunit domain I-II linker affect piperidine block of neuronal calcium channels. *J Neurosci* 1996; 16: 2430-2443.

ZEVI N, FERNE S, SHARON P, GERIANNE M, ALEXANDER P, SHU M, CHAKIB A, BOONSRI K. Attenuation of the preoperative stress response with midazolam. Effects on postoperative outcomes. *Anesthesiology* 2000; 93:141-147.

ZHANG Y, EGER EI 2 ND, DUTTON R, SONNER J. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2000;91: 462-466.

ZUÑIGA JR, JOSEPH SA, KNIGGE KM. The effects of nitrous oxide on the central endogenous pro-opiomelanocortin system in the rat. *Brain Res* 1987; 420: 57-65.