



**Universidad**  
Zaragoza

# TRABAJO FIN DE MÁSTER

## USO DE REMIFENTANILO – SEVOFLURANO EN EL MANEJO DEL DESPERTAR POSTOPERATORIO INMEDIATO E INTERMEDIO.

### REMIFENTANIL-SEVOFLURANE: IMMEDIATE AND INTERMEDIATE POSTOPERATIVE MANAGEMENT

Autora

**Raquel de Miguel Garijo**

Director

**Guillermo Pérez Navarro**

Facultad de Medicina

2020-2021

## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN .....	5
ANTECEDENTES/ RELEVANCIA .....	13
JUSTIFICACIÓN .....	15
LIMITACIONES/AUSENCIA DE CONOCIMIENTO SOBRE EL TEMA.....	16
AUTORIZACIONES.....	17
HIPÓTESIS .....	18
OBJETIVOS.....	19
ÉTICA .....	20
MATERIAL Y MÉTODOS .....	21
CRONOGRAMA.....	25
PRESUPUESTO .....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXOS .....	31

## RESUMEN

Los efectos producidos por el sevoflurano son dosis dependientes, por lo que, para evitar sus efectos adversos, destacando la agitación al despertar, hay que administrar la mínima dosis posible de sevoflurano. En su lugar, se deben utilizar otros fármacos que potencien el efecto anestésico. La asociación de un opiáceo al sevoflurano en la inducción y mantenimiento anestésicos tiene un efecto sinérgico y, el remifentanilo, por sus propiedades farmacocinéticas podría considerarse el opiáceo ideal. El objetivo de este trabajo es evaluar el despertar postoperatorio inmediato e intermedio al usar de forma sinérgica remifentanilo-sevoflurano a la mínima CAM posible ajustada a BIS 40-60 frente a los pacientes que presentan una CAM mayor. Este trabajo se trata de un protocolo de un ensayo clínico, con la intención de presentar sus resultados como tesis doctoral. Se llevará a cabo un estudio prospectivo de aleatorización simple en el Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS). La utilización de remifentanilo-sevoflurano es utilizada en anestesia con frecuencia, por ser segura, práctica y costo-efectiva. Sin embargo, las dosis utilizadas por los anestesiistas varían. Algunos especialistas utilizan el remifentanilo a dosis bajas dentro del margen de seguridad del fármaco, lo que precisa un aumento de la CAM de sevoflurano para poder alcanzar la profundidad anestésica adecuada. La administración de una CAM elevada de este fármaco (incluso dentro de su margen de seguridad) puede producir enlentecimiento en el despertar, así como estado de agitación del paciente en el postoperatorio.

Palabras clave: Sevoflurano, Remifentanilo.

## ABSTRACT

The effects produced by sevoflurane are dose dependent: to avoid its adverse effects, particularly agitation upon awakening, the lowest possible dose of sevoflurane must be administered. Instead, other drugs that enhance the anesthetic effect should be used.

The association of an opiate with sevoflurane in the induction and maintenance of anesthetics has a synergistic effect, and remifentanyl, due to its pharmacokinetic properties, could be considered the ideal opiate. The objective of this work is to evaluate the immediate and intermediate postoperative awakening when using remifentanyl-sevoflurane synergistically at the lowest possible MAC adjusted to BIS 40-60 compared to patients who present a higher MAC. This work is about a protocol of a clinical trial, with the intention of presenting its results as a doctoral thesis. A prospective study of simple randomization will be carried out in the Anesthesiology and Resuscitation Service of the Miguel Servet University Hospital (HUMS). The use of remifentanyl-sevoflurane is frequently used in anesthesia, because it is safe, practical and cost-effective. However, the doses used by anesthetists vary. Some specialists use remifentanyl at low doses within the safety margin of the drug, which requires an increase in the MAC of sevoflurane to be able to achieve the adequate anesthetic depth. The administration of a high MAC of this drug (even within its safety margin) can cause a slow awakening, as well as a state of agitation of the patient in the postoperative period.

Keywords: Sevoflurane, Remifentanyl.

## INTRODUCCIÓN

### ANESTESIA GENERAL

La anestesia es un acto médico controlado mediante fármacos que permite bloquear la sensibilidad periférica, táctil y dolorosa de un paciente, sea en todo su cuerpo o sólo alguna parte, con o sin pérdida de consciencia. Existen tres técnicas principales de anestesia: local, locorregional y general (1–3). Mediante la anestesia local sólo se elimina la sensibilidad dolorosa de una pequeña parte del cuerpo, mientras que con la locorregional se elimina la sensibilidad de una región o de uno o varios miembros del cuerpo (3). La anestesia general se define como un estado transitorio, reversible, de depresión del sistema nerviosa central (SNC) inducido por fármacos específicos y caracterizado por la pérdida de consciencia, de la sensibilidad, de la motilidad y de los reflejos. Se produce un estado de inconsciencia mediante la administración de fármacos hipnóticos, bien por vía intravenosa (anestesia total intravenosa o TIVA como sigla del inglés), inhalatoria o por ambas a la vez (anestesia balanceada) (3–5).

La anestesia actual se basa en la combinación de dos o tres fármacos que consisten en: un hipnótico (que proporciona al paciente hipnosis, amnesia, analgesia, relajación muscular y abolición de reflejos), un opiáceo (que produce analgesia e hipnosis) y un relajante neuromuscular (para facilitar la intubación endotraqueal, permitir la ventilación controlada y conseguir condiciones de tono muscular óptimas para el acto quirúrgico) (3,4,6). Actualmente se realiza una mezcla de varias técnicas anestésicas (anestesia multimodal) (1,3).

Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas producidas por la combinación de dos o más fármacos anestésicos se pueden traducir en un efecto aditivo (cuando el efecto de dichas combinaciones es exactamente igual a la suma de sus efectos que cuando se aplican de manera separada), infraaditivo (si el efecto de la combinación es menor que por separado) o sinérgico (si el efecto de la combinación es mayor que cuando se aplican de manera individual). La adición de un opioide durante el acto anestésico produce un efecto sinérgico ya que disminuye los requerimientos de los

agentes hipnóticos inhalados o intravenosos. Además disminuye las respuestas somáticas y autonómicas a los estímulos y mejora la estabilidad hemodinámica (4).

Durante la anestesia general, el anestesista debe basar sus decisiones en signos clínicos y en información numérica obtenida de diferentes medidas fisiológicas (3,4). Actualmente se tienen diferentes métodos para la monitorización del efecto de los anestésicos en el cerebro. La evaluación de la profundidad hipnótica se realizaba mediante escalas de valoración clínica, utilizando parámetros como presión arterial, frecuencia cardíaca, o los movimientos, los cuales no son buenos indicadores de la profundidad de la anestesia. Por lo que es necesario utilizar métodos electrónicos de valoración de profundidad hipnótica derivados del EEG. El Índice Biespectral (BIS) es uno de ellos actualmente validado (4). Se considera que un paciente está en un plano hipnótico adecuado cuando el BIS marca entre 60 y 40, aunque se han descrito grandes variaciones interindividuales para un mismo tipo de fármaco. La interpretación de los valores del índice biespectral en la práctica de la anestesia es la siguiente: 100-80: Despierto. Respuesta a estímulos verbales; 80-60: Despierto. Sedación. Respuesta a estímulos de poca intensidad; 60-40: Profundidad anestésica ideal para evitar despertar transoperatorio; 20-40: Plano anestésico profundo; 0-20: Supresión de actividad eléctrica; 0: EEG plano. Plano anestésico en extremo profundo (4,7).

Otros métodos más subjetivos que valoran el nivel de conciencia son las escalas de sedación, las cuales relacionan diversos grados de disminución del nivel de conciencia con la respuesta conductual a estímulos auditivos o somatosensoriales. La escala de Ramsay (ER) es la más empleada internacionalmente para valorar la sedación. Se ha utilizado sobre todo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante diferentes procedimientos (8) (Anexo 3).

#### RECUPERACIÓN POSTANESTÉSICA

La recuperación posterior a un procedimiento anestésico-quirúrgico es un proceso continuo, en el cual los pacientes no pueden ser considerados completamente recuperados hasta que han retornado a su estado fisiológico en el que se encontraban en el preoperatorio (9).

El período postoperatorio se divide esencialmente en despertar inmediato, intermedio y tardío. El primero corresponde a la eliminación de los efectos de los fármacos anestésicos y consiste en la reanudación de las grandes funciones vitales: conciencia, equilibrio circulatorio y autonomía respiratoria. En el segundo, se produce el retorno de las funciones cognitivas y psicomotoras de los pacientes. El último consiste en la completa recuperación del conjunto de las facultades preoperatorias de los pacientes (10).

Durante mucho tiempo se ha empleado la escala de recuperación de Aldrete (Anexo 1) para evaluar la fase I y II de recuperación. Esta escala le asigna valores de 0-2 a diferentes parámetros clínicos del paciente, que incluyen: actividad motora, respiración, circulación, estado de conciencia y coloración de tegumentos siendo el valor máximo de 10 puntos. Un valor de 8 puntos se considera suficiente para que el paciente pueda ser trasladado a una Unidad de Recuperación PostAnestésica (URPA), un valor de 9 puntos se considera adecuado para que el paciente pueda ser enviado a una unidad de anestesia ambulatoria u otra área hospitalaria (9,10). La escala de Steward (Anexo 2) es una versión simplificada de la escala de Aldrete. Mide, entre 0 y 2 puntos, la conciencia, la protección de las vías aéreas superiores (posibilidad de toser, etc.) y la motricidad de los pacientes. Una puntuación de 6 concede la autorización teórica de salida de la sala de recuperación (9).

## SEVOFLURANO

El sevoflurano (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(fluorometoxi) propano) es un agente anestésico inhalatorio volátil, utilizado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general en pacientes adultos y niños (11,12). Se caracteriza por su olor agradable y no ser irritante. Su mecanismo de acción se produce al estimular los receptores GABA, lo que provoca una hiperpolarización de la neurona receptora e inhibe su reacción a cualquier acción excitatoria (6,13). Sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, junto con la ausencia de efectos secundarios adversos importantes en los diferentes órganos, han hecho que sea un fármaco anestésico aceptado mundialmente, así como seguro y confiable para la práctica clínica (12,14).

### Farmacocinética

Presenta bajo coeficiente sangre/gas (0,63-0,69) lo que permite una rápida inducción de la anestesia general (3,4). Destaca por su rápida eliminación pulmonar (95% ), lo cual minimiza la cantidad de anestésico susceptible de ser metabolizada por el hígado (5%) y excretada por la orina (3). La biotransformación del sevoflurano se produce predominantemente a través del citocromo P450 (CYP) 2E1 (15). Se recomienda su administración con flujo de gas fresco mayor a 2l/min para evitar nefrotoxicidad por la formación del compuesto A en el absorbedor del CO<sub>2</sub> (aunque por el momento sólo se ha demostrado en ratas) (12).

### Farmacodinámica

Presenta, con oxígeno al 100%, una concentración alveolar mínima (CAM) del 2% , que es el porcentaje necesario para evitar el movimiento en el 50% de los pacientes durante la incisión cutánea (3,4). Hay que tener en cuenta que los valores de la CAM de Sevoflurano descienden con la edad y con la incorporación de protóxido de nitrógeno (12).

A nivel cardiovascular produce depresión de la contractilidad miocárdica, disminuye la resistencia vascular sistémica, presión arterial y gasto cardiaco. Aumenta ligeramente la frecuencia cardiaca y puede prologar el intervalo QT (6). Los estudios experimentales han indicado claramente que los agentes anestésicos volátiles son capaces de proteger el miocardio contra las consecuencias de la lesión por isquemia-reperfusión al disminuir la extensión del daño miocárdico, disminuir la extensión de la lesión por perfusión y preservar mejor la función del miocardio. Sin embargo en la práctica clínica continua siendo tema de controversia (16). Los estudios clínicos sobre los efectos protectores del sevoflurano en otros sistemas orgánicos son escasos.

En el aparato respiratorio produce depresión de la respiración, revierte el broncoespasmo siendo un potente broncodilatador (3,6) por lo que puede usarse con seguridad en pacientes con asma. El estudio de Shen QY et al. (17) muestra que el sevoflurano inhibe la inflamación pulmonar aguda en ratones alérgicos inducidos por ovalbúmina (OVA). Sin embargo, aún se desconoce el efecto del sevoflurano sobre la



remodelación de las vías respiratorias en el contexto de la inflamación crónica de las vías respiratorias y el mecanismo subyacente.

Al igual que otros anestésicos generales inhalatorios produce relajación muscular potenciando los fármacos relajantes musculares (6).

En el cerebro produce ligero aumento en el flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal (normocapnia) y disminuye los requerimientos cerebrales de oxígeno. Los trabajos publicados sobre el efecto de sevoflurano a nivel del sistema nervioso central (SNC) presentan conclusiones contradictorias (18). Algunos estudios han observado que la exposición a sevoflurano produce un efecto neurotóxico, aumentando la actividad neuroapoptótica (muerte neuronal) en cambio, otros trabajos obtienen un efecto antiapoptótico o neuroprotector (18,19).

Relaja la musculatura uterina. Puede producir náuseas y vómitos postoperatorios y aunque no es hepatotóxico puede producir hepatotoxicidad inmunomediada (3,6). Por otro lado, de los gases anestésicos que más frecuentemente se utilizan en los hospitales, el sevoflurano es el que tiene menor efecto en el cambio climático ya que el sevoflurano y desflurano pueden permanecer en la atmósfera entre 1,4 a 21,4 años, respectivamente (14).

### Efectos adversos

Un efecto adverso importante es que se puede asociar con agitación al despertar (6). Puede formar CO en el absorbedor de CO<sub>2</sub> seco, produciendo fuego (esto solo ocurre con bases fuertes, hidróxido de bario y sodio pero no en hidróxido de calcio). Presenta posible toxicidad renal por formar el compuesto A en el absorbedor de CO<sub>2</sub>, demostrándose nefrotóxico en ratas (3,6).

### Indicaciones

A diferencia de otros anestésicos inhalados, se puede utilizar tanto en mantenimiento como en la inducción anestésica. Su uso se generaliza a ancianos y obesos e incluso niños por su olor dulce y no ser irritante (3,6,12).

## Contraindicaciones

El sevoflurano no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospecha de sensibilidad al sevoflurano u otro anestésico halogenado. Está también contraindicado en pacientes con susceptibilidad genética conocida o sospechada a hipertermia maligna (3). En estos caso se recomienda la anestesia general con TIVA (20).

## REMIFENTANILO

El remifentanilo es un opioide sintético agonista  $\mu$  que proporciona una potente y rápida analgesia de duración ultracorta. En la actualidad se usa como anestésico principal en los distintos procedimientos quirúrgicos administrado en infusión continua por medio de bombas volumétricas de forma segura y eficaz (21,22): permite una excelente analgesia intraoperatoria, mejora la estabilidad hemodinámica transoperatoria y asegura una rápida emersión de la anestesia sin depresión respiratoria prolongada (4).

## Farmacocinética

Remifentanilo es la sal hidrociorada del ácido propanoico metil éster 3-(4-metoxycarbonil-4-(1-oxopropil fenilamina)-1-piperidina). Su perfil farmacocinético único se debe a su metabolismo mediante una rápida hidrólisis por esterases plasmáticas no específicas maternas y fetales (21). No es sustrato de la pseudocolinesterasa y por tanto no se afecta en aquellas personas con déficit de esta enzima (23). Se excreta inalterado por la orina en un 1,5%. Esto hace que en caso de disfunción hepática y/o renal no sea necesario modificar su dosificación (23).

Su vida media sensible al contexto es de 3-5 minutos y menor de 15 minutos para un descenso del 80 % en la concentración plasmática. Su corta duración de acción hace que su uso requiera perfusión iv en un rango de 0,1-1  $\mu\text{g/kg/min}$ . La concentración plasmática efectiva del remifentanilo para atenuar la respuesta ante los estímulos dolorosos es de 3-6 ng/ml. Según los modelos farmacocinéticos de Minto para alcanzar una concentración diana de 2 ng/mL, es necesario administrar un bolo de 0,5-1  $\mu\text{g/kg/min}$  y una perfusión de 0,06-0,1  $\mu\text{g/kg/min}$  (23–25).

Su rápida eliminación obliga al establecimiento de una estrategia anticipación de tratamiento de dolor postoperatorio previa a la suspensión a la perfusión. Las características farmacocinéticas del remifentanilo contrastan ampliamente con las de los demás opioides los cuales cuando son suministrados pueden asociarse con problemas ocasionados por su duración de acción más prolongada y redistribución dentro del cuerpo. Por tanto el remifentanilo ofrece una serie de ventajas clínicas al compararlo con los opioides tradicionales (4).

### Farmacodinámica

El remifentanilo es un agonista selectivo de los receptores  $\mu$ , con rápido inicio de acción y muy corta duración. La actividad  $\mu$ -opioide del remifentanilo se antagoniza con naloxona, agente antagónico de los narcóticos (26).

Es capaz de suprimir las respuestas adrenérgicas ante estímulos nociceptivos y permite un rápido y predecible despertar. Diversos estudios destacan un efecto cardioprotector dosis dependiente del preconditionamiento cardiaco con remifentanilo (23–25). Además, proporciona un excelente control hemodinámico; pues disminuye la frecuencia cardiaca (que mejora el equilibrio aporte/demanda de oxígeno, protege al endotelio coronario de los daños secundarios a las fuerzas de cizallamiento y al flujo turbulento, y reduce la utilización miocárdica de energía) sin efectos cardiodepresores directos, lo que facilita la rápida recuperación postquirúrgica, facilitando por tanto el fast-track (27). Otras respuestas hemodinámicas con remifentanilo estudiadas incluyen disminución de la presión arterial, del gasto cardiaco y de las resistencias vasculares sistémicas. Sus efectos cardiovasculares sobre la frecuencia cardiaca y tensión arterial no aparecen a dosis menores de 2  $\mu\text{g/kg/min}$  (23–25).

También se ha descrito un preconditionamiento isquémico remoto para proteger otros órganos como cerebro, hígado, intestino o riñón, y es también opioide dependiente. El pretratamiento con remifentanilo atenúa el daño hepático en un modelo de isquemia reperfusión de rata y disminuye la lesión intestinal secundaria a isquemia reperfusión, a través de la óxido nítrico sintasa, que agotaría moléculas de oxígeno libres y disminuiría la respuesta inflamatoria (27).

### Efectos adversos

La administración de remifentanilo puede producir algunos efectos adversos intraoperatorios (28): bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria aguda, apnea, náuseas, vómitos, prurito; así como hipertensión, escalofríos y dolor postoperatorios. Además puede producir rigidez musculoesquelética, y por lo tanto de la pared torácica (29,30). En caso de sospecha de algunos de los signos o síntomas descritos se debe interrumpir o disminuir la velocidad de administración del fármaco (26,31).

Como ventaja, produce escasas reacciones alérgicas (22,32): los ensayos en voluntarios sanos y enfermos, no muestran elevación de los niveles de histamina después de la administración del remifentanilo en dosis de hasta 30 µg /kg (26).

### Indicaciones

Está indicado como agente analgésico para la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general durante intervenciones quirúrgicas, incluyendo cirugía cardíaca y para la continuación de la analgesia en el periodo postoperatorio inmediato, bajo estricta supervisión durante la transición a analgesia de larga duración. También está indicado como analgésico y sedante para los pacientes críticos con ventilación mecánica en la UCI (26).

### Contraindicaciones

Está contraindicado para uso por vías epidural e intratecal por la neurotoxicidad de la glicina que está presente en la formulación comercial. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la preparación y a otros análogos de fentanilo (26). Como todos los opioides, no está recomendado para usarse como agente único en anestesia general.

## ANTECEDENTES/ RELEVANCIA

Los efectos producidos por el sevoflurano son dosis dependientes, por lo que, para evitar sus efectos adversos, destacando la agitación al despertar, hay que administrar la mínima dosis posible de sevoflurano. En su lugar, se deben utilizar otros fármacos que potencien el efecto anestésico. La asociación de un opiáceo al sevoflurano en la inducción y mantenimiento anestésicos tiene un efecto sinérgico y, el remifentanilo, por sus propiedades farmacocinéticas podría considerarse el opiáceo ideal (33).

La bibliografía consultada muestra estudios que comparan diferentes regímenes de dosis de remifentanilo-sevoflurano para valorar la calidad y recuperación anestésica, así como los efectos secundarios. Además se confirma el BIS como método validado para medir una adecuada profundidad anestésica.

El objetivo del estudio de Van Delden PG et al. (34) fue determinar un régimen de dosificación para la anestesia con remifentanilo - sevoflurano que logre un equilibrio óptimo entre la calidad de la anestesia y el tiempo de recuperación. Los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva fueron asignados al azar para recibir una CAM de 0,4, 0,8 o 1,2 de sevoflurano combinado con remifentanilo según fuese necesario para mantener estable la anestesia. La incidencia de respuestas somáticas fue significativamente mayor en el grupo de sevoflurano con CAM de 0,4. Los tiempos de recuperación fueron significativamente más rápidos en el grupo 0.4 comparado con los grupos con CAM 0.8 y 1.2 y en el 0.8 comparado con el grupo con CAM 1.2. La combinación de 14  $\mu\text{g/kg/h}$  de remifentanilo y 1,24% de sevoflurano al final de la espiración lograron el equilibrio óptimo entre la calidad y la recuperación de la anestesia (34).

Chirinos-Guevara PR realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo en el que la inducción fue con remifentanilo a 0.50  $\mu\text{g/kg/min}$  por 120 segundos, luego a 0,25 y el mantenimiento dosis-respuesta, propofol 2  $\text{mg/kg}$  y rocuronio 0,6 $\text{mg/kg}$  para intubación endotraqueal. Se evaluaron los requerimientos transanestésicos de sevoflurano y remifentanilo durante la anestesia. En los resultados

se observó que la CAM de sevoflurano disminuyó 38% con remifentanilo. Los parámetros hemodinámicos se mantuvieron hemodinámicamente estable y el BIS fue de  $50,88 \pm 4,53$  y concluyó que la reducción del CAM de sevoflurano asociado a remifentanilo resultó similar a lo observado en estudios previos. Además, añade que el uso transoperatorio del monitor BIS asegura un adecuado plano anestésico y disminuye el consumo transoperatorio del inhalatorio sin poner en riesgo el estado hipnótico y hemodinámico del paciente (4).

En el estudio de Bi. S et al (2) pacientes recibieron una infusión de remifentanilo controlada por objetivos de perfusión plasmática (0-10 ng/ml) (equivalente a una tasa de infusión de 0-0,4 µg/kg/min) (28,35) y sevoflurano inhalado (0,3-3,4% en volumen) en varios pares de concentraciones objetivo seleccionadas al azar. Después de alcanzar niveles de fármaco en estado pseudoestacionario, se observó la respuesta circulatoria a la laringoscopia y cualquier depresión circulatoria (un efecto secundario) para cada par de concentraciones objetivo. El remifentanilo disminuyó significativamente la cantidad de sevoflurano requerida para eliminar la respuesta del paciente a los estímulos clínicos, reduciendo así la probabilidad de efectos secundarios, específicamente la depresión circulatoria (2).

Manyan et al. (36) resume en su estudio que el remifentanilo disminuyó sinérgicamente la cantidad de sevoflurano necesaria para producir sedación y analgesia. Las simulaciones revelaron que a medida que aumentaba la duración del procedimiento, se producía una recuperación más rápida mediante pares de objetivos de concentración que contenían cantidades más altas de remifentanilo.

## JUSTIFICACIÓN

Entre las diferentes modalidades de anestesia general, la técnica anestésica de mayor aceptación y popularidad entre los anestesiólogos es la técnica de anestesia balanceada, que se fundamenta en la asociación de un agente anestésico inhalado, con un agente intravenoso de tipo opioide.

Las combinaciones de hipnóticos y opioides disminuyen las dosis individuales necesarias de ambos y facilitan una recuperación más rápida de la conciencia, mayor estabilidad hemodinámica y una reducción en el consumo total de fármacos lo que demuestra sinergia importante hipnótico-opioide. De esa manera se consigue una recuperación rápida postanestésica y un mejor control anestésico. Un ejemplo es el uso de sevoflurano junto a remifentanilo.

La utilización de remifentanilo-sevoflurano es utilizada en anestesia con frecuencia, por ser segura, práctica y costo-efectiva. Sin embargo, las dosis utilizadas por los anestesistas varían. Algunos especialistas utilizan el remifentanilo a dosis bajas dentro del margen de seguridad del fármaco, lo que precisa un aumento de la CAM de sevoflurano para poder alcanzar la profundidad anestésica adecuada. La administración de una CAM elevada de este fármaco (incluso dentro de su margen de seguridad) puede producir enlentecimiento en el despertar, así como estado de agitación del paciente en el postoperatorio.

Este trabajo pretende analizar los beneficios que pueden obtenerse en el despertar inmediato e intermedio al utilizar una sinergia de remifentanilo-sevoflurano, mediante un ajuste de la perfusión de remifentanilo, dentro de su margen de seguridad, hasta conseguir la mínima CAM posible de sevoflurano adaptados a una BIS de 40-60. De esta forma, se intenta proporcionar al paciente una rápida y confortable recuperación postanestésica.

Para valorar la calidad del despertar del paciente, en función de la dosis administrada de remifentanilo-sevoflurano, y evitar hacerlo de forma subjetiva, se proponen escalas validadas de evaluación del despertar postoperatorio (Escala de Aldrete y Steward) y de sedación (Escala de Ramsay).

## LIMITACIONES/AUSENCIA DE CONOCIMIENTO SOBRE EL TEMA

No se han encontrado estudios que utilicen las escalas de evaluación de despertar postoperatorio (Aldrete y Steward) y de sedación (Ramsay) como herramientas de medida para valorar la calidad del despertar en el uso sinérgico de remifentanilo-sevoflurano, pero las escalas propuestas están validadas y proporcionan novedad al proyecto propuesto.



## AUTORIZACIONES

En el momento de puesta en marcha del Ensayo Clínico se contará con el dictamen favorable del CEICA y la autorización de la AEPMS.

## HIPÓTESIS

El tiempo de despertar postoperatorio inmediato e intermedio es menor en el grupo a los que se les administró de forma sinérgica remifentanilo-sevoflurano con la mínima CAM posible durante la anestesia frente a los que presentan una CAM mayor (y por lo tanto una dosis menor de remifentanilo para ajustarse a un BIS de 40-60). Además, el grupo con la mínima CAM posible presenta una puntuación más elevada en las escalas de medición del despertar postoperatorio y por lo tanto una mejor y rápida recuperación postanestésica.

## OBJETIVOS

### Objetivo primario

- Evaluar el despertar postoperatorio inmediato e intermedio al usar de forma sinérgica remifentanilo-sevoflurano a la mínima CAM posible ajustada a BIS 40-60 frente a los pacientes que presentan una CAM mayor.

### Objetivos secundarios

- Comparar si el tiempo de despertar inmediato e intermedio postoperatorio es menor al utilizar remifentanilo-sevoflurano de manera sinérgica a la mínima CAM posible ajustada a BIS 40-60 frente a los pacientes que presentan una CAM mayor.
- Medir la calidad de despertar y la rapidez del alta en la URPA mediante las puntuaciones obtenidas en las escalas de Aldrete y Steward en ambos grupos del estudio, así como el nivel de sedación mediante la escala de Ramsey.
- Analizar despertares intraoperatorios para los diferentes regímenes de dosis de remifentanilo y sevoflurano.
- Evaluar la incidencia de tremor postoperatorio inmediato y determinar la presencia de rigidez e hiperalgesia en relación a la administración de remifentanilo.

## ÉTICA

- Balance riesgo/beneficio. Este proyecto prevé más beneficio que riesgo para el paciente ya que no se van a realizar técnicas invasivas, sino que se va a intentar ajustar la dosis de fármacos anestésicos utilizados en la práctica habitual para mejorar la calidad de despertar del paciente, utilizándose dosis dentro de su margen de seguridad.
- Medidas para minimizar los daños previstos: prevención, observación y tratamiento de los posibles efectos adversos de los fármacos anestésicos utilizados, siendo estos manejados de forma habitual en la práctica clínica diaria.
- Implicaciones asistenciales: la realización de este estudio no altera la práctica habitual y no interfiere con las tareas asistenciales del centro, ya que no aumenta la lista de espera ni supone una utilización con fines de investigación de los recursos asistenciales.
- No se prevé otras implicaciones para el participante o su familia.
- No se va a compensar a los participantes (con dinero ni otros servicios).
- Se ha elaborado un documento de información a los participantes y consentimiento informado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se trata de un protocolo de un ensayo clínico, con la intención de ponerlo en marcha y presentar sus resultados como tesis doctoral. Se llevará a cabo un estudio prospectivo de aleatorización simple en el Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS). La duración para realizar el trabajo estará comprendida entre enero y junio de 2021, fechas entre las cuales se redactará el protocolo de investigación y se presentará a las autoridades; y se pretende realizar el ensayo clínico entre junio de 2021 y junio de 2023.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En el estudio se seleccionarán a pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con estado físico comprendido entre ASA I-IV que precisen de anestesia general en los quirófanos de las especialidades de Otorrinolaringología y Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital General del HUMS y que su destino postquirúrgico sea la URPA. Los pacientes serán informados de las opciones terapéuticas disponibles de manera previa a la firma del consentimiento informado. Una vez cumplimentado el mismo, se aleatorizarán en 2 grupos de tratamiento:

- Tratamiento con Remifentanilo a intervalo 0.05-0.15 mcg/kg/min y Sevoflurano 1.5-2% para BIS 40-60.
- Tratamiento con Remifentanilo a intervalo 0.15-0.3 mcg/kg/min y Sevoflurano < ó = a 1% para BIS 40-60.

Para fijar las dosis de remifentanilo y sevoflurano se ha realizado una encuesta a los especialistas del Servicio de Anestesiología y Reanimación del H.U.M.S, utilizando dosis de la práctica clínica habitual, cumpliendo rangos normales dentro de su margen de seguridad.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

En el estudio se excluirán aquellos pacientes intervenidos de urgencia, es decir, no programados y también se excluirán los casos por negativa del paciente.

## MÉTODO DE ANÁLISIS

Se realizará la medición del tiempo de despertar inmediato e intermedio a partir del cierre del sevoflorano y de la perfusión de remifentanilo, siendo este el tiempo 0. Se utilizarán como escalas de medición del despertar inmediato e intermedio las escalas de Aldrete y Steward en el momento de la extubación y a la llegada a la URPA. Además se valorará el nivel de conciencia del paciente mediante la escala de sedación de Ramsey en los mismos momentos nombrados.

## METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

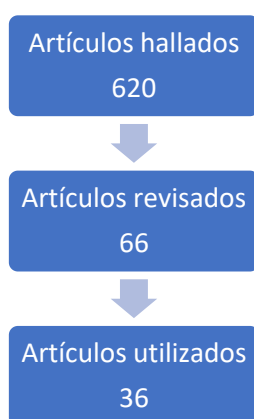
Se recogerán los datos obtenidos de las escalas de medición del despertar postoperatorio rellenas por los especialistas, codificando los resultados en una base de datos Excel®. Para el desarrollo y tratamiento de los análisis estadísticos se ha empleado el software R. Se calculará la distribución de frecuencias para variables cualitativas y media y desviación estándar para variables cuantitativas. Posteriormente se realizará el análisis estadístico de los datos de la muestra previsiblemente mediante análisis multivariable para comparar los resultados según el grupo de tratamiento asignado. La modificación de los valores de las variables cuantitativas en función del tipo de tratamiento asignado se realizará mediante el test estadístico de Kruskal-Wallis mientras que para las variables cualitativas se utilizará Chi-cuadrado (o test exacto de Fisher). Se considerará estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Las variables a estudio que se van a recoger se dividen en datos de filiación, variables preoperatorias, variables intraoperatorias y variables postoperatorias. Como datos de filiación se recogerán: número de historia clínica, fecha de intervención quirúrgica, edad, sexo e IMC del paciente. Las variables preoperatorias son: clasificación ASA, antecedentes médicos personales, fármacos administrados antes de la intervención y datos de laboratorio (creatinina, glucosa, hematocrito, plaquetas, INR, AP, TTPa). Por último se analizarán las variables postoperatorias: fármaco inductor, tipo de anestesia, fármacos vasopresores utilizados, fluidoterapia, intervalo de dosis administrada de remifentanilo e intervalo de CAM de sevoflurano, BIS medio, tensión arterial media, frecuencia cardíaca media, analgesia de rescate intraoperatoria, tiempo quirúrgico, despertar intraoperatorio (sí/no), complicaciones intraoperatorias, tiempo

de despertar, puntuación Aldrete, Steward y Ramsey obtenidas en la extubación y en la URPA, analgesia de rescate postoperatoria, complicaciones postoperatorias, tremor (sí/no), rigidez (sí/no), hiperalgesia (sí/no), unidad de destino post intervención, tiempo hasta alta a unidad destino, exitus (sí/no), causa de éxitus (Anexo 4) .

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para la introducción, se aplicó un diseño de carácter descriptivo, basado en una revisión bibliográfica de la literatura existente del uso sinérgico de remifentanilo-sevoflurano, así como de su manejo para un buen despertar postoperatorio, limitando la búsqueda a artículos publicados en inglés y en español con fecha de publicación entre 2010 y 2021 (con la excepción de algún artículo más antiguo por su elevada relevancia) utilizando las siguientes bases de datos: PubMed, Science Direct, Scopus, y el buscador Google académico y Cochrane Library. Para almacenar las referencias bibliográficas se utilizó el gestor bibliográfico RefWorks y para crear la bibliografía se ha utilizado la herramienta Write - n - Cite. Las palabras clave utilizadas para realizar la búsqueda fueron: sevoflurano, remifentanilo, sevoflurane, remifentanil. El número de artículos encontrados fueron 620 de los cuales se han utilizado 36, al considerarlos más idóneos. Los criterios de revisión son todos aquellos artículos que hacen referencia al uso de remifentanilo y sevoflurano. Respecto al tipo de artículos seleccionados, se eligieron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica y artículos descriptivos.



BASES DE DATOS	PALABRAS CLAVE	HALLADOS	REVISADOS	UTILIZADOS
Cochrane Library	<i>Remifentanil</i>	9	1	1
Google académico	<i>Remifentanilo</i> Sevoflurano	280	30	17
PubMed	<i>Remifentanil</i> Sevoflurane	213	22	12
ScienceDirect	<i>Remifentanilo</i> Sevoflurano	99	5	5
Alcorze	<i>Remifentanil</i> Sevoflurane	19	8	1



## CRONOGRAMA

Actividad	Centro	Personal asignado	Primer año	Segundo año	Tercer año
Selección de pacientes	H.U.M.S	8 F.E.A. ARTD	X	X	
Aleatorización y administración del tratamiento	H.U.M.S	8 F.E.A. ARTD	X	X	
Obtención de datos	H.U.M.S	2 M.I.R. 1 F.E.A ARTD			X
Interpretación de datos y discusión	H.U.M.S	2 M.I.R. 1 F.E.A ARTD			X

## **PRESUPUESTO**

Este proyecto no tiene financiación: ya que no precisa recursos de la institución, más que los utilizados en la práctica clínica diaria. Además, al tratarse de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención este estudio se beneficia de la posibilidad de no tener que contratar un seguro. Por otro lado, tampoco se va a compensar económicamente a los investigadores por su participación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Segura RT. Anestesia multimodal: una visión de la anestesia moderna. *Rev Mex Anesthesiol*. 2015;38(S1):300–1.
2. Bi SS. et al. Remifentanil-sevoflurane interaction models of circulatory response to laryngoscopy and circulatory depression. *Br J Anaesth*. 2013;110(5):729–40.
3. Buisán Garrido F. Anestesiología y Reanimación: una guía práctica. Ediciones A, editor. 2014. 129–36 p.
4. Nacional U, San MDE. Concentración alveolar mínima (CAM) del sevoflurane durante anestesia general balanceada con remifentanilo monitorizada con índice bioespectral ( BIS ) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza , enero a marzo 2010. 2011.
5. Bocanegra JC, Botero LF, Tafur LA. Anestesia balanceada. 2011. 152 p.
6. Morgan, G.Edward. Anestesiología Clínica. 4th ed. Manual Moderno, editor. México; 2007. 161–170 p.
7. Tardío-Flores R, Sejas-Clavijó J, Castellón-Sejas V, Bustamante C, Orozco-Cadima A. Utilidad del índice Biespectral en la Monitorización de la Conciencia Durante la Anestesia General. *Rev Científica Cienc Medica*. 2010;13(2):69–72.
8. Lozano-Díaz D, Valdivielso Serna A, Garrido Palomo R, Arias-Arias Á, Tárraga López PJ, Martínez Gutiérrez A. Validity and reliability of the Niño Jesús Hospital procedural sedation-analgesia scale of the under deep sedation-analgesia. *An Pediatr* [Internet]. 2021;94(1):36–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.009>
9. McNulty J. Tiempo de despertar inmediato e intermedio comparando dos técnicas anestésicas: ATIV (Propofol –Sufentanilo) VS. AGB (Sevoflorano-Sufentanilo), en pacientes sometidos a Cirugía Oncológica. Toluca. 2013;66(1997):37–9.
10. Beaussier M. Métodos de evaluación y escalas de los diferentes estadios del

despertar. EMC - Anestesia-Reanimación. 2001;27(3):1–14.

11. Fernández Martín MT, Álvarez López JC. Anestesia con sevoflurano para cirugía de senos paranasales en un paciente con sensibilidad química múltiple. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2018 Jan 1;65(1):49–52.
12. De Hert S, Moerman A. Sevoflurane. F1000Research. 2015;4:1–8.
13. Que LO, La R, Su IDE, Con I, Hidrøfobas D, Dirigida M, et al. Anestésicos inhalatorios : mecanismos de acción. 2016;3.
14. Bambarén C, Chú M. Impacto ambiental del uso del gas anestésico inhalatorio sevoflurano en un hospital de Perú. Rev Medica Hered. 2018;29(3):147.
15. Emara AM, Alrasheedi KA, Aldubayan MA, Alhowail AH, Elgarabawy RM. Effect of inhaled waste anaesthetic gas on blood and liver parameters among hospital staffTitle. Hum Exp Toxicol. 2020;39(12):1585–95.
16. Pagel PS, Hudetz JA. Delayed cardioprotection by inhaled anesthetics. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011;25(6):1125–40.
17. Shen QY, Wu L, Wei CS, Zhou YN, Wu HM. Sevoflurane Prevents Airway Remodeling via Downregulation of VEGF and TGF- $\beta$ 1 in Mice with OVA-Induced Chronic Airway Inflammation. Inflammation. 2019;42(3):1015–22.
18. Song X-RW& Y-YF& H-ZL& JW& X-PS& X-BZ& MT& YS& KM& FZ& Y-WW& HT& DH& PZ& S-LW& ZX& Y-J. Neuroprotection of sevoflurane against ischemia reperfusion induced brain injury through inhi biting.pdf. Mol Neurobiol. 2016;53:1661–71.
19. Ramos Ramos V, Mesa Suárez P, Santotoribio JD, González García MÁ, Muñoz Hoyos A. Efecto neuroprotector del sevoflurano en anestesia general. Med Clin (Barc). 2017;148(4):158–60.
20. Minda Reyes JA. Consideraciones generales del uso de anestesia intravenosa total. J Am Heal. 2020;3(2):129–39.
21. Novoa Apumayta J, Rodríguez Benavides S. Seguridad y eficacia del remifentanilo por vía intravenosa mediante un sistema de analgesia controlada por la paciente

durante el trabajo por parto. *Actas peru. anestesiología*. 2012; 51–8.

22. Aguilera-Castro F. Reincidencia intraoperatoria de probable reacción alérgica al remifentanilo. Informe de caso. *Rev Colomb Anestesiología* [Internet]. 2017;45(S 1):31–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.04.007>
23. Alsina-M E. Efectos de la anestesia inhalatoria con sevoflurano o anestesia intravenosa con remifentanilo, en la respuesta neuroendocrina e inflamatoria y en la hiperalgesia postoperatoria. 2013.
24. Minguet G, Brichant JF JJO and protection against ischemia-reperfusion injury: from experimental data to potential clinical applications. *AAB* 2012;63(1):23-34.
25. Zaballo M, Jimeno C, Almendral J, Atienza F, Patiño D, Valdes E, et al. Cardiac electrophysiological effects of remifentanil: Study in a closed-chest porcine model. *Br J Anaesth*. 2009;103(2):191–8.
26. Para I, Amplia P. *Ultiva*. ippa gds14/ipi02. 2008;(4900).
27. Herrero MP, Abad A. Función cardioprotectora del Remifentanilo. 2016;(January).
28. Atterton B, Nuñez-díquez JC. Uso del Remifentanil en Anestesia y Cuidados Críticos. 2016;1–10. Available from: [www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week](http://www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week).
29. López DCP, Sánchez GR, Cuevas JRT, Saavedra AV. Comparison of emergence and discharge times between two total intravenous anesthesia techniques: Remifentanil and fentanyl. *Rev Colomb Anestesiología* [Internet]. 2013;41(4):250–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2013.06.002>
30. Sizlan A, Göktaş U, Özhan C, Özhan MÖ, Orhan ME, Kurt E. Comparison of remifentanil, alfentanil, and fentanyl co-administered with propofol to facilitate laryngeal mask insertion. *Turkish J Med Sci*. 2010;40(1):63–70.
31. Heyse B, Proost JH, Schumacher PM, Bouillon TW, Vereecke HEM, Eleveld DJ, et al. Sevoflurane Remifentanil Interaction. *Anesthesiology*. 2012;116(2):311–23.
32. Mertes PM, Hospitalier C, Nancy U De, Petitpain N, Hospitalier C, Nancy U De, et al. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French

survey. 2012;(February 2017).

33. García MZ. Ensayo clínico para evaluar la concentración de sevoflurano asociada a remifentanilo requerida para la inserción de la mascarilla laríngea supreme vs . La mascarilla laríngea pro- seal implicaciones para la seguridad del paciente. 2019;
34. Van Delden PG, Houweling PL, Bencini AF, Ephraim EP, Frietman RC, Van Niekerk J, et al. Remifentanil-sevoflurane anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy: Comparison of three dose regimens. *Anaesthesia*. 2002;57(3):212–7.
35. Galeotti G. Dosificación en anestesia IV –Cálculo de infusiones: :1–16. Available from:  
[https://www.anestesia.org.ar/search/articulos\\_completos/2/20/1400/c.pdf](https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/2/20/1400/c.pdf)
36. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Westenskow DR, et al. Opioid–Volatile Anesthetic Synergy. *Anesthesiology*. 2006;105(2):267–78.

## ANEXOS

### Anexo 1 Escala de Aldrete.

*Cuadro I. – Escala de Aldrete* <sup>[1]</sup>.

		Item	Admission	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	Discharge
Able to move 4 extremities voluntarily or on command	2	Activity							
Able to move 2 extremities voluntarily or on command	1								
Unable to move extremities voluntarily or on command	0								
Able to breathe deeply and cough freely	2	Respiration							
Dyspnea or limited breathing	1								
Apneic	0								
BP $\pm$ 20 % of pre-anesthetic level	2	Circulation							
BP $\pm$ 20 % to 49 % of pre-anesthetic level	1								
BP $\pm$ 50 % of pre-anesthetic level	0								
Fully awake	2	Consciousness							
Arousable on calling	1								
Not responding	0								
Able to maintain O <sub>2</sub> saturation > 92 % on room air	2	O <sub>2</sub> saturation							
Needs O <sub>2</sub> inhalation to maintain O <sub>2</sub> saturation > 90 %	1								
O <sub>2</sub> saturation < 90 % even with O <sub>2</sub> supplement	0								
		TOTAL							

Beaussier M. Métodos de evaluación y escalas de los diferentes estadios del despertar.

EMC - Anestesia-Reanimación. 2001;27(3):1–14.

Anexo 2. Escala de Steward.

STEWARD POSTANESTHETIC RECOVERY SCORE		
PATIENT SIGN	CRITERION	SCORE
Consciousness	• Awake	2
	• Responds to stimuli	1
	• Does not respond to stimuli	0
Airway	• Actively crying or coughs on command	2
	• Maintains airway patency	1
	• Requires assistance to maintain airway patency	0
Movement	• Moves limbs purposefully	2
	• Moves limbs randomly	1
	• Not moving	0

Ronald S. Litman D.O. Basics of Pediatric Anesthesia. 2013.



### Anexo 3. Escala de Ramsay

<b>Sedation score</b>	<b>Response</b>
1	Anxious and agitated or restless or both
2	Co-operative, oriented and tranquil
3	Responding to commands only
4	Brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
5	Sluggish response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
6	No response to stimulus

Sharan R, Verma R, Dhawan A, Kumar J. Comparison of clonidine and fentanyl as adjuvant to ropivacaine in spinal anesthesia in lower abdominal surgeries. *Anesth Essays Res.* 2016;10(3):526.

Anexo 4. Cuaderno recogida de datos.

DATOS FILIACIÓN	
Número de Historia Clínica	
Fecha de Intervención Quirúrgica	
Edad	
Sexo	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino <input checked="" type="checkbox"/> Femenino
IMC (Índice de Masa Corporal)	<input checked="" type="checkbox"/> Peso insuficiente (<18.49) <input checked="" type="checkbox"/> Normopeso (18.5-24.9) <input checked="" type="checkbox"/> Sobrepeso (25-29.9) <input checked="" type="checkbox"/> Obesidad II (30-34.9) <input checked="" type="checkbox"/> Obesidad III (35-39.9) <input checked="" type="checkbox"/> Obesidad IV (>40)
DATOS PREOPERATORIOS	
Clasificación ASA (American Society of Anesthesiologist): Valoración del riesgo anestésico preoperatorio.	<input checked="" type="checkbox"/> I <input checked="" type="checkbox"/> II <input checked="" type="checkbox"/> III <input checked="" type="checkbox"/> IV
Antecedentes Médicos Personales	<input checked="" type="checkbox"/> Respiratorios: Obstructivos, Restrictivos. <input checked="" type="checkbox"/> Cardiovasculares: Hipertensión, Cardiopatía Isquémica, Insuficiencia Cardíaca. <input checked="" type="checkbox"/> Hematológicas: Anemia, Trombopenia, Coagulopatía.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Renales: Insuficiencia Renal Crónica.</li> <li>✓ Endocrinas: Diabetes, Dislipemia.</li> <li>✓ Neurológicas: ACV, Miopatías.</li> </ul>
Tratamiento previo	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fármacos ansiolíticos: sí/no</li> <li>✓ Fármacos analgésicos: sí/no</li> </ul>
Creatinina: Mg/dl	
Glucosa: Mg/dl	
Hemoglobina: g/dl	
Hematocrito: %	
Plaquetas: 1000 x milímetro cúbico	
INR: International Normalized Ratio. Valor numérico sin unidades	
Actividad de Protrombina (AP): Mide la vía intrínseca de la coagulación en %.	
Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa): Mide vía extrínseca de la coagulación en segundos.	
<u>VARIABLES INTRAOPERATORIAS</u>	
Fármacos inductores: Fármacos empleados en la fase de inducción anestésica	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Propofol</li> <li>✓ Fentanilo</li> <li>✓ Etomidato</li> </ul>
Tipo Anestesia	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ General</li> <li>✓ General + Regional</li> </ul>

Intervalo de dosis utilizada de remifentanilo: medida en mcg/kg/min	
Intervalo de CAM utilizada de sevoflurano: en %.	
Fármacos vasopresores utilizados	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Efedrina</li> <li>✓ Fenilefrina</li> <li>✓ Noradrenalina</li> </ul>
Fluidoterapia: Medida en mililitros	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cristaloides</li> <li>✓ Coloides</li> </ul>
Analgesia de rescate: en función de los requerimientos del paciente manifestados por variaciones hemodinámicas	
BIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 100-80: Despierto. Respuesta a estímulos verbales.</li> <li>✓ 80-60: Despierto. Sedación. Respuesta a estímulos de poca intensidad.</li> <li>✓ 60-40: Profundidad anestésica ideal para evitar despertar transoperatorio.</li> <li>✓ 20-40: Plano anestésico profundo.</li> <li>✓ 0-20: Supresión de actividad eléctrica.</li> <li>✓ 0: EEG plano</li> </ul>
Tiempo quirúrgico	✓ < 1h

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 1-3h</li> <li>✓ 3-5h</li> <li>✓ &gt;5h</li> </ul>
Tensión Arterial Media (TAM)	
Frecuencia Cardíaca Media en la intervención	
Despertar intraoperatorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sí</li> <li>✓ No</li> </ul>
Complicaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Respiratorios: Obstructivos, Restrictivos.</li> <li>✓ Cardiovasculares: Hipertensión, hipotensión, bradicardia, taquicardia, Síndrome Coronario Agudo, Insuficiencia Cardíaca.</li> <li>✓ Muscular: Rigidez muscular</li> <li>✓ Alérgicas: Rash, Laringoespasma, Broncoespasmo, Anafilaxia.</li> </ul>
<u>VARIABLES POSTOPERATORIAS</u>	
Tiempo de despertar: (desde el cierre de la administración de sevoflurano)	
<b>Escala de Aldrete:</b> en el momento de la extubación y a la llegada a la URPA. (Un valor de 8 puntos se considera suficiente para que el paciente pueda ser trasladado a una Unidad de Recuperación)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 0</li> <li>✓ 1</li> <li>✓ 2</li> </ul>

<p>PostAnestésica (URPA), un valor de 9 puntos se considera adecuado para que el paciente pueda ser enviado a una unidad de anestesia ambulatoria u otra área hospitalaria).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 3</li> <li>✓ 4</li> <li>✓ 5</li> <li>✓ 6</li> <li>✓ 7</li> <li>✓ 8</li> <li>✓ 9</li> <li>✓ 10</li> </ul>
<p><b>Puntuación escala de Steward:</b> en el momento de la extubación y a la llegada a la URPA.</p> <p>(Una puntuación de 6 concede la autorización teórica de salida de la sala de recuperación).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 0</li> <li>✓ 1</li> <li>✓ 2</li> <li>✓ 3</li> <li>✓ 4</li> <li>✓ 5</li> <li>✓ 6</li> </ul>
<p><b>Escala de Ramsay:</b> en el momento de la extubación y a la llegada a la URPA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Despierto, ansioso y agitado</li> <li>✓ Despierto, cooperados, orientado y tranquilo</li> <li>✓ Dormido con respuesta a órdenes</li> <li>✓ Somnoliento con breves respuestas a la luz y al sonido</li> <li>✓ Dormido con respuesta sólo al</li> </ul>

	<p>dolor</p> <p>✓ Profundamente dormido, sin respuesta a estímulos</p>
Tremor	<p>✓ Sí</p> <p>✓ No</p>
Rígeidez	<p>✓ Sí</p> <p>✓ No</p>
Hiperalgesia	<p>✓ Sí</p> <p>✓ No</p>
Analgesia de rescate: En función de la escala visual analógica (EVA) de dolor	
Complicaciones	<p>✓ Respiratorios: Obstructivos, Restrictivos, Atelectasia.</p> <p>✓ Cardiovasculares: Hipertensión, Hipotensión, Síndrome Coronario Agudo, Insuficiencia Cardíaca.</p> <p>✓ Hematológicas: Sangrado, Trombopenia, Coagulopatía.</p> <p>✓ Renales: Insuf. Renal Crónica, Oliguria, Anuria</p> <p>✓ Endocrinas: Diabetes, Dislipemia.</p> <p>✓ Neurológicas: ACV, Miopatías</p> <p>✓ Infecciosas: Si, No</p> <p>✓ Insuficiencia Hepática: Definido</p>

	por el ISLGS, como INR elevado y hiperbilirrubinemia a partir del 5º día posoperatorio.
Unidad destino Post URPA	<input checked="" type="checkbox"/> Domicilio <input checked="" type="checkbox"/> Planta <input checked="" type="checkbox"/> REA <input checked="" type="checkbox"/> UCI
Tiempo hasta alta de Unidad destino: tiempo que transcurre desde que el paciente llega a la URPA hasta que pasa a la Unidad de destino	
Exitus	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No
Causa exitus	