



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

TESIS

**ÍNDICE DE ANALGESIA/NOCICEPCIÓN DURANTE LOS MOMENTOS
ÁLGIDOS DE LA COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA BAJO
ANESTESIA GENERAL BALANCEADA CON FENTANYL EN INFUSIÓN
VERSUS FENTANYL EN BOLUS**

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. ELIZABETH MARICELA VALENCIA GUTIÉRREZ

ASESORES DE TESIS:
DR. JUAN JOSÉ DOSTA HERRERA
DRA. MARTHA EULALIA CRUZ RODRÍGUEZ

MÉXICO, D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Benjamín Guzmán Chávez
Profesor Titular del Curso de Anestesiología
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Elizabeth Maricela Valencia Gutiérrez
Residente de tercer año de Anestesiología
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de Registro: R-2015-3502-6

ÍNDICE

Resumen.....	4
Antecedentes.....	6
Material y Métodos.....	14
Resultados.....	16
Discusión.....	23
Conclusión.....	29
Bibliografía.....	30

Resumen

Objetivo: Determinar la asociación entre el índice de analgesia/nocicepción del Monitor ANI y los momentos álgidos en los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, bajo anestesia general balanceada con fentanyl en infusión vs fentanyl en bolus.

Material y métodos: se realizó un Ensayo Clínico controlado, prospectivo, longitudinal, comparativo, ciego, los pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada para establecer la asociación entre el índice de analgesia nocicepción, con la administración de fentanilo en infusión vs fentanilo en bolos. Se registraron los parámetros hemodinámicos y ANI, basales, durante la incisión quirúrgica, inicio del neumoperitoneo y al final de la cirugía. El tratamiento estadístico: con T de Student y correlación lineal de Pearson.

Resultados: se estudiaron 40 pacientes, divididos en dos grupos de 20. Un grupo de fentanilo en infusión y un grupo de fentanilo en bolos. Los parámetros hemodinámicos presentaron menor variación en el grupo de fentanilo en infusión, con valores de ANI más elevados que el grupo de fentanilo en bolos durante la incisión quirúrgica y al inicio del neumoperitoneo, se presentó mayor índice de analgesia nocicepción en los pacientes del grupo en infusión, con $P < 0.05$. Se encontró una correlación entre ANI y los parámetros hemodinámicos, lineal negativa, con fuerza de asociación intermedia,

Conclusión: existe asociación entre el índice de analgesia nocicepción y los momentos álgidos de la colecistectomía laparoscópica en pacientes bajo anestesia general con fentanyl en infusión vs fentanyl en bolus.

Palabras Clave: índice de analgesia nocicepción, ANI, Metrodoloris, dolor.

Abstract

Objective: determine the association between the rate of analgesia / nociception ANI Monitor and the painful moments in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy under general balanced anesthesia with infusion fentanyl vs bolus fentanyl.

Material and Methods: A controlled, prospective, longitudinal, comparative, single-blind clinical trial was performed, patients who underwent laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia balanced to establish the association between the rate of analgesia nociception, with fentanyl infusion vs fentanyl in bolus. Hemodynamic and ANI, baseline parameters pneumoperitoneum start and end of surgery were recorded during the surgical incision. Statistical treatment: with Student t test and Pearson linear correlation.

Results: 40 patients divided into two groups of 20. One group of fentanyl infusion and bolus fentanyl group were studied. The hemodynamic parameters showed less variation in fentanyl group infused with values higher than ANI group bolus fentanyl during surgical incision and the beginning of pneumoperitoneum, increased nociception index analgesia occurred in patients group infusion, with $P < 0.05$. A correlation between ANI and linear negative force hemodynamic parameters with intermediate association was found,

Conclusion: there is an association between the index of nociception and analgesia the painful moments of laparoscopic cholecystectomy in patients under general anesthesia with fentanyl in fentanyl vs bolus infusion.

Keywords: Analgesia index nociception, ANI, metrodoloris pain.

ANTECEDENTES

La monitorización del paciente bajo anestesia general a través de la historia ha evolucionado de tal forma que permite al anesthesiólogo, otorgar procedimientos anestésicos con un mayor margen de seguridad, para evitar situaciones desagradables al paciente y al mismo anesthesiólogo, como lo es el despertar intraoperatorio, o la relajación neuromuscular de un paciente despierto, para ello se han creado monitores como el índice biespectral para el monitoreo del plano anestésico y el tren de cuatro para la monitorización de la relajación neuromuscular, sin embargo aún falta mayor investigación en el campo de la monitorización del adecuado estado de analgesia. Hasta la actualidad en la gran mayoría del campo clínico la forma de monitorizar la analgesia del paciente es mediante el movimiento o las variaciones hemodinámicas que por lo general se consideran como síntomas de la analgesia insuficiente. Otros signos clínicos utilizados son el reflejo y tamaño de las pupilas, así como la apertura de los ojos, sudoración, patrón respiratorio y lagrimeo.¹

La evaluación de la analgesia continua / equilibrio nocicepción durante la anestesia general puede ser de gran ayuda para la optimización de la administración de fármacos analgésicos, ofreciendo beneficios como limitar el riesgo de toxicidad debido a la utilización de opiáceos, así como la hiperalgesia postoperatoria y, probablemente, contribuyendo a la reducción en el tiempo de recuperación después del procedimiento quirúrgico.²

ANI (analgesia/ nocicepción índice) es una medida normalizada del componente parasimpático ($p\Sigma$) del sistema nervioso autónomo (SNA). Utiliza la elevación puntual y rápida del tono $p\Sigma$ inducido por cada ciclo respiratorio (espontáneo o artificial) para medir el tono $p\Sigma$.

Estas variaciones rápidas del tono $p\Sigma$ se expresan al nivel del nodo sinusal por variaciones del intervalo de tiempo que separa dos ondas R del electrocardiograma.²

La reactividad puede predecirse por la medición de las reacciones del sistema nervioso autónomo a la nocicepción usando la variabilidad de la frecuencia

cardíaca. El análisis de variabilidad del ritmo cardíaco como se ha demostrado en varios estudios, tiene la capacidad para medir el tono del sistema nervioso autónomo, que está fuertemente influenciado por fármacos anestésicos. La grabación de la serie RR durante la anestesia general, permitió observar que el patrón de arritmia sinusal respiratoria, cambia durante el estímulo doloroso quirúrgico, cuando el paciente se encuentra inconsciente. Durante la anestesia la variación del intervalo de latido es pequeña y depende principalmente de la arritmia sinusal respiratoria, mientras que la variabilidad aumenta después estimulación. El componente de alta frecuencia (HF) de la variabilidad de la frecuencia cardíaca refleja la modulación parasimpática del corazón, que se puede medir mediante el filtrado de la serie latido a latido en el dominio HF [0,15-0,5 Hz]. Con el estímulo nociceptivo, el tono parasimpático disminuye en respuesta para el aumento de la actividad simpática, que a su vez conduce a una disminución de la ANI.³

Teniendo en cuenta el nivel de dolor durante procedimientos quirúrgicos es fundamental la optimización de fármacos analgésicos para mejorar la calidad de la atención. En el caso de pacientes adultos conscientes, la evaluación del dolor es realizado utilizando la Escala Visual Analógica (EVA), sin embargo no se puede utilizar para pacientes inconscientes, por ejemplo, durante anestesia general, o en las unidades de cuidados críticos.⁴

Los parámetros clínicos tales como frecuencia cardíaca y presión arterial no son sensibles ni específicos de dolor y de la adecuada analgesia. Por otra parte, los efectos secundarios los fármacos anestésicos subrayan la necesidad para buscar la dosis mínima efectiva para hacer posible la realización del procedimiento quirúrgico. Varios estudios han demostrado que el análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco proporciona información relacionada la actividad del Sistema nervioso autónomo.⁵

La fuerte influencia de las drogas anestésicas en el sistema nervioso autónomo ha llevado a algunos autores a probar que la variabilidad de la frecuencia cardíaca podría ser utilizado como una medición de la profundidad global de la anestesia

sin embargo hasta la actualidad no se ha descrito una determinada medida del equilibrio dolor / analgesia durante anestesia general.⁶

La variabilidad de la frecuencia cardiaca está mediada principalmente por cambios en los niveles de flujo de salida simpático y parasimpático del sistema nervioso central hacia el nodo sinusal del corazón. Estudios mediante el bloqueo farmacológico selectivo de receptores cardiacos simpáticos y parasimpáticos han demostrado que las fluctuaciones en la VFC por encima de 0,15 Hz están mediadas exclusivamente por cambios en el flujo de salida parasimpático y, por otro lado, cambios de baja frecuencia están mediadas por la actividad del sistema simpático y parasimpático.⁷

En los adultos, la creciente evidencia pone de manifiesto que los resultados de la presencia de dolor producen una disminución de la VFC, en particular, de la (HF) de potencia de alta frecuencia (0,15 a 0,5 Hz), lo que indica una caída de tono vagal durante estímulos desagradables o emociones.⁸

La frecuencia cardiaca es uno de los parámetros no invasivos más utilizados en el análisis y en la valoración de la actividad cardiaca. En una persona sana, en reposo, los latidos se van produciendo con una frecuencia variable, es decir, el tiempo (en milisegundos) entre dos latidos va variando latido a latido. Este aspecto representa el concepto de variabilidad de la frecuencia cardiaca, que se define como la variación de la frecuencia del latido cardiaco durante un intervalo de tiempo definido con anterioridad (nunca superior a 24 horas) en un análisis de periodos circadianos consecutivos. La manera habitual de medir esta variabilidad es a partir del electrocardiograma (ECG), donde se detecta cada una de las ondas R y se calcula el tiempo entre las diferentes ondas R consecutivas o intervalo RR. Este intervalo RR mide el periodo cardiaco y la función inversa mide la frecuencia cardiaca. La serie de intervalos RR es lo que llamamos variabilidad de la frecuencia cardiaca.⁹

La variabilidad de la frecuencia cardiaca es el resultado de las interacciones entre el Sistema nervioso autónomo (con su equilibrio simpático-vagal) y el sistema cardiovascular, el análisis adecuado de este parámetro permite el estudio de la actividad del SNA de manera no invasiva.¹⁰

La actividad del SNA se basa en un equilibrio entre el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP). En un estado de reposo predomina la estimulación vagal (SNP), mientras que en estados de ansiedad, stress, ejercicio físico y nocicepción predomina la estimulación del sistema nervioso simpático. El sistema nervioso parasimpático se encarga de realizar una rápida disminución de la frecuencia cardiaca por impulsos eléctricos vagales de alta frecuencia. Este proceso viene dado por la liberación de acetilcolina por parte del nervio vago. Algunos de sus efectos son la contracción pupilar, la disminución de la frecuencia cardiaca y de la contractilidad cardiaca, el aumento de la motilidad y de la secreción del tracto gastrointestinal, el aumento de la secreción de insulina, el aumento de la secreción bronquial y la relajación de los esfínteres vesical y anal entre otras funciones. Básicamente, el SNP gestiona los cambios reflejos de la frecuencia cardiaca debidos a señales procedentes de los barorreceptores arteriales y del sistema respiratorio.¹¹

El sistema nervioso simpático aumenta la frecuencia cardiaca mediante impulsos lentos de baja frecuencia. La respuesta es más lenta que la del SNP (necesita 20-30 latidos para producirse). Este proceso está basado en la liberación de adrenalina y de noradrenalina. Entre sus efectos principales se encuentran la dilatación pupilar, el aumento de la frecuencia y de la contractilidad cardiaca, la vasoconstricción, el aumento de lipólisis, el aumento de gluconeogénesis y glicogenólisis, la disminución de la motilidad y de la secreción del tracto gastrointestinal, la contracción de los esfínteres y el aumento de la sudoración. El SNS es el responsable de los cambios en la FC debidos a stress físico y mental.¹²

La relación entre la frecuencia cardiaca y la variabilidad de la frecuencia cardiaca respecto a la intensidad y el grado de nocicepción es inversamente proporcional; es decir, cuanto más aumentan la FC y la nocicepción, mas disminuye la VFC.¹³

Hay muchos y variados factores que pueden influir en el análisis de la VFC. Por ejemplo, puede influir el propio sistema nervioso central con determinados procesos mentales y emociones, el sistema termorregulador, el sistema respiratorio, el sistema barorreceptor y el sistema renina angiotensina aldosterona. Además de todos los citados hay que tener también en cuenta los factores que

afectan reconocidamente a la FC en sí misma, como pueden ser la edad (la FC disminuye con la edad), el género (en general, la FC es mayor en las mujeres), la posición del cuerpo (la FC es menor en posición supina), la hora del día (la FC es más alta a primeras horas de la mañana), la temperatura, la ingesta de alcohol, de cafeína o de medicaciones diversas (atropina, beta bloqueantes, fenilefrina), el consumo de tabaco, la condición física de resistencia, el stress, la actividad muscular, y el dolor.¹¹

La medida de ANI no es interpretable en situaciones de arritmia, ausencia de respiración (ejemplo: apnea durante intubación), frecuencia respiratoria inferior a 9 ciclos/minuto, respiración irregular (cuando el sujeto habla, ríe o tose), marcapasos, trasplante, uso de drogas que tengan un efecto sobre la actividad del nódulo sinusal (Atropina, dopamina, dobutamina, norepinefrina, adrenalina, isoproterenol)¹⁴

La variabilidad respiratoria sinusal (VRS) es la variación del ritmo cardiaco que acompaña a la respiración. La frecuencia cardiaca aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración. La VRS constituye una de las oscilaciones del ritmo cardiaco. Algunas oscilaciones se superponen las unas a las otras, lo que explica la complejidad de la variabilidad sinusal. La VRS fue propuesta por algunos autores como indicador del tono $p\Sigma$. Su rango de frecuencia habitual son en las altas frecuencia (HF-High Frequency) de [0.15-0.4 Hz] siendo [9-24 ciclos/minuto] en un adulto sano. El rango de baja frecuencia (LF- Low Frequency), corresponde a [0.05-0.15 Hz] y es independiente de la respiración salvo si el sujeto respira entre 3 y 9 ciclos/minuto. El rango LF es influido por los sistemas Σ y $p\Sigma$. Y además influido particularmente por la actividad barorrefleja. Un rango de muy baja frecuencia (Very Low Frequency- VLF) corresponde a [0.005-0.05 Hz]; Es esencialmente influido por el tono vascular y la termorregulación. Los diferentes rangos de frecuencia donde se expresa la variedad sinusal, aparecen relacionados a diferentes fuentes de control del Sistema Nervioso Autónomo (SNA). El interés clínico del análisis de la VRS apareció en 1965 cuando Hon et Lee se dieron cuenta que el sufrimiento fetal estaba precedido por una modificación de los intervalos R-R ante cualquier alteración posterior del ritmo cardiaco. Hacia 1970

Ewing et col. Pusieron a punto test simples utilizando las variaciones de los intervalos R-R en periodos cortos con el fin de detectar la disautonomía en los pacientes diabéticos. En 1977, Wolf et col. Mostraron que la reducción de VRS después del infarto de miocardio estaba asociada a una disminución de la supervivencia de estos pacientes. En 1981, Akselrod et col. utilizaban los primeros análisis espectrales de la serie R-R para cuantificar el control cardiovascular.¹⁵

ANI se expresa en porcentaje 0-100%. Este índice muestra la actividad del sistema nervioso parasimpático en relación al tono del SNA del sujeto. El índice es el resultado de análisis matemáticos que se realizan durante 64 segundos actualizándose cada segundo.

ANI se puede interpretar de manera probabilística. Si el ANI de un paciente baja, la probabilidad de tener un evento hemodinámico (aumento de la Presión Arterial o de la Frecuencia Cardíaca en un 20 %) en los próximos 10 minutos se incrementa. Los umbrales predictivos no están aun plenamente establecidos, pero estudios preliminares sugieren que un valor ANI: Situado en el rango de 50-70 hace que la aparición de un episodio de reactividad hemodinámica en los 10 minutos siguientes sea **poco probable**; Inferior a 50 indica que un episodio de reactividad hemodinámica en los próximos 10 minutos es muy probable.¹⁶

Fisiopatología del neumoperitoneo

El creciente y rápido avance de la tecnología quirúrgica en las últimas décadas ha permitido la introducción de la cirugía laparoscópica, una revolución quirúrgica muy significativa en la medicina moderna. El espectro de la cirugía laparoscópica es muy amplio, abarcando a la cirugía abdominal, ginecológica, urológica, torácica, ortopédica, entre otras. Ello ha creado nuevos desafíos para la anestesiología moderna que condiciona a una permanente actualización.

En la cirugía laparoscópica se realiza la insuflación de la cavidad abdominal con el gas CO₂ (neumoperitoneo), lo cual conlleva a una serie de cambios fisiológicos y

complicaciones que no se presentan en la cirugía abierta. El aumento de la presión intraabdominal afecta la fisiología normal de distintos aparatos y sistemas.¹⁷

El aumento de la presión intraabdominal trae como consecuencia el incremento de la resistencia vascular periférica, incremento de la presión venosa central, incremento de la presión arterial, aumento de la presión intratorácica, estimulación del sistema nervioso simpático; además, el incremento de la circulación esplácnica se manifiesta con una disminución del flujo arterial hepático, gástrico, renal y mesentérico. También, el estrés peritoneal libera proteínas de fase aguda en el líquido peritoneal; así, se ha determinado que existe una reacción inflamatoria del fluido peritoneal con el incremento de niveles de interleucinas IL-1 β , IL-6, PCR. Estos mediadores son los que inician el proceso inflamatorio, e intervienen en la percepción del dolor y en la posterior formación de adherencias. Se ha propuesto, a su vez, que la disminución del flujo arterial esplácnico y los cambios hemodinámicos antes descritos son resultado de la afectación del sistema nervioso central, relacionado con un incremento de la presión intracraneal y consecuente liberación de hormonas vaso activas, con la finalidad de proteger de la isquemia al sistema nervioso.¹⁸

Dolor

Aunque una de las ventajas de la cirugía laparoscópica es la disminución del dolor, esta complicación suele presentarse luego de este tipo de procedimiento. Posterior a la cirugía el CO₂ tiende a acumularse en los espacios subdiafragmáticos irritando el nervio frénico; este, por metámeras, provocará un dolor a nivel de los hombros y la espalda, del cual se quejan los pacientes. Este dolor suele calmar espontáneamente luego de varias horas, mientras se absorbe el CO₂. Para explicar la posible etiología de esta condición, los autores no han llegado a un acuerdo. Para algunos, el dolor de hombro posoperatorio se produce como consecuencia de un efecto colateral en la utilización del CO₂ como gas distensor de la cavidad abdominal, ya que por una parte ocasiona una irritación

peritoneal directa, por otra parte, su temperatura y falta de humedad favorecerían la aparición de este tipo de dolor y por último el CO₂ produce cambios bioquímicos a nivel peritoneal, reflejado en una acidosis peritoneal con la consecuente peritonización. Otros en cambio, responsabilizan directamente del dolor a la tracción excesiva sobre el ligamento redondo del hígado, así como al estiramiento excesivo de las fibras musculares diafragmáticas como consecuencia de cualquier gas que se emplee para lograr el pneumoperitoneo.¹⁹

Varios investigadores tomando como base las distintas posibles causas del dolor, han realizado diversos estudios en los que se ejecutan medidas durante la intervención y al finalizar la misma, para así lograr en muchos de los casos una disminución significativa de la ocurrencia del dolor. Tal es el caso de la instilación de anestésicos locales sobre el área intervenida disminución de la presión intraabdominal transoperatoria, utilización de insufladores que simultáneamente calientan y humidifican el gas y finalmente colocación de drenes para la extracción completa del gas.

En cuanto a las terapias utilizadas, se ha observado que, la cinética del bolo de fármacos alcanza un rápido ascenso de la concentración plasmática y su equilibrio con los tejidos con mucha irrigación, sin embargo los bolos subsecuentes tienen poca utilidad y producen picos y valles en la concentración plasmática del fármaco y por ende modificando el efecto y duración farmacológica así como retrasando su metabolismo y eliminación, por almacenamiento en tercer compartimento, a diferencia de las infusiones continuas que mantienen una concentración plasmática estables y por lo tanto una constante eliminación, sin embargo en la actualidad ambas terapias han sido utilizadas con gran aceptación, pero sin ser evaluadas con algún otro monitoreo que no se las variaciones hemodinámicas que presenta el paciente bajo anestesia general.²⁰

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, prospectivo, longitudinal, comparativo ciego simple, en los pacientes que fueron sometidos de forma electiva a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada, en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Se tuvo como universo de trabajo todos los pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: cirugía electiva, derechohabientes IMSS, edad de 18 a 50 años, ambos géneros estado físico ASA 1 y 2. Para los propósitos de este estudio, no se incluyeron los pacientes quienes fueran intervenidos de forma urgente, pacientes con trasplante de corazón, pacientes con diagnóstico de arritmias cardiacas, o bajo medicación con betabloqueadores, portadores de marcapaso y pacientes embarazadas. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que de forma voluntaria retiraron su consentimiento para la realización del estudio, así como aquellos pacientes que presentaron complicaciones quirúrgicas en quienes hubo la necesidad de administrar fármacos con efectos sobre el cronotropismo a nivel del nodo sinusal (atropina, efedrina, dopamina, esmolol etc).

Previa autorización por el Comité local de investigación y ética de la Unidad Médica de Alta Especialidad: Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del, C.M.N. “La Raza” ; se llevó a cabo la selección de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, una vez obtenido el consentimiento informado, de forma aleatoria se asignó el grupo: fentanyl en infusión o grupo fentanyl en bolos.

Al llegar a la sala de quirófano se realizó el monitoreo (no invasivo) de los signos vitales basales, frecuencia cardíaca, presión arterial no invasiva, saturación de oxígeno, así como la colocación de los electrodos del Monitor de analgesia nocicepción, que consiste en colocar un par de parches tipo -electrodo- en la zona torácica registrando los valores basales de los parámetros hemodinámicos y el valor de ANI con el paciente en ventilación espontanea. Se inició la inducción anestésica con Fentanyl a dosis de 5 mcg por kilogramo de peso, propofol a 1.5 mg por kg de peso y relajación muscular con cisatracurio a 150 mcg por kg de

peso, previa oxigenación con oxígeno mediante mascarilla facial con flujo a 5 litros por minuto con Fracción inspirada de oxígeno de 100%, se realizó laringoscopia e intubación orotraqueal y se inició, ventilación mecánica asistida controlada por volumen con volumen tidal calculado de 6 – 8 ml por kg de peso, frecuencia respiratoria de 12 rpm, y con relación inspiratoria – espiratoria 1:2. Mantenimiento anestésico en el grupo 1 se llevó a cabo con fentanyl en infusión a dosis de 3 mcg kg hora, y en el Grupo 2 con fentanyl en bolos de 50 mcg cada 25 min o de acuerdo a los cambios hemodinámicos y en el índice de analgesia nocicepción que presente el paciente durante el procedimiento quirúrgico, así como sevoflurano a 2 vol%. Como medicación complementaria se administró, Ranitidina a dosis de 1 mg por kg de peso, clonixinato de lisina a dosis de 2 mg por kg de peso, paracetamol a dosis de 10 mg por kilogramo de peso. Se registraron la tensión arterial sistólica, diastólica, así como frecuencia cardíaca, índice de analgesia/nocicepción basales, antes de la inducción, durante la incisión quirúrgica, inicio del neumoperitoneo, y al final de evento quirúrgico. Además de registrar la presión y duración del neumoperitoneo.

La estadística se realizó mediante un análisis univariado de acuerdo a la distribución bajo la curva de la normalidad, los datos se expresaron de acuerdo al tipo de variable, mediante el test de T de Student para las variables cuantitativas, con el cual se obtuvieron los promedios y desviación estándar, para el análisis de las variables categóricas cualitativas se utilizó chi cuadrada.

El valor de $P < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. La información se procesó con el software SPSS, versión 20.0, IBM, Illinois, USA 2010.

RESULTADOS

Fueron estudiados 40 pacientes, divididos en 2 grupos: al grupo 1 se le administro fentanilo en infusión, al grupo 2 se le administró fentanilo en bolos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los parámetros demográficos. Ver tabla No 1.

Tabla 1. Parámetros demográficos

Características demográficas	Grupo	X	DS	*P
Edad	Fentanilo perfusión	35.50	10.32	0.55
	Fentanilo bolos	37.20	7.54	
Peso	Fentanilo perfusión	71.50	9.84	0.62
	Fentanilo bolos	70.10	8.14	
Talla	Fentanilo perfusión	162.25	6.95	0.54
	Fentanilo bolos	160.85	7.50	
Tiempo quirúrgico	Fentanilo perfusión	87.65	29.50	0.63
	Fentanilo bolos	83.90	18.81	
Presión de neumoperitoneo	Fentanilo perfusión	12.05	.60	0.18
	Fentanilo bolos	12.30	.57	
Duración de neumoperitoneo	Fentanilo perfusión	63.30	25.88	0.58
	Fentanilo bolos	59.45	17.36	

Valores expresados en medias, desviación estándar. Se consideró *P<0.05 estadísticamente significativo

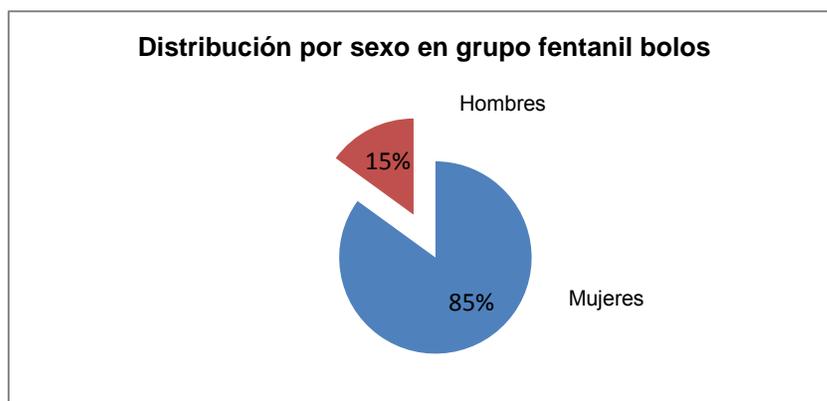
En las gráficas No. 1 y 2 se representan, la distribución por sexo en porcentajes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos géneros.

Gráfica No. 1



Valores expresados en porcentajes

Gráfica No. 2



Valores expresados en porcentajes

En los resultados de los parámetros hemodinámicos con el Valor de ANI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros basales, sin embargo a la incisión de piel e insuflación de neumoperitoneo se obtuvieron una $P < 0.05$, estadísticamente significativa, entre ambos grupos. Ver tabla No. 3

Tabla No. 3

Parámetros	Infusión		Bolos		*P
	\bar{X}	DS	\bar{X}	DS	
BASAL					
TAS	119.65	13.01	127.15	15.73	0.10
TAD	73.00	9.34	71.80	7.97	0.66
FC	72.75	10.56	70.60	8.13	0.47
ANI	62.10	9.22	63.50	7.65	0.60
INCISIÓN					
TAS	92.20	10.95	101.60	19.09	0.06
TAD	54.70	8.07	59.90	13.82	0.15
FC	60.60	5.59	65.95	10.43	0.05*
ANI	71.25	10.78	59.95	10.72	0.002*
NEUMOPERITONEO					
TAS	108.05	17.17	122.05	14.77	0.009*
TAD	69.60	9.98	78.20	8.35	0.005*
FC	65.90	9.75	74.45	7.11	0.003*
ANI	66.30	14.90	52.20	8.76	0.001*
FINAL					
TAS	112.45	11.86	113.00	18.62	0.91
TAD	69.60	8.19	73.30	10.98	0.23
FC	69.45	8.88	73.55	6.13	0.09
ANI	73.40	11.46	66.20	9.98	0.04*

Valores expresados en medias, desviación estándar. Se consideró * $P < 0.05$ estadísticamente significativo

Se aplicó la prueba de correlación lineal de Pearson, para determinar la fuerza de asociación y significancia estadística entre los parámetros hemodinámicos y ANI, se asignó valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo de forma bilateral, así como el valor de rho de Pearson como +1 o -1, siendo que el valor positivo se considera como una correlación ascendente, y el valor negativo como una correlación descendente, a mayor cercanía a la unidad, mayor fuerza de asociación entre las variables.

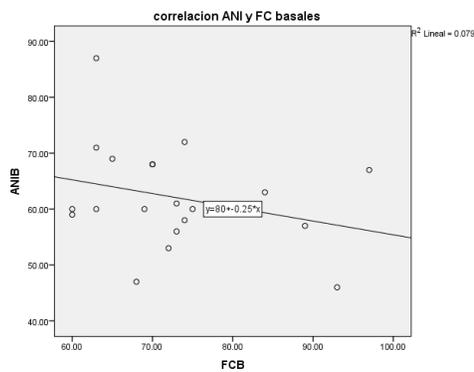
En el grupo de fentanilo en infusión continua, No se encontró fuerza de asociación estadísticamente significativa entre ANI y parámetros hemodinámicos, como se muestra en la tabla No. 4 y gráficas No. 3, 4 y 5.

Tabla No. 4

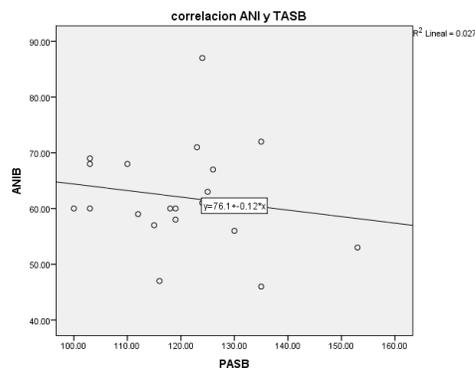
ANI Basal	Parámetros Hemodinámicos	TAS	TAD	FC
	Correlación de Pearson	-.16	-.29	-.28
	P	.48	.21	.22

Valores medidos en correlación de Pearson. * $P < 0.05$ estadísticamente significativo

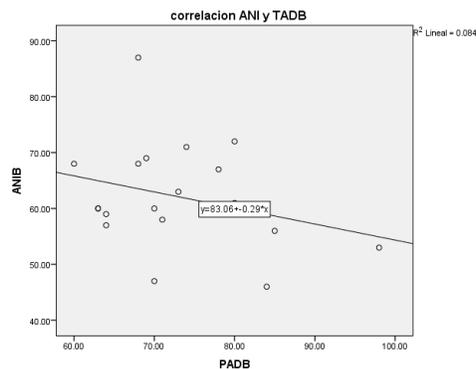
Gráfica No. 4



Gráfica No. 5



Gráfica No. 6



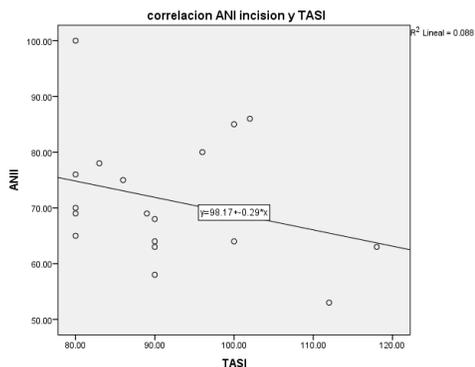
En el momento de la incisión quirúrgica, se observa un patrón descendente entre cada variable hemodinámica y el valor de ANI, sin embargo no hubo una fuerza de asociación alta, ni estadísticamente significativa, como se muestra en la tabla No. 5 y gráficas No. 7, 8 y 9.

Tabla No. 5

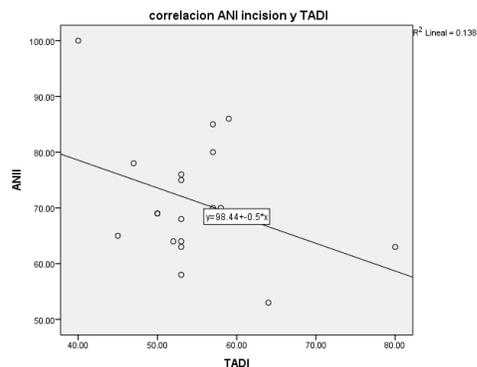
ANI Incisión	Parámetros hemodinámicos	TAS	TAD	FC
	Correlación de Pearson	-.29	-.37	-.20
	P	.20	.10	.37

Valores medidos en correlación de Pearson. *P<0.05 estadísticamente significativo

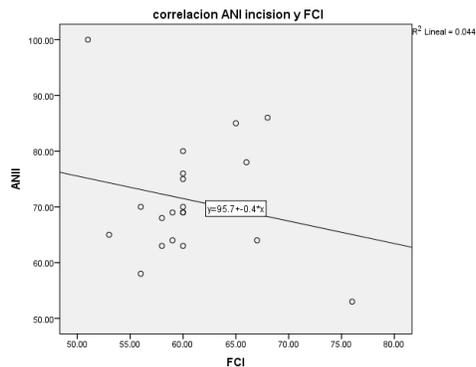
Gráfica No. 7



Gráfica No. 8



Gráfica No. 8



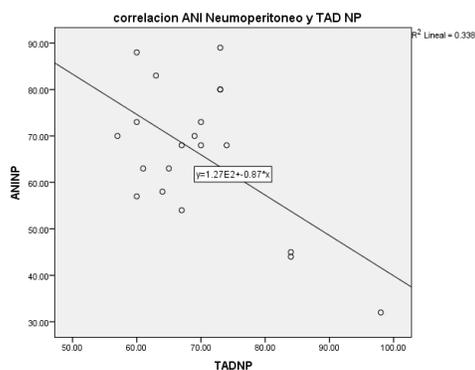
Durante el neumoperitoneo se observó un patrón descendente, con mayor fuerza de asociación en las 3 variables hemodinámicas y con valor de P estadísticamente significativo, con $P < 0.05$. Lo cual refleja que a valores mayores de ANI menores valores de las variables hemodinámicas. Ver tabla No. 6 y gráfica No. 9, 10 y 11.

Tabla No. 6

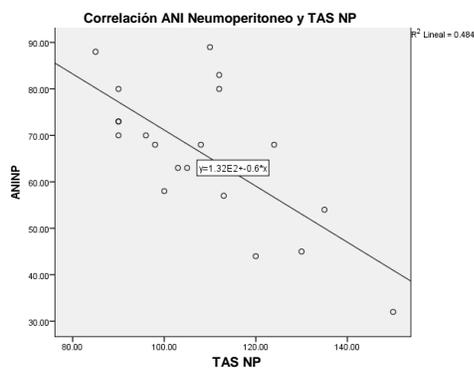
ANI Neumoperitoneo	Parámetros hemodinámicos	TAS	TAD	FC
	Correlación de Pearson	-.69	-.58	-.72
	P	0.001*	0.007*	0.001*

Valores expresados en correlación de Pearson. $P < 0.05$ estadísticamente significativo

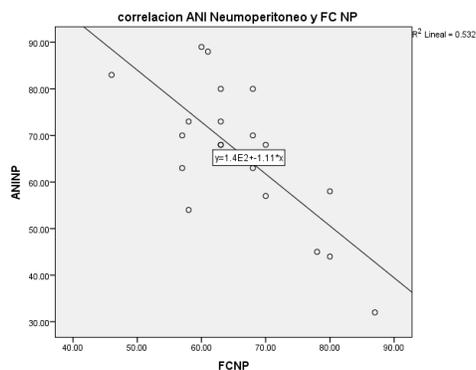
Gráfica No. 9



Gráfica No. 10



Gráfica No. 10



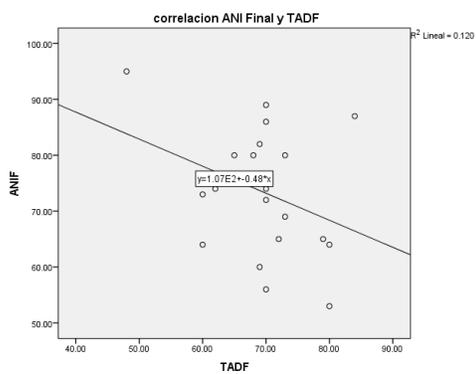
Al final de la cirugía se obtuvo un patrón descendente con una importante fuerza de asociación entre la tensión arterial sistólica y el valor de ANI estadísticamente significativo con $P < 0.05$. Ver tabla No. 7, y gráficas No. 11, 12 y 13.

Tabla No 7

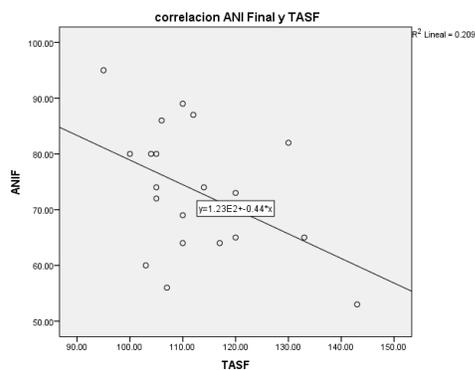
ANI Final	Parámetros hemodinámicas			
	TAS	TAD	FC	
	Correlación de Pearson	-.45	-.34	-.38
P	.04*	.13	.09	

Valores expresados en correlación de Pearson. *Estadísticamente significativo con $P < 0.05$

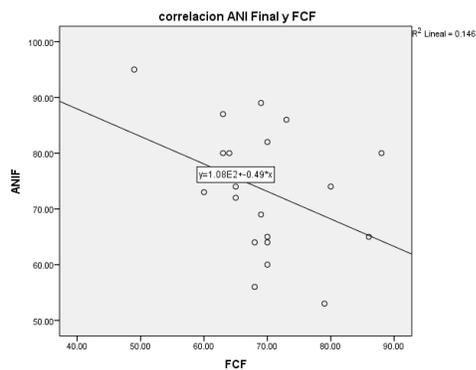
Gráfica No. 11



Gráfica No. 12



Gráfica No. 13



Para el grupo 2, Fentanilo en bolos, en el periodo basal, previo a cualquier estímulo quirúrgico no se encontró fuerza de asociación importante entre los parámetros hemodinámicos y el valor de ANI. Ver tabla No. 8

Tabla No. 8

ANI Basal	Parámetros hemodinámicos	PAS	PAD	FC
	Correlación de Pearson	-.02	-.10	.12
	P	.91	.65	.61

Valores expresados en fuerza de asociación de la correlación de Pearson. *P<0.05

A diferencia del grupo 1, durante la incisión quirúrgica, en este grupo se encontró una mayor fuerza de asociación descendente entre el ANI y la tensión arterial sistólica.

Tabla No. 9

ANI Incisión	Parámetros hemodinámicos	PAS	PAD	FC
	Correlación de Pearson	-.43	-.37	-.32
	P	.05	.10	.16

Valores expresados en fuerza de asociación de la correlación de Pearson. *P<0.05

Durante el neumoperitoneo no se observó fuerza de asociación fuerte ni estadísticamente significativa entre las variables hemodinámicas y ANI.

ANI Neumoperitoneo	Parámetros hemodinámicas	TAS	TAD	FC
	Correlación de Pearson	-.26	-.10	-.35
	P	.26	.66	.12

Valores expresados en fuerza de asociación de la correlación de Pearson. *P<0.05

Al final de la cirugía en el grupo 2 se observó mínima fuerza de asociación entre las variables hemodinámicas y ANI.

ANI Final	Variabes hemodinámicas	PAS	PAD	FC
	Correlación de Pearson	.04	-.26	-.28
	P	.86	.26	.21

Valores expresados en fuerza de asociación de la correlación de Pearson. *P<0.05

Discusión

La monitorización del paciente bajo anestesia general a través de la historia ha evolucionado de tal forma que permite al anestesiólogo, otorgar procedimientos anestésicos con un mayor margen de seguridad, para evitar situaciones desagradables al paciente y al mismo anestesiólogo, como lo es el despertar intraoperatorio, o la relajación neuromuscular de un paciente despierto, para ello se han creado monitores como el Índice Biespectral para medir la profundidad del plano anestésico, y el tren de cuatro para evaluar la relajación neuromuscular, sin embargo aún falta mayor investigación en la vigilancia del adecuado estado de analgesia. Hasta la actualidad en la gran mayoría del campo clínico la forma de monitorizar la analgesia del paciente es mediante el movimiento o las variaciones hemodinámicas que por lo general se consideran como síntomas de la analgesia insuficiente. Otros signos clínicos utilizados son el reflejo y tamaño de las pupilas, así como la apertura de los ojos, sudoración, patrón respiratorio y lagrimeo.¹

Mantener un adecuado estado analgésico, durante la anestesia general, es de gran importancia ya que con ello, se disminuyen los efectos sistémicos del dolor en el postoperatorio inmediato, así mismo se debe de realizar la óptima administración de opioides, de tal forma que se asegure un equilibrio entre el estímulo doloroso y la analgesia proporcionada, sin llegar a la sobredosificación de estos fármacos, y con ello evitar los efectos secundarios de estos, limitar el riesgo de toxicidad, la hiperalgesia posoperatoria o un mayor tiempo de estancia en la unidad de cuidados post anestésicos.²

Sin embargo a la fecha aún no está establecido el uso de un monitor del dolor durante la anestesia general, es por ello que se realizó este estudio, con el monitor Metrodoloris para medición de Índice de Analgesia Nocicepción. Actualmente la administración de analgésicos se basa en la experiencia clínica del anestesiólogo, y en las respuestas autonómicas que presenta el paciente durante el estímulo quirúrgico. El desarrollo de modernos monitores que miden el equilibrio entre la analgesia y nocicepción han tenido fundamento teórico en la medición de las respuestas autónomas.²

Nosotros realizamos un Ensayo Clínico Controlado, el objetivo fue determinar la asociación del índice de analgesia nocicepción con la variación de los parámetros hemodinámicos durante los estímulos dolorosos, en pacientes bajo anestesia general balanceada, como parte de la monitorización del equilibrio entre analgesia y nocicepción. El monitoreo del dolor a través de ANI (analgesia/ nocicepción índice) es una medida normalizada del componente parasimpático ($p\Sigma$) del sistema nervioso autónomo (SNA). Utiliza la elevación puntual y rápida del tono $p\Sigma$ inducido por cada ciclo respiratorio (espontáneo o artificial) para medir el tono $p\Sigma$. Estas variaciones rápidas del tono $p\Sigma$ se expresan al nivel del nodo sinusal por variaciones del intervalo de tiempo que separa dos ondas R del electrocardiograma. R. Logier y colaboradores encontraron la asociación entre el estímulo nociceptivo y la disminución del índice de analgesia nocicepción, asociado a una elevación de la presión arterial.³ En nuestro estudio encontramos que la disminución del ANI está relacionada directamente con el estímulo nociceptivo, así como la elevación de los parámetros hemodinámicos se observaron con valores de ANI por debajo de 50.

La reactividad puede predecirse por la medición de las reacciones del sistema nervioso autónomo a la nocicepción usando la variabilidad de la frecuencia cardíaca. El análisis de variabilidad del ritmo cardíaco como se ha demostrado en varios estudios, tiene la capacidad para medir el tono del sistema nervioso autónomo, que está fuertemente influenciado por fármacos anestésicos. La grabación de la serie RR durante la anestesia general, permitió observar que el patrón de arritmia sinusal respiratoria, cambia durante el estímulo doloroso quirúrgico, cuando el paciente se encuentra inconsciente. Durante la anestesia la variación del intervalo de latido es pequeña y depende principalmente de la arritmia sinusal respiratoria, mientras que la variabilidad aumenta después estimulación. El componente de alta frecuencia (HF) de la variabilidad de la frecuencia cardíaca refleja la modulación parasimpática del corazón, que se puede medir mediante el filtrado de la serie latido a latido en el dominio HF [0,15-0,5 Hz]. Con el estímulo nociceptivo, el tono parasimpático disminuye en

respuesta para el aumento de la actividad simpática, que a su vez conduce a una disminución de la ANI.^{3,4}

En el caso de pacientes adultos conscientes, la evaluación del dolor es realizado utilizando la Escala Visual Analógica (EVA), sin embargo no se puede utilizar para pacientes inconscientes, por ejemplo, durante anestesia general, o en las Unidades de Cuidados Críticos. Hasta el momento no hay estudios clínicos controlados en nuestro país que comparen las variaciones de los parámetros hemodinámicos asociados al índice de analgesia nocicepción, en pacientes bajo anestesia general, como una medición del equilibrio entre la analgesia transoperatoria y la nocicepción en el paciente inconsciente, nuestro estudio es el primero en realizarse.

En el año 2012, en un estudio publicado por M. Gruenewald y cols, denominado, Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol–remifentanil anaesthesia, evaluaron la influencia de un estímulo nocivo estandarizado sobre el índice de analgesia nocicepción, bajo anestesia general con diferentes concentraciones a sitio efector de remifentanilo en infusión, evaluaron si ANI es dependiente de la concentración de remifentanilo y la predicción de la variaciones en los parámetros hemodinámicos como elevación de la frecuencia cardiaca y presión arterial media, o movimiento del paciente, encontrando que las variaciones en el índice de analgesia nocicepción, frecuencia cardiaca y presión arterial media fueron dependientes de la concentración a sitio efector de remifentanilo.⁶ Nosotros observamos que existe una fuerte asociación, entre el valor de ANI y los parámetros hemodinámicos registrados durante los momentos álgidos de la colecistectomía laparoscópica, trazándose un patrón lineal negativo entre ANI y la tensión arterial, sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca, con significancia estadística $P < 0.05$. Nosotros encontramos que durante la incisión quirúrgica hubo diferencia estadísticamente significativa en la variación de la frecuencia cardiaca registrada en el grupo de Fentanilo en infusión versus el grupo de fentanilo en bolos con $P < 0.05$. En el año 2000 R. Logiers y cols, desarrollaron un ensayo clínico controlado en el cual, midieron el valor de ANI en diferentes estímulos nociceptivos en nueve pacientes bajo anestesia general, en

cirugía ortopédica, concluyendo que los valores más bajos de ANI se registraron durante los estímulos de mayor estímulo quirúrgico, que en aquellos donde no hubo estimulación.²

La variabilidad del ritmo cardíaco ha sido ampliamente estudiado, pero rara vez en la anestesia y, especialmente, cuando se intenta para evaluar el nivel de dolor en el paciente inconsciente. Los estudios que utilizan bloqueo farmacológico, selectivo de los receptores cardíacos simpáticos y parasimpáticos han demostrado que fluctuaciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca por encima de 0,15 Hz están mediadas predominantemente por cambios en el flujo de salida parasimpático, mientras que los cambios de baja frecuencia están mediadas tanto por la actividad simpática y parasimpática, tanto en pacientes bajo anestesia general como pacientes despiertos por lo que en el 2012 se realizó un ensayo clínico controlado en el que se incluyeron 45 pacientes obstétricas durante el trabajo de parto en quienes fueron medidos y correlacionados el índice de analgesia nocicepción y la escala visual análoga de dolor antes, durante y después de una contracción momentos previos a la aplicación de analgesia epidural, encontrándose una relación lineal negativa entre ANI y la puntuación de EVA.²

Así mismo en el 2011 se publicó un Ensayo Clínico Controlado en el cual se midió el índice de analgesia nocicepción, en cirugías cuando se utilizó torniquete, para determinar la etiología de la hipertensión arterial durante este procedimiento, concluyendo que la hipertensión arterial producida por una inadecuada analgesia presentó valores de ANI por debajo de 60, los cuales se elevaron posterior a la administración de dosis de opioide, sin embargo en pacientes en quienes el aumento de la presión arterial no fue debida a analgesia insuficiente, el valor de ANI se mantuvo por arriba de 60 y no tuvo modificación con la administración de dosis de opioide así como tampoco hubo disminución de las cifras tensionales, las cuales disminuyeron con administración de antihipertensivo. Concluyendo que hay una relación estrecha entre el estímulo doloroso, la caída de los valores de ANI y el aumento en la presión arterial media.² En nuestro estudio el ANI medido durante los estímulos dolorosos, incisión quirúrgica y neumoperitoneo, se mantuvo

con niveles más altos a diferencia del grupo de Fentanilo en bolos en quienes se obtuvieron menores valores de ANI con $P < 0.05$.

Al momento del neumoperitoneo, se observamos que en el grupo de Fentanilo en infusión se mantuvo con parámetros hemodinámicos menores a diferencia que el grupo de Fentanilo en bolos en quienes se presentó mayor elevación y variación de la tensión arterial y frecuencia cardiaca con $P < 0.05$, lo que se traduce en una mayor estabilidad hemodinámica en el grupo de Fentanilo en infusión durante los momentos álgidos de la colecistectomía laparoscópica. En relación al índice de analgesia nocicepción, se puede observar que se registraron valores de ANI más elevados en el grupo de Fentanilo en infusión vs el grupo de Fentanilo en bolos con diferencia entre ambos estadísticamente significativa con $P < 0.05$.

Al finalizar el evento quirúrgico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros hemodinámicos, sin embargo en el valor final del índice de analgesia nocicepción fue mayor en el grupo de fentanilo en infusión $P < 0.05$ estadísticamente significativo.

En el 2011, M. Jeanne y cols., realizaron un estudio realizado en cirugía laparoscópica, en el cual midieron el índice de analgesia nocicepción, frecuencia cardiaca y presión arterial sistólica antes de iniciar la cirugía, durante la estimulación tetánica del nervio cubital, la incisión quirúrgica y el inicio del neumoperitoneo, encontrando que hubo una caída de los valores de ANI por debajo de 60 durante la incisión y menor de 50 al momento del neumoperitoneo, no registrándose gran variación en la reactividad hemodinámica, sin embargo esta tuvo su máxima expresión con mayor variación de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistólica cuando el valor de ANI disminuyó por debajo de 40. Con lo que concluyen que el índice de analgesia nocicepción es un predictor temprano de un desequilibrio de la analgesia nocicepción y que la caída de este índice antecede y se correlaciona con la variación de los parámetros hemodinámicos, siendo este tipo de monitoreo no invasivo una herramienta de gran utilidad para mantener un adecuado estado de analgesia en el paciente bajo anestesia general.³

Así como en el estudio citado en el párrafo anterior, en nuestro estudio se puede demostrar que los pacientes en quienes se administró el Fentanilo en infusión presentaron mayor estabilidad hemodinámica con valores de ANI por arriba de 60 en comparación en quienes recibieron el Fentanilo en bolos, mismos quienes tuvieron tendencia a una mayor variación de los parámetros hemodinámicos con valores más bajos del índice de analgesia nocicepción, al final de la cirugía.

En cuanto al patrón de correlación, se establece una relación lineal negativa o descendente entre ANI y los parámetros hemodinámicos, con una fuerza de asociación de intermedia a alta, en el grupo de Fentanilo en infusión con $P < 0.05$, lo cual se traduce en una mayor estabilidad hemodinámica a valores de ANI por arriba de 60 y por ende una mayor actividad del sistema nervioso parasimpático, derivado de un adecuado bloqueo de la descarga simpática, producida por el estímulo nociceptivo, a través del mantenimiento de una concentración plasmática constante de Fentanilo.

Lo que se interpreta de la siguiente manera en base a lo escrito en la literatura, se concluye que un valor de ANI entre 50 y 70, se asocia a menor variación de los parámetros hemodinámicos, con lo cual se asegura un adecuado bloqueo de la respuesta simpática al estímulo nociceptivo, mediante el uso de los analgésicos centrales, en este estudio el Fentanilo, y con ello mantener un adecuado estado de analgesia transoperatorio. Así mismo se puede concluir que el uso de Fentanilo en perfusión continua, conlleva a un mayor estado analgésico, ya que en este grupo se pudo observar una mayor fuerza de asociación entre cada parámetro hemodinámico y el valor de ANI, con un patrón de correlación lineal descendente y con valor de $P < 0.05$, durante la incisión quirúrgica y el neumoperitoneo, considerados como estímulos nociceptivos importantes durante la colecistectomía laparoscópica.

CONCLUSIÓN

El índice de analgesia nocicepción (ANI), se correlaciona directamente con los parámetros hemodinámicos en los momentos álgidos de la colecistectomía laparoscópica de forma lineal y descendente, lo cual se interpreta como un adecuado estado analgésico con ANI entre 50 – 70, con una menor variación hemodinámica. Este tipo de monitorización del paciente bajo anestesia general, puede ser de gran utilidad para hacer una adecuada dosificación de los analgésicos centrales y con ello optimizar los recursos materiales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sabourdin N, Arnaout M. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Pediatric Anesthesia. British Journal of Anaesthesia*. 2012; (15):1155-5645.
2. Logier R, Jonckheere D. Heart Rate Variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. *Canadian Journal of Anaesthesia*. Sept 2011; (10): 856-868.
3. Jeanne M, Clement J. Variations of the analgesia nociception index during General anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. Jun 2012; 26(1): 287-294.
4. Boselli E, Lonescu D. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *British Journal of Anaesthesia* 2013; (18):910-917
5. Logier R, Jeanne M, Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia/nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *England Medicine and Biology Society*. 2010; (15): 1194–1197
6. Gruenewald M, Ilies C. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol–remifentanyl anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. Mar 2013;(25):865-17
7. Lorenzini C, Moreira L. Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;(116):248-273.
8. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience* 2009;(147):91–96
9. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/ nociception balance during general anesthesia. *England Medicine and Biology Society*. 2009;(19):1840–1845.
10. Pichot V, Gaspoz J, Molliex S. Wavelet transform to quantify heart rate variability and

- to assess its instantaneous changes. *Journal Applied Physiology*. 1999; (86):1081–1091
11. Boettger M, Schulz S, Berger S, et al. Influence of age on linear and nonlinear measures of autonomic cardiovascular modulation. *British Journal Anaesthesiology*. 2010; (15):165–174
 12. Maenpaa M, Laitio T, Kuusela T, Penttila J, Kaisti K, Aalto S, et al. Delta entropy of heart rate variability along with deepening anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2011;(112):87-92.
 13. Luginbuhl M, Ypparila-Wolters H, Rüfenacht M, Petersen-Felix S, Korhonen I. Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia. *British Journal Anaesthesia*. 2007;(98):728–836.
 14. Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, Uutela K, Huiku M, Vakkuri A. Surgical stress index as a measure of nociception/ antinociception balance during general anesthesia. *Acta Anaesthesiology Scandinave*. 2008;(52):1038–1045.
 15. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *England Medicien and Biology Society*. 2006;(1):4303-4306.
 16. Mathews D, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri C. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesthesia and Analgesia* 2012;(114): 759–770
 17. Von F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars J. Utility of nociceptive flexion reflex threshold, bispectral index, composite variability index and noxious stimulation response index as measures for nociception during general anaesthesia. *Anaesthesiology* 2012;(67): 899–905
 18. Smith I. Anesthesia for laparoscopy with emphasis on outpatient procedure. *Anesthesia and Analgesia*. 2011;(1):19-37.
 19. Bickel A, Eitan A, Melnik D, Weiss A, Gavrieli N, Kniaz D, Intrator N. The use of pneumoperitoneum during laparoscopic surgery as a model to study pathophysiologic phenomena: the correlation of cardiac functionality with computerized acoustic indices--preliminary data. *Journal Laparoendosc Advanced and Surgical Techniques*. 2012; 22(4):349-354.

20. Rincón A, Peña B. Shoulder pain reduction in gynecological laparoscopy. *Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2004;64(4):183-187.
21. Egan T. Advances in the clinical Pharmacology of intravenous anesthetic. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, pharmaceutical and technological. 2004; 29(3): 234-238
22. M. Le Guen, M. Jeanne. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluate a new pain parameter during labor. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2012;(21): 146–151.
23. Parati G, Mancia G, Di Rienzo M, et al. Point: cardiovascular variability is an index of autonomic control of circulation. *Journal of Applied Physiology*. 2006;(101): 676-678