

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Vol. 34, No. 1 Enero-Marzo 2011

pp 9-14

Infusión continua de remifentanyl para cirugía laparoscópica

Dr. José Alfonso Ramírez-Guerrero,* Dr. Salvador Bueno-Albores,** Dra. Adriana Dávila-Quesada**

* Anestesiólogo del Hospital Médica Sur.

** Médico residente de Anestesiología. Hospital Médica Sur.

Solicitud de sobretiros:

Dr. José Alfonso Ramírez-Guerrero
Puente de piedra Núm. 150, Torre 2, Consultorio 611,
Colonia Toriello Guerra, 14050, Tlalpan, México, D.F.

Recibido para publicación: 02-04-10.

Aceptado para publicación: 28-10-10.

Este artículo puede ser consultado en versión
completa en

<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Objetivo: Describir la respuesta transanestésica con el uso de remifentanyl en infusión continua en cirugía laparoscópica. **Métodos:** Se incluyeron 40 pacientes ASA I y II en este estudio prospectivo, descriptivo. **Inducción:** Remifentanyl 1 µg/kg en 2 minutos, propofol 1-1.5 mg/kg y rocuronio 0.6 mg/kg. Mantenimiento: sevoflurano a 0.7 MAC exhalado y remifentanyl sin sobrepasar 0.25 µg/kg/min. Se infiltraron los puertos con lidocaína y antes del fin de la cirugía se aplicó 30 mg de ketorolaco. El remifentanyl se suspendió al iniciar la sutura de la piel y el sevoflurano con la última sutura de piel. **Resultados:** Los cambios hemodinámicos postintubación fueron mínimos. La ventilación espontánea y la extubación se obtuvieron a los 362 ± 163 segundos y a los 545 ± 162 segundos, respectivamente, después de cerrar la infusión de remifentanyl. La dosis promedio fue de 0.165 µg/kg/min. El 72% lograron pasar por sí solos a la camilla de traslado, al llegar a recuperación 67.5% tenían un valor de 5 en la escala OAAS. En 57% hubo que aplicar 50 mg de tramadol para el control del dolor, y hubo náusea en el 27.5% de los casos. **Conclusión:** El remifentanyl a las dosis empleadas permite bloquear la respuesta a la intubación, mantiene estabilidad hemodinámica transoperatoria, y permite una rápida emersión anestésica.

Palabras clave: Remifentanyl, cirugía laparoscópica.

SUMMARY

Objective: To describe the intraoperative behavior and characteristics of recovery of patients undergoing video laparoscopic surgeries with remifentanyl. **Methods:** Forty patients, ASA I and II were included in this prospective, descriptive study. The induction was with remifentanyl 1 µg/kg in two minutes, propofol 1-1.5 mg/kg and rocuronio 0.6 mg/kg. Sevoflurane was kept constant at 0.7 MAC and a remifentanyl infusion (no more than 0.25 µg/kg/min) was titrated to autonomic responses. Before starting the surgery the skin was infiltrated with lidocaine and before the end of the surgery 30 mg of ketorolac was applied. The infusion was suspended at the start of skin suture, and sevoflurane was suspended with the last suture. **Results:** Variations in mean arterial pressure and hearth rate post intubation were minimal. Spontaneous breathing appeared 362 ± 163 seconds after closing the infusion of remifentanyl, and extubation was achieved at 545 ± 162 seconds. The mean dose of remifentanyl was 0.165 µg/kg/min. 72% of patients achieved pass on their own to transfer stretcher and in the post anesthetic unit 67.5% of the patients had a value of 5 in the OAAS scale. Twenty three patients required tramadol and 27.5% had nausea. **Conclusion:** Remifentanyl in the doses used blocked the response to intubation, provide adequate intraoperative cardiovascular stability, with very fast emergence after discontinuation of the inhalational agents in patients undergoing laparoscopic surgery.

Key words: Remifentanyl, laparoscopic surgery.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos opioides para la inducción y el mantenimiento de la anestesia balanceada se ha enfocado en fármacos que ofrezcan una analgesia de inicio rápido, intensa y titulable, con un perfil de recuperación rápido y predecible después de su uso en bolos o en infusión continua. El remifentanyl, un derivado 4-anilidopiperidina del fentanyl que contiene una unión éster al ácido propanoico, es un agonista de los receptores μ , de acción ultracorta. La presencia de la unión éster le da su perfil farmacocinético único, ya que permite su rápido metabolismo y eliminación sin acumulación, aun después de su uso prolongado o con dosis elevadas⁽¹⁾. El remifentanyl tiene un perfil farmacocinético linear dosis-dependiente. En el cuadro I se resumen sus parámetros farmacocinéticos^(2,3).

El objetivo de este trabajo es describir el comportamiento anestésico transoperatorio con la infusión continua de remifentanyl durante la anestesia con sevoflurano en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica, así como las características de la recuperación anestésica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 40 pacientes sometidos a cirugías laparoscópicas, ASA I y II. Todos recibieron medicación preanestésica con dexametasona 8 mg y midazolam 0.03 mg/kg IV 10-15 minutos antes del inicio de la anestesia. Fueron monitorizados con ECG continuo, tensión arterial (TA) no invasiva, oximetría de pulso, capnografía y analizador de gases. El remifentanyl (2 mg) se preparó en una solución salina de 250 mL quedando a una concentración de 8 μ g/mL en una bomba de infusión Baxter que fue programada en la modalidad de μ g/kg/min. La inducción fue con remifentanyl 1 μ g/kg a pasar en 2 minutos, seguido de propofol 1-1.5 mg/kg y una vez que había ausencia de reflejo palpebral se administró rocuronio

0.6 mg/kg. La dosis empleada de propofol fue elegida en base al concepto de coinducción: está demostrado que las dosis de este fármaco para lograr la inducción se logran reducir cuando antes se han aplicado midazolam (en las dosis aquí empleadas) y un opioide agonista μ como el fentanyl⁽⁴⁾ o el remifentanyl⁽⁵⁾. La ventilación mecánica se ajustó para mantener una ETCO_2 en rangos normales, con una mezcla de aire/oxígeno al 40%, con un flujo de 3 L/min, y la concentración del sevoflurano fue del 0.7 MAC ajustada para la edad de acuerdo al nomograma descrito por Rivera y Antognini⁽⁶⁾. Después de la intubación y antes de iniciar la cirugía se mantuvo una velocidad de infusión de 0.05 μ g/kg/min. Antes de introducir los trócares, se infiltró la piel con lidocaína con epinefrina. Con el inicio de la cirugía se incrementó a 0.1 μ g/kg/min y posteriormente se modificó de acuerdo a la respuesta hemodinámica. Para el mantenimiento se empleó sevoflurano a 0.7 MAC mediante analizador de gases y remifentanyl en infusión continua a dosis variable sin sobrepasar de 0.25 μ g/kg/min con el objetivo de mantener una frecuencia cardíaca (FC) y una TA en un rango de $\pm$ 20% en relación a la basal. De ser necesario, se empleaban bolos de efedrina o labetalol. Unos 15 minutos antes del fin de la cirugía se aplicaron en todos los casos 30 mg de ketorolaco y en todos se antagonizó el efecto relajante residual con 500 μ g de atropina y 1.5 mg de neostigmina. Al iniciar la sutura de la piel se suspendió la infusión de remifentanyl, y el sevoflurano se cerró con la última sutura de la piel.

Se evaluaron: signos vitales basales y 1 minuto después de la intubación, tiempo transcurrido entre fin de infusión y la aparición de ventilación espontánea, tiempo transcurrido entre fin de infusión y la extubación que se realizó al momento que los pacientes abrían los ojos a la orden verbal. Se valoró la capacidad para pasarse por sí solos a la camilla de traslado, y al llegar a la sala de recuperación postanestésica el estado de alerta mediante escala OAAS (observer's assessment of alertness/sedation) (Cuadro II)⁽⁷⁾, la aparición de náusea,

Cuadro I. Parámetros farmacocinéticos de opioides de uso común.

Parámetro	Remifentanyl Referencias 1 y 2	Fentanyl Referencia 3	Sufentanyl Referencia 3
VD ss	0.2-0.4 (*)	359 (**)	541 (**)
Vdc	0.153 (+)	13 (++)	18 (++)
t _{1/2} π (min)	0.94	1-2	1-2
t _{1/2} α (min)	9.52	19	23
t _{1/2} β (min)	10.1	475	562
CL (L/min)	4.1	0.6	1.2
Ke0 (min)	0.75	0.14	0.22

VDss = volumen de distribución en estado estable (* L/kg), (** L/70 kg aprox).

Vdc = volumen de distribución del compartimiento central (+ L/kg) (++) L/70 kg aprox);

CL = clearance ; t_{1/2} π , α , β = tres fases de eliminación (distribución, intermedia y fase terminal respectivamente); ke0= tiempo medio en el sitio efector.

vómito y dolor mediante EVA. Todos los pacientes fueron entrevistados a las 24 h para saber si existía algún recuerdo transoperatorio.

RESULTADOS

De los 40 pacientes, 33 eran ASA I (82.5%), 7 ASA II (17.5%), 25 eran mujeres y 15 hombres, con una edad de 47 ± 14 años y un peso que fue de 54 a 108 kg (72 ± 14 kg). El tipo de cirugías se pueden observar en el cuadro III.

Los parámetros hemodinámicos postintubación tuvieron modificaciones mínimas: FC basal 74 ± 15 , FC 1 min 75 ± 13 , TAS basal 126 ± 17 , TAS 1 min 113 ± 25 , TAD basal 67 ± 12 , TAD 1 min 60 ± 15 . La duración de la anestesia fue de 71 ± 34 minutos. La dosis promedio de remifentanyl fue de 0.165 ± 0.04 $\mu\text{g/kg/min}$. Como podemos ver en el cuadro IV, la dosis promedio fue menor a mayor promedio de edad. Los tiempos transcurridos después de suspender la infusión de remifentanyl fueron: para la aparición de ventilación espontánea 362 ± 163 seg, para la extubación: 545 ± 162 seg. Lograron pasar a la camilla de traslado sin ayuda 29 pacientes y 11 necesitaron asistencia del camillero. Al llegar a la sala de recuperación (5 a 10 min después de la extubación), 13 pacientes tenían un valor de 4 en la escala OAAS y 27 pacientes un valor de 5.

En 4 pacientes hubo que aplicar efedrina, en todos 1 bolo de 5 mg, por episodios de hipotensión. Éstos se presentaron en todos los casos en el período postintubación y previo al inicio de la cirugía. En 2 pacientes hubo que aplicar bolos de labetalol (5 mg en cada caso) por persistir la TAS por arriba

de 20% en relación a la basal a pesar de una infusión de remifentanyl de 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$.

En la sala de recuperación, 23 pacientes necesitaron la aplicación de 50 mg de tramadol para control del dolor por un EVA > 5 . En 11 casos (27.5%) hubo náusea y en 1 caso (2.5%) se presentó vómito.

DISCUSIÓN

La cirugía laparoscópica ha ganado popularidad por los beneficios para los pacientes como menos dolor y menos tiempo de recuperación, resultado de un procedimiento menos traumático. Con la finalidad de una rápida recuperación anestésica que acompañe a los beneficios de la cirugía, el remifentanyl es una excelente alternativa para este tipo de procedimientos. De esta forma, hasta un 63% de los pacientes pueden ser egresados el mismo día de la cirugía con lo que se reducen los gastos de hospitalización.⁸

Como hemos visto, el remifentanyl a las dosis empleadas (1 mg/kg previo a la intubación y entre 0.1 a 0.25 $\mu\text{g/kg/min}$ con un promedio de 0.165 $\mu\text{g/kg/min}$) logra bloquear la respuesta a la intubación, ya que los cambios observados en la FC y en la TA fueron mínimos, ofrece estabilidad hemodinámica transoperatoria, permite un rápido retorno de la ventilación espontánea (en promedio, 6 minutos después de suspender su infusión) y logramos extubar a los pacientes en promedio 9 minutos de suspender su infusión. Se ha demostrado que previo a la intubación las dosis de 1 $\mu\text{g/kg}$ de remifentanyl⁽⁹⁾ logran bloquear la respuesta simpática. De esta manera es posible reducir las dosis de propofol a 1-1.5 mg/kg y así evitar episodios de hipotensión que seguramente se presentarían si administramos 2 mg/kg^(4,5). Después de la intubación mantuvimos una infusión de 0.05 $\mu\text{g/kg/min}$. A pesar de esa dosis mínima, en 4 casos hubo hipotensión arterial que requirió de 5 mg de efedrina en cada caso para corregir la TA. De haber mantenido una dosis en infusión continua mayor durante el período previo al inicio de la cirugía, probablemente hubiéramos observado más casos de hipotensión arterial.

Después de iniciada la cirugía incrementamos la infusión continua de remifentanyl a 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$ y ésta se modificó según la respuesta hemodinámica de los pacientes. La farmacocinética casi lineal del remifentanyl ha demostrado

Cuadro II. Niveles de sedación de acuerdo a escala OAAS.

Nivel 0	No hay respuesta a estímulos dolorosos.
Nivel 1	No hay respuesta a orden verbal fuerte, discreta respuesta al dolor.
Nivel 2	Responde sólo a orden verbal fuerte o a la movilización.
Nivel 3	Responde sólo después de repetir varias veces una orden en tono fuerte.
Nivel 4	Somnoliento, responde al mencionar su nombre en tono normal.
Nivel 5	Despierto y responde al mencionar su nombre en tono normal.

Cuadro III. Tipos de cirugías.

Colecistectomía	25
Funduplicatura	5
Hernioplastía	4
Otras	6

Cuadro IV. Relación entre edad y dosis promedio de remifentanyl.

Edad (años) $\mu\text{g/kg/min}$	Número	Promedio $\pm$ DE
20–40	15	0.174 ± 0.044
41–60	17	0.168 ± 0.055
> 60	8	0.144 ± 0.044

que las concentraciones plasmáticas que se alcanzan guardan una estrecha relación con la velocidad de infusión. Así, Man-yam⁽¹⁰⁾ observó que con una infusión de 0.05 µg/kg/min se logran concentraciones de 1.25 ng/mL. Al casi cuadruplicar la velocidad de infusión a 0.18 µg/kg/min la concentración plasmática se cuadruplica y alcanza 5 ng/mL, y si se eleva la infusión a 0.27 µg/kg/min (5.4 veces en relación a la velocidad inicial) la concentración plasmática se eleva a 7.5 ng/mL (6 veces en relación a la inicial). Esto nos permite predecir que en nuestros pacientes, de acuerdo con la velocidad de infusión empleada para el transoperatorio (de 0.1 a 0.25 µg/kg/min), es muy probable que las concentraciones plasmáticas estuvieran entre 3 a 6 ng/mL.

Para complementar la técnica balanceada, empleamos sevoflurano halogenado, que es eliminado rápidamente y permite, junto con el empleo del remifentanyl, un rápido despertar. Así, valoramos si eran capaces de pasar a la camilla de traslado sin ayuda y esto se logró en el 72% de los casos. Este parámetro (no descrito ni validado previamente) creemos que nos permite evaluar: capacidad para seguir órdenes (estado de conciencia), coordinación motora, fuerza muscular y analgesia. Al llegar a la sala de recuperación, la mayoría tenía un valor de 5 en la escala OAA.

Como parte de la técnica anestésica balanceada, empleamos sevoflurano, agente halogenado de rápida eliminación. Se ha demostrado que los opioides, como el fentanyl⁽¹¹⁾ reducen en forma significativa el MAC de estos agentes para abolir la conciencia, para bloquear la respuesta a la intubación y la respuesta al trauma quirúrgico. Así, en pacientes que no reciben remifentanyl, el MAC-BAR (la concentración anestésica mínima necesaria para bloquear la respuesta simpática a la incisión) del sevoflurano (expresado como múltiplos del MAC) fue de 1.95. En comparación, quienes recibían una dosis de remifentanyl para lograr una concentración plasmática de 1 ng/mL fue de 1.1 MAC y con una concentración de 3 ng/mL fue de 0.68 MAC⁽¹²⁾. Esto mismo es posible con el fentanyl, como lo demostró Katoh⁽¹¹⁾, donde con concentraciones plasmáticas de 1 y de 3 ng/mL se logran reducciones en el MAC BAR del sevoflurano muy parecidas, por lo que se considera que la relación de potencia entre el fentanyl y el remifentanyl es 1:1.2⁽¹²⁾. Por las diferencias farmacocinéticas existentes entre estos dos opioides (Cuadro I), para lograr la misma concentración plasmática se necesitan dosis diferentes.

Esto queda demostrado en el trabajo de Feria-Segura⁽¹³⁾ en donde para alcanzar una concentración plasmática calculada de 4.4-4.5 ng/mL, se necesitó un total de 545 µg de fentanyl y 1,540 µg de remifentanyl. Aunque no mencionan el tiempo transcurrido entre el fin de la anestesia y la extubación, los pacientes que recibieron fentanyl tuvieron un aldrete menor que los que recibieron remifentanyl. Las dosis de remifentanyl fueron muy similares: nosotros usa-

mos 0.165 µg/kg/min y Feria-Segura⁽¹³⁾ 0.149 µg/kg/min que equivalen a una concentración plasmática calculada de 4 ng/mL⁽¹⁰⁾.

En el protocolo de manejo nos planteamos una dosis máxima de 0.25 µg/kg/min de remifentanyl para el control hemodinámico transoperatorio que corresponde a una concentración plasmática de 7.5 ng/mL⁽¹⁰⁾. Estas dosis aseguran estar por arriba de las necesarias para bloquear la respuesta somática a la incisión (IR50) (que equivale a 0.1 µg/kg/min) y para bloquear la respuesta cardiovascular (IRBAR 50, que equivale a 0.11 µg/kg/min) en presencia de 1 MAC de sevoflurano⁽¹⁴⁾, por lo que en la mayoría (38 de 40 pacientes) fue suficiente para mantener controlada la TA. Como se ha descrito, parte de la respuesta hipertensiva que observamos en la cirugía laparoscópica está mediada no sólo por el estímulo nociceptivo, sino por la liberación de norepinefrina, renina y vasopresina secundaria a la absorción de CO₂ por el peritoneo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, por lo que en los dos casos restantes preferimos aplicar un solo bolo de 5 mg de labetalol, en lugar de incrementar la dosis de remifentanyl y así tratar de evitar el fenómeno de hiperalgesia que se ha observado sobre todo cuando se usan dosis superiores⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Se han hecho estudios para buscar la combinación de remifentanyl-sevoflurano que permita el más rápido despertar. Van Delden⁽²¹⁾ estudió 3 grupos de enfermos sometidos a colecistectomía laparoscópica con 0.4 MAC, 0.8 MAC y 1.2 MAC de sevoflurano. Las dosis necesarias de remifentanyl en cada grupo fueron de: 0.26, 0.23 y 0.21 µg/kg/min respectivamente. El grupo que logró el despertar más rápido fue el de 0.4 MAC. Con simulaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas, se ha demostrado que el remifentanyl no sólo disminuye en forma sinérgica la respuesta al dolor sino que también potencializa el efecto sedante de los anestésicos volátiles⁽¹⁰⁾. En este mismo trabajo, se muestra cómo las combinaciones óptimas entre remifentanyl y sevoflurano cambian en relación con la duración del procedimiento. Para procedimientos que duran una hora, algo parecido en tiempo a los casos aquí presentados, el tiempo de recuperación será de 5 minutos con el empleo de una infusión de remifentanyl de 0.16 µg/kg/min y una concentración de sevoflurano de 1.05% (0.58 MAC)⁽¹⁰⁾. Como vemos, estos resultados son muy parecidos a los que nosotros observamos.

En cuanto a la concentración empleada de sevoflurano, decidimos mantener una concentración superior a la antes mencionada y que fue equivalente a 0.7 MAC (aproximadamente 1.2% exhalado). Esto fue con fines de asegurar un adecuado grado de hipnosis al no realizar monitoreo con BIS. Con esta concentración manteníamos el doble del MAC-despertar del sevoflurano que es equivalente a 0.35 MAC⁽²²⁾. En uno de los estudios que ha reunido a un mayor número de pacientes sometidos a cirugía electiva, se encontró que la frecuencia de recuerdos conscientes transoperatorios se observó en el 0.21%

de los casos⁽²³⁾. En este estudio la mitad de los pacientes se monitorizaron con BIS (el objetivo era mantener valores de 40-60 sin importar la concentración exhalada de gases) y la otra mitad se manejó sólo con medición continua de gases (el objetivo era mantener entre 0.7 y 1.3 MAC). En este grupo hubo 9 casos que tuvieron recuerdos conscientes en forma posible o definitiva y en 7 de los 9 hubo momentos donde la concentración del agente inhalado fue menor al 0.7 MAC. Como ya señalamos, en este estudio no se presentó ningún caso de recuerdos transoperatorios.

Al llegar a la sala de recuperación la mayoría de los pacientes estaban completamente alertas y sólo un tercio de ellos (32.5%) tenían una discreta sedación (4 en la escala de OAAS).

Para el manejo del dolor postoperatorio, todos los pacientes recibieron la infiltración de los puertos con lidocaína, así como una dosis de ketorolaco unos 15 minutos antes del final de la cirugía, tal y como está recomendado^(24,25). Durante el tiempo que estuvieron en esta área, 57% de los pacientes necesitaron una dosis de 50 mg de tramadol para control del dolor. En otros estudios en los que se empleó remifentanyl para cirugía laparoscópica, el número de pacientes que han necesitado opioides para la analgesia en la sala de recuperación es alto^(26,27). El uso profiláctico de opioides en la cirugía

laparoscópica no está recomendado por sus potenciales efectos secundarios (principalmente náusea y vómito) y sólo deben utilizarse cuando la infiltración con anestésicos locales y el uso de AINE'S no fueron suficientes^(24,25). Sin embargo, estas recomendaciones están basadas con el uso transoperatorio de opioides como el fentanyl o el sufentanyl que logran un efecto analgésico residual. Esto no es posible con el remifentanyl por lo que por sus características farmacocinéticas, sería conveniente incluir opioides para la analgesia preventiva en cirugía laparoscópica. Otro factor a considerar en el dolor postoperatorio cuando empleamos remifentanyl es el desarrollo de tolerancia e hiperalgesia. Este fenómeno ha sido observado sobre todo con dosis altas⁽¹⁸⁻²⁰⁾, y ésta fue otra de las razones para no sobrepasar la dosis de 0.25 µg/kg/min en el presente estudio.

En conclusión, la infusión continua de remifentanyl en las dosis aquí empleadas logra bloquear la respuesta hemodinámica a la intubación, ofrece estabilidad transoperatoria y permite un rápido despertar en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica. Aunque la recomendación actual para la analgesia preventiva en este tipo de cirugías es la infiltración de los puertos con anestésicos locales y el uso de AINE's, por el perfil farmacocinético del remifentanyl debería considerarse el empleo de opioides en forma preventiva.

REFERENCIAS

1. Lesley J, Scott and Caroline M. Perry. Remifentanyl. A review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs* 2005;65:1793-1823.
2. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg* 1993;77:1031-40.
3. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74:53-63.
4. Olmos M, Ballester JA, Vidarte MA, Elizalde JE, Escobar A. The combined effect of age and premedication on the propofol requirements for induction by target-controlled infusion. *Anesth Analg* 2000;90:1157-61.
5. Conway DH, Hasan SK, Simpson ME. Target-controlled propofol requirements at induction of anaesthesia: effect of remifentanyl and midazolam. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:580-584.
6. Rivera R, Antognini JF. Perioperative drug therapy in elderly patients. *Anesthesiology* 2009;110:1176-81.
7. Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1994;10:244-51.
8. Damen SL, Nieuwenhuijs VB, Josten W, Houwling PL, Clevers GJ. The effects of remifentanyl and sufentanyl on the quality of recovery after day case laparoscopic cholecystectomy: A randomized blinded trial. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 2004;14:87-92.
9. Casati A, Fanelli G, Albertin A, Danelli G, Grifoni F, Torri G. Small doses of remifentanyl or sufentanyl for blunting cardiovascular changes induced by tracheal intubation: a double-blind comparison. *Eur J Anaesth* 2001;18:108-112.
10. Manyam C, Gupta DK, Johnson K B, White JL, Pace NL, Westenskow DR, Egan TD. Opioid-volatile anesthetic synergy. A response surface model with remifentanyl and sevoflurane as prototypes. *Anesthesiology* 2006;105:267-78.
11. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 1999;90:398-405.
12. Albertin A, Casati A, Bergonzi P, Fano G, Torri G. Effects of two target-controlled concentrations (1 and 3 ng/mL) of remifentanyl on MACBAR of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004;100:255-9.
13. Feria-Segura D, Olvera-Morales G, Escobar-Escobar N, Silva-Jiménez A. Respuesta hemodinámica comparando el uso de fentanyl-sevofluorano vs remifentanyl-sevofluorano en colecistectomía laparoscópica. *Rev Mex Anest* 2009;32:171-176.
14. Muñoz HR, Cortínez LI, Altermatt FR, Dagnino JA. Remifentanyl requirements during sevoflurane administration to block somatic and cardiovascular responses to skin incision in children and adults. *Anesthesiology* 2002;97:1142-5.
15. O'Leary E, Hubbard K, Tormey W, Cunningham AJ. Laparoscopic cholecystectomy: hemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *Br J Anaesth* 1996;76:640-4.
16. Le Roith D, Barn H, Nyska M, Glick SM. The effect of abdominal pressure on plasma antidiuretic hormone levels in the dog. *J Surg Res* 1982;32:65-9.
17. Punnonen R, Viinama'ki O. Vasopressin release during laparoscopy: role of increased intra-abdominal pressure. *Lancet* 1982;1:175-6.
18. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology* 2006;104:835-46.
19. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103:147-55.
20. Shin SW, Cho AR, Lee HJ, Kim HJ, Byeon GJ, Yoon JW, Kim KH, Kwon JY. Maintenance anaesthetics during remifentanyl-based anaesthesia might affect postoperative pain control after breast cancer surgery. *Br J Anaesth* 2010;105:661-7.

21. Van Delden PG, Houweling PL, Bencini AF, Ephraim EP, Frietman RC, Niekerk J, van Stolk MA, Verheijen R, Wajer OJM, Mulder PGH. Remifentanyl-sevoflurane anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy: comparison of three dose regimens. *Anaesthesia* 2002;57:212-217.
22. Katoh T, Suguro Y, Ikeda T, Kazama T, Ikeda K. Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg* 1993;76:348-52.
23. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108.
24. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology* 2006;104:835-46.
25. PROSPECT: procedure-specific postoperative pain management, www.postoppain.org (accesado el 25 de octubre 2010).
26. Simoni RF, Arantes PAMS, Borega RS, Pereira SDC. Continuous infusion of remifentanyl *versus* sufentanyl in videolaparoscopic surgeries. A comparative study. *Rev Bras Anesthesiol* 2008;58:193-201.
27. Gaszynski TM, Strzelczyk JM, Gaszynski WP. Post-anesthesia recovery after infusion of propofol with remifentanyl or alfentanyl or fentanyl in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14:498-503.