

VARIABILIDAD DE LA PROFUNDIDAD ANESTÉSICA EVALUADA MEDIANTE EL ÍNDICE DE ENTROPÍA, EN ANESTESIA TOTAL ENDOVENOSA VS. ANESTESIA BALANCEADA, EN PACIENTES LLEVADOS A CIRUGIA ORTOPEDICA BAJO ANESTESIA REGIONAL DE MIEMBRO SUPERIOR E INFERIOR.

AUTORES:

Investigadores Principales:

- Sandra Carolina Quiroga González, Residente Anestesiología
- Freddy Chayanne Cifuentes Acero, Residente Anestesiología
- Gloria Angélica Rodríguez Murillo, Residente Anestesiología

Tutores temáticos:

- Daniel Alfonso Botero Rosas, MD, MSc, PhD.
- Fernando Ríos MD, Anestesiólogo.

Tutores metodológicos:

- Henry Oliveros Rodríguez, MD Anestesiólogo, MSc

RESUMEN

Introducción: En la actualidad, la anestesia total endovenosa (TIVA) y la anestesia balanceada son las técnicas más utilizadas para conseguir el mantenimiento de la profundidad anestésica durante la cirugía. Establecer la variación en dicha profundidad podría predecir cuál de esas dos técnicas es más segura y presenta menor riesgo de despertar intra-operatorio.^[1]_{SÉP}

Objetivo: Comparar la variabilidad de la profundidad anestésica de ambas técnicas en busca de diferencias que sugieran superioridad en cuanto a estabilidad y predicción de despertares durante el procedimiento quirúrgico.

Métodos: Ensayo clínico aleatorizado, cruzado, controlado y simple ciego llevado a cabo en 20 pacientes programados para cirugía de ortopedia de extremidad superior o inferior. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a: a) infusión controlada por objetivo de propofol con el modelo de Schnider a una concentración en sitio de efecto de 2,5 ug/ml durante 15 minutos, 10 minutos de lavado, seguido de anestesia balanceada con Sevoflurane 0.8 CAM; o b) la secuencia inversa. La diferencia en variabilidad de profundidad anestésica fue evaluada mediante la comparación de registros de índices de entropía con una prueba «t» pareada.

Resultados: No hubo evidencia de diferencias significativas de la varianza media en los índices de entropía espectral asociada a las diferentes técnicas.

Conclusión: El estudio sugiere que ambas técnicas anestésicas son equivalentes en términos de estabilidad de profundidad anestésica. Es importante continuar estudiando la eficacia en diferentes tipos de población, dado que su comportamiento según características individuales de los pacientes podrían inclinar la balanza.

TABLA DE CONTENIDOS

1. Pregunta de Investigación
 - 1.1 Justificación
2. Estado del arte
3. Marco teórico
4. Objetivos
 - 4.1 Objetivo general
 - 4.2 Objetivos específicos
5. Metodología
 - 5.1 Diseño
 - 5.2 Población
 - 5.3 Tamaño de muestra
 - 5.4 Aleatorización
 - 5.5 Criterios de inclusión
 - 5.6 Criterios de exclusión
 - 5.7 Variables
 - 5.7 Conducción del estudio
6. Aspectos éticos
7. Análisis estadístico
8. Resultados
9. Grupo de investigación
10. Discusión
11. Anexos
12. Bibliografía

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en la variación de los estados de profundidad anestésica evaluados a través del índice de entropía, cuando se comparan dos técnicas diferentes de anestesia general (Propofol + Remifentanil) vs (Sevoflurane + Remifentanil) en pacientes ASA I programados para cirugía ortopédica de miembro superior e inferior y que reciben bloqueo regional?

1.1 JUSTIFICACIÓN

La Anestesia General (AG) es definida como un estado inducido por fármacos caracterizado por pérdida de la conciencia sin capacidad de respuesta, incluso a estímulos dolorosos [1]. La AG representa un alto riesgo y juega un rol de gran importancia en los procedimientos quirúrgicos; la sobredosificación implica riesgo de inestabilidad hemodinámica y mayores tiempos de recuperación, mientras que, una dosis inferior a la necesaria puede dar lugar al evento conocido como despertar intraoperatorio, el cual es una complicación posquirúrgica que puede producir trastornos del sueño, depresión, pesadillas, ansiedad generalizada, preocupación por la muerte, miedo a hospitales y trastorno de estrés pos-traumático [2,3].

El despertar intraoperatorio (DI) es un evento bien definido, Sebel et al, (2004) en un estudio desarrollado en Estados Unidos estimaron una incidencia global entre 0.1 y 0.2% [4]. A nivel nacional la literatura no reporta estudios sobre la incidencia de este evento, tal vez debido a la ausencia de uso de monitores electrónicos del estado de conciencia, carencia de reportes de eventos adversos de despertar intraoperatorio y un deficiente seguimiento postoperatorio.

El movimiento del paciente en respuesta al estímulo quirúrgico permanece como una importante señal de inadecuada profundidad anestésica, sin embargo es poco reproducible y queda abolido por el bloqueo neuromuscular [5][6], además los signos

clínicos usualmente utilizados como la taquicardia, hipertensión y lagrimeo son también indicadores poco confiables [7][8]. El tipo de monitoreo que predomina en procesos intraoperatorios está sujeto al criterio del anestesiólogo, basado en las variables de actividad autonómica, ciclos respiratorios y tamaño de la pupila. En este contexto es fundamental el monitoreo de la profundidad anestésica, que hace referencia al seguimiento continuo de la progresiva depresión del Sistema Nervioso Central (SNC) y la disminución de la capacidad de respuesta a estímulos.

Por todo lo anterior, el estudio de las técnicas anestésicas generales con el monitoreo de la profundidad anestésica podría ser de gran valor, porque permitiría determinar cuál técnica asegura una menor variabilidad de la profundidad anestésica y consecuentemente podría disminuir el riesgo de despertar intraoperatorio en la superficialización o el aumento de la mortalidad en la profundidad anestésica excesiva.

El presente estudio evaluará la profundidad anestésica con base al módulo de entropía (M-Entropy module, DatexOhmeda), cuya descripción completa del algoritmo implementado en el análisis electroencefalográfico es de dominio público [9], lo cual facilita su estudio e interpretación.

2. ESTADO DEL ARTE

El aumento de la prevalencia de la cirugía ambulatoria, nuevas técnicas quirúrgicas y la importancia del egreso hospitalario temprano influyen de manera importante la elección de medicamentos y técnicas anestésicas. El monitoreo avanzado del efecto de los medicamentos podría ayudar a optimizar la calidad en la administración de los anestésicos, posiblemente reducir costos y mejorar el desenlace de los pacientes.

Hoy en día, las mediciones cuantitativas del estado de conciencia se realizan con base en el análisis de señales electroencefalográficas utilizando dispositivos que emplean técnicas como el índice biespectral (BIS) [10][11][12], entropía (M-Entropy) [13] y

potenciales evocados auditivos [14], sin embargo la literatura reporta ambigüedad en la reducción de la incidencia de despertar intraoperatorio cuando se monitoriza con estos dispositivos [15].

En adición a los índices de mayor uso y estudio reportado en la literatura (BIS y M-Entropy), diferentes índices se encuentran disponibles comercialmente, entre ellos el monitor Narcotrend, Patient State Index, Cerebral State index, e index of Consciousness. Todos los índices basan su funcionamiento en un principio común, la cuantificación del desplazamiento de la actividad neurologica en el registro del electroencefalograma (EEG), de altas a bajas frecuencias. Las diferencias en los algoritmos, se refieren principalmente a como se logra dicha cuantificación, y como son tratados los diferentes tipos de artefactos. En estudios previos, el índice BIS no fue un monitor confiable en la respuesta a una incisión quirúrgica, y el modulo M-Entropy, particularmente el índice *Response Entropy* (RE), fue considerado como un mejor predictor de la respuesta del paciente a un estímulo doloroso [16]. El estudio de Vakkuri y colaboradores (2004) [17] evaluó el desempeño del BIS, *StateEntropy* (SE) y *Response Entropy*(RE) durante el despertar de anestesia general con sevoflurano, propofol o tiopental, encontrando que el despertar ocurrió a valores mayores con SE comparado con BIS, además los parámetros de entropía evidenciaron mayor reproducibilidad durante los períodos de ráfaga-supresión en el EEG, lo cual concuerda con el estudio de Muncaster y colaboradores (2003), el cual evaluando BIS, entropía y potenciales evocados durante el despertar de anestesia general con Sevoflurane y Remifentanil, encontró mayor reproducibilidad de la entropía durante el período de lavado de los anestésicos, mientras que el BIS presentó artefactos asociados a los períodos de ráfaga-supresión [18].

Lo anterior sugiere que el módulo de entropía (M-Entropy, DatexOhmeda), al presentar dos índices, *StateEntropy* (SE) y *Response Entropy*(RE), logra un mejor desempeño intraoperatorio, al evaluar frecuencias entre 0 y 32 Hz correspondientes principalmente a actividad cortical (SE), y frecuencias entre 0 y 47 Hz, donde se tiene en cuenta la respuesta de actividad de electromiografía (RE) [9][19]. Considerando estos hallazgos en diversos estudios con respecto a la monitoría de la profundidad anestésica, la

entropía se configura como el objeto de un creciente número de estudios a futuro, teniendo mención especial en la prevención de los episodios de despertar intraoperatorio, reducción del tiempo de despertar y consumo de anestésicos.

El despertar intraoperatorio es una complicación grave de la anestesia general, con consecuencias devastadoras para el paciente. Se presenta con una incidencia entre 0.07 – 0.18 % en los diferentes estudios, sin embargo su importancia es subestimada por la mayoría de los anesthesiólogos y ocurre a causa de una administración insuficiente de medicamentos anestésicos [20]. Por otro lado el estudio de Monk y colaboradores en 2005, identificó el tiempo acumulado de profundidad anestésica excesiva como un predictor independiente de mortalidad posquirúrgica [21].

Múltiples estudios han sido realizados comparando las dos técnicas anestésicas; Anestesia total intravenosa (TIVA) Vs. Anestesia balanceada, con resultados conflictivos con respecto a los desenlaces evaluados. Se ha encontrado una incidencia de náusea y vómito postoperatorio menor utilizando TIVA comparado con agentes inhalatorios. Otros hallazgos evidenciaron menor tiempo de estadía hospitalaria con TIVA, aunque la diferencia fue solo 14 minutos en promedio y mayores costos con TIVA comparado con anestesia balanceada [21]. El estudio de Alhashemi y colaboradores (1997), evaluó 93 pacientes llevados a cirugía artroscópica de rodilla, no encontró diferencias en cuanto a frecuencia cardiaca ni valores de presión arterial sistólica medidos durante la inducción, intubación y el transcurso de la cirugía; en el grupo de anestesia balanceada, el tiempo en abrir los ojos, responder al estímulo verbal, extubación y la salida del quirófano a la Unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) fue significativamente más corto que el grupo de anestesia inhalada pura y TIVA, sin embargo no hubo diferencia en el tiempo de estadía en la UCPA, número de visitas de enfermería ni tiempo de estadía hospitalaria en los tres grupos. En cuanto a la calidad de la recuperación, el grupo de anestesia balanceada presentó significativamente mayor incidencia de náusea y vómito postoperatorio (48% Vs 23% Vs 16%, $p < 0.02$) comparado con los grupos de anestesia inhalatoria pura y TIVA respectivamente, aunque sólo la mitad de los individuos requirieron manejo

antiemético. Finalmente, el costo por cada caso fué significativamente menor en el grupo de anestesia balanceada comparado con el grupo de TIVA. [23]

Las recomendaciones más recientes de la American society of Anesthesiologists (ASA) aconsejan la utilización de monitores de profundidad anestésica en pacientes de riesgo y en los casos en que el anestesiólogo considere necesario su uso, con el fin de disminuir la incidencia de despertar intraoperatorio. [22]

No hay estudios en la literatura que evalúen la prevalencia de uso de monitores de la profundidad anestésica en Colombia ni en el mundo, tampoco hay estudios que evalúen la variabilidad de la profundidad anestésica comparando anestesia balanceada y anestesia total endovenosa, además, la monitoría de la profundidad anestésica no forma parte de los estándares de monitoreo de la ASA y no se usa de rutina por causa del costo de los electrodos de monitorización y la falta de entrenamiento en su interpretación.

Durante los últimos años, las reformas al cuidado de la salud han enfocado esfuerzos en optimizar los recursos destinados a la atención de los pacientes. Los hospitales se han visto enfrentados a una reducción en sus presupuestos y el número de opciones de ahorro disponibles disminuyen constantemente. En este entorno, la farmacia, a la cual corresponde entre el 4 - 8 % del presupuesto total de un hospital, ha sido identificada como un objeto de ahorro de costos; mientras los gastos en medicamentos anestésicos corresponden al menos entre 5 - 10 % de dicho presupuesto, los esfuerzos en minimización de costos, incluyen sustitución y restricción de algunos medicamentos e implementación de programas de educación en muchos departamentos de anestesia, sin embargo, las dificultades han sido identificadas en la evaluación de costo-efectividad y seguridad de dichas medidas. Recientemente la práctica anestésica se ha enfocado en ofrecer el mejor cuidado posible a un costo razonable; a pesar de la importancia de este concepto, se dispone de pocos datos en la literatura acerca del costo-efectividad y el costo-beneficio de las drogas más comúnmente usadas en anestesia. Mientras algunos estudios sugieren que el uso de medicamentos de corta

acción como el propofol ofrecen beneficios en procedimientos ambulatorios, dichas drogas pueden no aportar ningún beneficio en procedimientos prolongados [22].

3. MARCO TEÓRICO

La anestesia general tiene como objetivos la amnesia, analgesia, hipnosis, protección neurovegetativa e inmovilidad. Los medicamentos opioides proporcionan analgesia y protección neurovegetativa, los hipnóticos ofrecen hipnosis y amnesia, y los bloqueantes neuromusculares la inmovilidad; ninguno de ellos logra todos los objetivos señalados de forma individual, mientras que los anestésicos inhalados son los únicos que pueden alcanzar todos los objetivos dependiendo de su concentración. [24][25][26]

La incidencia y popularidad de la cirugía ambulatoria ha aumentado rápidamente en las últimas dos décadas, relacionando entre sus principales beneficios la optimización de costos y comodidad para el paciente. Esta práctica ha sido posible gracias al desarrollo de agentes anestésicos inhalatorios e intravenosos con perfiles farmacocinéticos mejorados, favoreciendo la recuperación temprana y la disminución de efectos adversos.

La práctica de la anestesiología requiere de precisión en la administración de los fármacos. Entre los objetivos generales de la anestesia se pueden destacar tres: 1. Obtener una inducción rápida y segura 2. Mantenimiento estable del estado de conciencia y 3. Recuperación precoz, sin efectos adversos. Las técnicas con mayor uso en anestesia general en la actualidad son la TIVA y la anestesia balanceada.

Anestésicos Inhalados y Anestesia Balanceada

En la práctica anestésica reciente no existe el agente anestésico ideal, sin embargo una “anestesia ideal” puede ser aproximada usando una combinación de diferentes compuestos. Una variedad de técnicas anestésicas ha sido descrita para asegurar la administración segura y la rápida recuperación con alta satisfacción para el paciente.

En particular, los anestésicos inhalados sevoflurane y desflurane, con su rápida farmacocinética, reestablecieron la noción de anestesia balanceada como una técnica equivalente y bien controlable. Con la combinación de estos agentes inhalados y opioides de corta acción, la anestesia balanceada representa un gran paso hacia la anestesia ideal. [27]

Los agentes anestésicos inhalados representan medicamentos básicos usados en la anestesia balanceada moderna. La demostración de las propiedades anestésicas del Éter por Morton en 1846 fue uno de los más significativos descubrimientos de la ciencia médica. Los anestésicos inhalatorios actuales son el Isoflurane, sevoflurane y desflurane sintetizados en la década de los 60's. Todos los anestésicos inhalados son muy potentes y su uso requiere conocimiento de sus propiedades físico-químicas, farmacocinética y sus efectos sobre los diferentes sistemas del organismo para prevenir efectos adversos. La equipotencia de los anestésicos inhalados se basa en el concepto de la Concentración Alveolar Mínima (CAM) que previene el movimiento ante el estímulo quirúrgico en el 50% de los pacientes. Entre los muchos factores que pueden afectar la CAM 50 se encuentran la hipotermia, hipoxia, acidosis, hipotensión, embarazo, edad del paciente, uso concomitante de benzodiazepinas, barbitúricos y opioides. Desde la introducción de los agentes bloqueantes neuromusculares y los opioides en la práctica anestésica, los signos clínicos de la anestesia general dejaron de ser reproducibles en la evaluación del nivel anestésico, y la CAM dejó de ser considerada como una posible aproximación para determinar el grado de profundidad anestésica de los pacientes. [27]

Hoy en día el uso de inhalados como únicos agentes anestésicos no resulta práctico ni costo-efectivo, dado que para alcanzar todos los objetivos de la anestesia general, se requieren altas dosis del anestésico inhalado aumentando sus efectos adversos y por otra parte los costos. La anestesia general balanceada se fundamenta en la asociación de un agente anestésico inhalado con un agente intravenoso de tipo opioide y en la actualidad responde a las necesidades de la anestesiología moderna. [28]

El sevofluorano es un fluorano que tiene un olor mínimo, no irritante y es un potente broncodilatador; Estos atributos hacen que sea un excelente medicamento para la inducción de la anestesia en niños y adultos. Es un anestésico halogenado liposoluble lo que hace que sea potente con una CAM de 2, de rápido inicio de acción y despertar dependiente de la duración del procedimiento quirúrgico y la CAM utilizada. Como ya se mencionó la CAM disminuye con el uso concomitante de Opioides, se ha descrito la anestesia Balanceada usando CAM 0,6 para garantizar hipnosis y amnesia mientras se brinda analgesia y control neurovegetativo con un opioide. El mecanismo de acción no se ha determinado en su totalidad sin embargo existen varias teorías que explican su efecto en el SNC: teoría de los lípidos en la que se explica un cambio estructural en la configuración de las membranas celulares por efecto del halogenado, la teoría proteica que involucra canales iónicos y receptores de membrana, teoría de fluidificación en la que el cambio conformación al de membrana altera proteínas de membrana circundantes; todas estas teorías se orientan a cambios en la neurona que disminuye su excitabilidad y genera el efecto clínico. [35]

Anestesia intravenosa total:

La anestesia total endovenosa (TIVA) es una técnica de anestesia general en la cual se administra por vía intravenosa, exclusivamente, una combinación de medicamentos en ausencia de cualquier agente anestésico inhalado, incluido el óxido nitroso. [29]

El Propofol es un anestésico endovenoso fenólico un agente liposoluble lo que garantiza un tiempo de latencia corto. útil para la inducción y para el mantenimiento de la anestesia general, no es analgésico por lo que requiere uso concomitante con Opioides cuando se usa para hacer mantenimiento anestésico. Tiene una vida media corta lo que garantiza un despertar rápido incluso después de la infusión continua. Su mecanismo de acción es que activa de forma directa o indirecta los receptores inotrópicos de GABA aumentando la permeabilidad de cloro lo que disminuye la excitabilidad de las neuronas en el SNC.[35]

Farmacocinética:

Se puede definir como la relación que existe entre la dosis administrada y la concentración plasmática, lo cual implica el estudio de los diferentes procesos de absorción, distribución y biotransformación. La farmacocinética determina la concentración de los fármacos en el receptor. Modificaciones en esta, ayudan a explicar las diferentes respuestas entre individuos, debido a situaciones fisiopatológicas como: edades extremas, falla renal o hepática, situaciones de hipo o hipervolemia.

Modelos compartimentales: La naturaleza y evolución en el tiempo del efecto de un fármaco, son procesos complejos, y para poder identificar los factores que caracterizan el comportamiento del fármaco se necesita su simplificación. Por lo anterior se desarrolló el modelo de compartimientos, y el objetivo de este es intentar simplificar la farmacocinética de los fármacos de administración intravenosa, para ello se considera al organismo dividido en una serie de compartimientos que representan espacios teóricos con unos volúmenes calculados, pero que no se ajustan a ningún espacio anatómico exclusivo.

Modelo monocompartimental: Es el modelo más sencillo y el fármaco se comporta como si se disolviera en un único compartimento tras la administración, semejante a un recipiente, donde el diámetro sería el volumen de distribución, la altura la concentración plasmática y la salida la velocidad de eliminación. Así, cuanto mayor el diámetro (volumen de distribución), menor altura (concentración plasmática), y por lo tanto la velocidad de eliminación será menor.

Modelo tricompartmental: En anestesia el comportamiento cinético se ajusta mejor a un modelo tricompartmental el cual se representa en tres recipientes:

1. Compartimiento central (V_1): Integrado por el plasma y los tejidos mejor irrigados (corazón, cerebro, riñones, pulmones e hígado). Este compartimiento recibe el 75% del gasto cardíaco y es donde inicialmente se distribuye el fármaco para hacerlo posteriormente a los otros compartimientos. En este compartimiento es donde se realiza de manera exclusiva el aclaramiento del fármaco.

2. Compartimiento periférico rápido (V_2): Es donde el fármaco difunde con rapidez desde el central y está constituido por tejidos menos irrigados como lo es el músculo.

3. Compartimiento periférico (V3): Constituido por tejidos pobremente irrigados como la piel y la grasa, es el compartimiento donde el fármaco difunde más lentamente desde el central. Este espacio es de gran importancia ya que capta fármacos liposolubles, pudiendo actuar como reservorio y siendo el responsable de los episodios de despertar prolongado, cuando fármacos como los opioides recirculan después de suspender la infusión.

Farmacodinamia:

Se define como la relación que existe entre la concentración plasmática y su efecto. Aunque las concentraciones de los fármacos se determinan en el plasma, su lugar de acción es la biofase, y lo importante es medir las concentraciones en ese compartimiento, siendo imposible por su localización anatómica. Existe una relación entre la concentración plasmática y la concentración en la biofase.

Biofase: Después de la administración de un hipnótico y un bloqueador neuromuscular, es necesario esperar un tiempo para poder intubar a los pacientes, debido a que el plasma no es el lugar de acción de los fármacos. Actúan por su unión a los receptores que están definidos y localizados dependiendo del medicamento. Este lugar donde actúan los medicamentos se conoce como biofase y por lo tanto es precisamente la concentración del receptor (en este compartimiento), la que importa en la práctica clínica.

El retraso (histéresis) que se observa entre la administración del fármaco y el comienzo de los efectos clínicos está regulada por una constante de tiempo (K_{e0}), que cuanto mayor sea su valor, con mayor rapidez (velocidad) el fármaco accederá y también abandonará el compartimiento del efecto [30]

Evaluación del Electroencefalograma con entropía

En anestesiología, la monitorización confiable y reproducible del efecto de los medicamentos en el cerebro es de vital importancia para los anestesiólogos, siendo el

SNC el principal sitio de acción de la mayoría de fármacos anestésicos. El electroencefalograma (EEG) refleja la actividad neural del cerebro, y ha sido ampliamente usado para cuantificar el efecto de una droga anestésica, sin embargo, la información obtenida a partir de la simple observación de las ondas es limitada. Con el desarrollo de dispositivos especializados en el procesamiento de señales, varios métodos han sido aplicados con el fin de analizar las ondas electroencefalográficas y evaluar el efecto de la anestesia sobre las mismas.

La palabra entropía fue propuesta como un principio de la termodinamia por Clausius en 1867. Esta describe la probabilidad de distribución de moléculas en sistemas gaseosos o líquidos. En 1949, Shannon introdujo el término entropía para describir la distribución de señales compuestas de comportamiento no lineal.

La Entropía espectral, es el método aplicado en el módulo comercial M-Entropy, este consiste en dos índices: Entropía de estado (SE) y entropía de respuesta (RE). La entropía de estado incluye el rango de la señal electroencefalográfica de 0.8 a 32 Hz, y la entropía de respuesta incluye la actividad electromiográfica de 0.8 a 47 Hz por tanto esta última incluye las frecuencias obtenidas tanto por el EEG como por el EMG . [31]

El monitor de entropía utiliza un sensor fronto-temporal y una escala analógica similar a la del BIS (0 'trazado regular'-100 'trazado caótico'). La señal electroencefalográfica se recolecta en la región fronto-temporal, utilizando un electrodo explorador en la posición FT10 (región fronto-temporal) y un electrodo de referencia en la posición FPz (fronto-polar) (Figura 1). Eso determina que el trazado del EEG obtenido sea monocanal (izquierdo o derecho, según la posición del electrodo frontotemporal). Se obtiene entonces una entropía de estado (SE), que consiste en la evaluación de la actividad eléctrica cortical cerebral (0,8-32 Hz) y entropía de respuesta (RE), que analiza las frecuencias de 0,8-47 Hz (contiene componentes electroencefalográficos tanto cortical como subcortical). [34] Los valores de entropía se cuantifican en el rango de cero a cien, interpretándose que los valores próximos a cero se asocian con mayor profundidad anestésica y los valores cercanos a 100 en el paciente despierto. El plano anestésico necesario para la realización de procedimientos quirúrgicos se encuentra en

el rango de valores de 40 a 60 tanto para el índice de entropía de estado como para el índice de entropía de respuesta. [32]

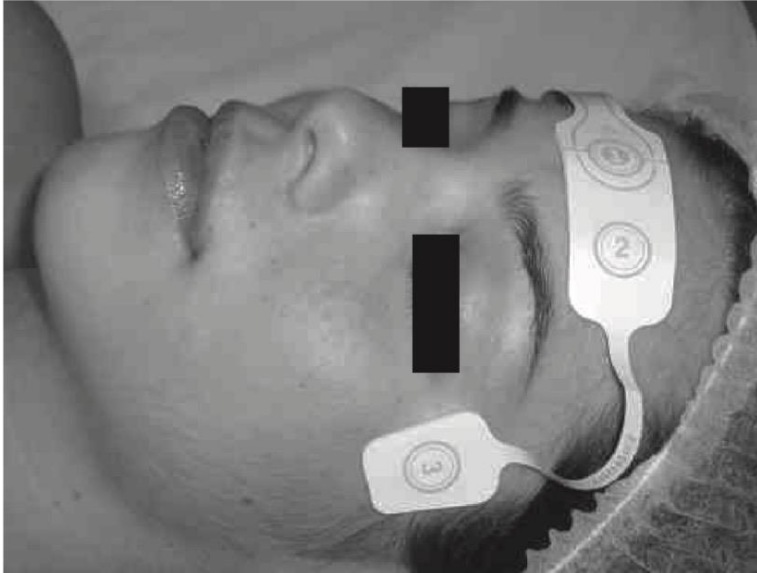


Figura 1 – Ensamblaje de los Electroodos de la Entropía.[34]

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

- Determinar cuál técnica anestésica TIVA (propofol + remifentanil) vs. Anestesia balanceada (sevoflurane + remifentanil) combinada con anestesia regional, aplicada a pacientes ASA I programados para cirugía ortopédica de miembro superior o inferior, genera menores variaciones en los estados de profundidad anestésica evaluados con el índice de entropía.

4.2 Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas y demográficas de la población en estudio.
- Determinar la variación en el índice de entropía en anestesia endovenosa total con propofol en pacientes ASA I programados para cirugía ortopédica de miembro superior o inferior y a los cuales se les instaure anestesia regional
- Determinar la variación en el índice de entropía en anestesia general balanceada con sevoflurano en pacientes ASA I programados para cirugía ortopédica de miembro superior o inferior y a los cuales se les instaure anestesia regional
- Comparar las variaciones en los índices de entropía asociadas a cada técnica anestésica (TIVA vs Balanceada).

5. METODOLOGIA

La presente investigación es de carácter cuantitativo, al evaluar el índice de entropía para la determinación del estado de profundidad anestésica con respecto a las técnicas de anestesia total endovenosa y balanceada.

La investigación plantea las siguientes hipótesis:

La hipótesis nula es:

Ho : No existen diferencias en la variación del índice de entropía entre las técnicas de anestesia general como TIVA vs anestesia general balanceada en los pacientes llevados a cirugía ortopédica

La hipótesis alterna es:

H1: Existen diferencias en el índice de entropía, en más de un 20 %, entre la técnica de anestesia general total intravenosa comparada con anestesia general balanceada.

5.1 Diseño del estudio

Se realizó un experimento clínico cruzado para evaluar la variación en la profundidad anestésica mediante el índice de entropía en cada una de las técnicas anestésicas 1.

Anestesia regional combinada con remifentanilo y propofol vs 2. Anestesia regional combinada con remifentanil + sevoflurone) en pacientes ASA I llevados a cirugía de miembros superiores o inferiores en la Clínica de la Universidad de La Sabana.

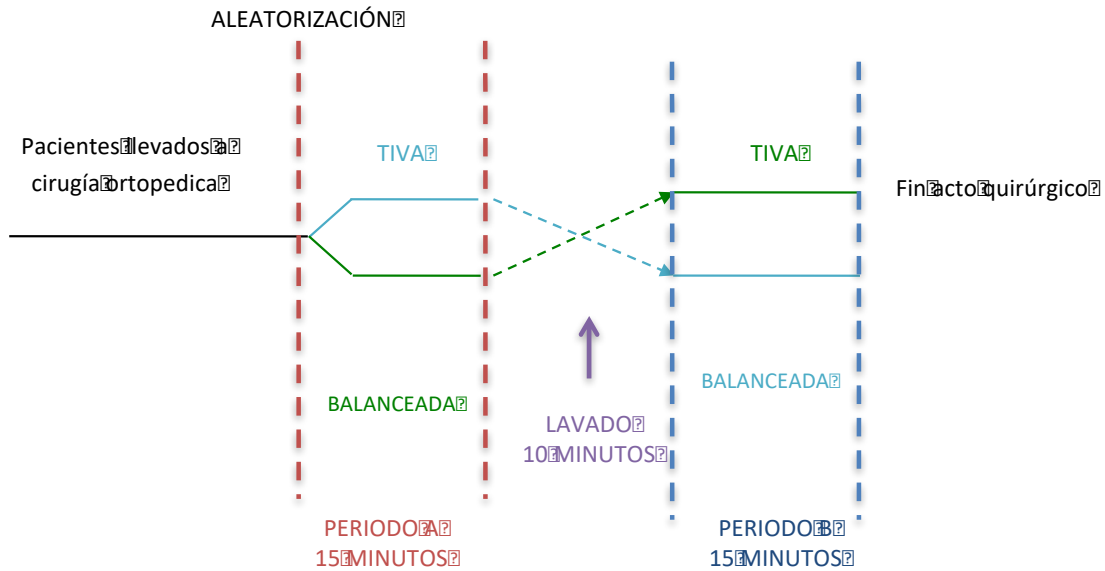


Figura 2. Esquema de ensayo clínico controlado cruzado a implementar.

5.2 Población

Pacientes ASA I sometidos a procedimientos ortopédicos de miembro superior o inferior, bajo anestesia regional tipo bloqueo de plexo braquial y de los nervios femoral, obturador y ciático, según el tipo de cirugía, combinada con anestesia general balanceada o intravenosa total.

El presente estudio se centró en población de cirugía ortopédica de miembro superior o inferior, debido a que se disminuye la variabilidad en el estímulo doloroso al realizar un bloqueo regional, además se asegura un menor recambio volumétrico lo cual podría influenciar los volúmenes de distribución. Adicionalmente, las cirugías de miembro superior e inferior permiten estandarizar la técnica anestésica.

5.3 Muestra.

El cálculo de tamaño de muestra se obtuvo para encontrar diferencias en el índice de entropía comparando las dos técnicas anestésicas, considerando los parámetros de la tabla 1.

| Parámetro | Descripción | Valor |
|---------------|--|-------|
| σ_{BT} | Desviación estándar entre pacientes del grupo del tratamiento con propofol. | 10 |
| σ_{BR} | Desviación estándar entre pacientes del grupo de tratamiento con sevoflurano. | 10 |
| ρ | Correlación entre sujetos en el grupo de tratamiento y de control. | 1,0 |
| σ_{WT} | Desviación estándar del error (dentro del individuo) en el grupo de tratamiento con propofol | 3,1 |
| σ_{WR} | Desviación estándar del error (dentro del individuo) en el grupo de tratamiento con sevoflurano. | 3.1 |

*Tabla 1. Parámetros y valores utilizados para el cálculo del tamaño de la muestra [21]
[22]*

Estos datos se obtuvieron a través de una prueba piloto para los valores del sevoflurano y los datos para el tratamiento con propofol fueron tomados de el estudio Mosquera et al. [33]

Se calcula,

$$\sigma_m = \sigma_{BT}^2 + \sigma_{BR}^2 - (2 * \rho * \sigma_{BT} * \sigma_{BR}) + \sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2$$

$$\sigma_m = 19,22$$

$$A = INV.Z \left(1 - \frac{\alpha}{2} \right) = 1.96$$

$$B = INV.Z(1 - \beta) = 1.28$$

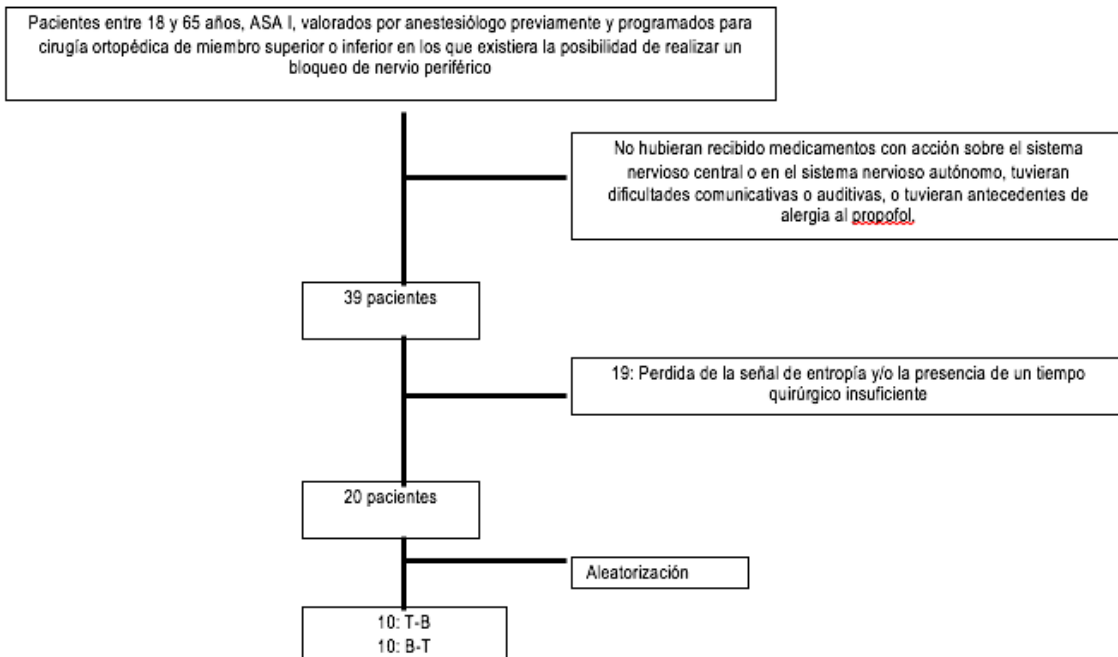
$$E = 10.0$$

Luego el cálculo del tamaño de la muestra, n, es el siguiente:

$$n = \frac{(A + B)^2 * \sigma_m^2}{2 * E^2} \sim 20 \text{ Pacientes}$$

En el estudio fueron incluidos 39 pacientes con edades entre los 18 y 65 años, ASA I, valorados por anestesiólogo previamente y programados para cirugía ortopédica de miembro superior o inferior en los que existiera la posibilidad de realizar un bloqueo de nervio periférico y que adicionalmente no hubieran recibido medicamentos con acción sobre el sistema nervioso central o en el sistema nervioso autónomo (benzodiazepinas, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, alfa 2 agonistas), tuvieran dificultades comunicativas o auditivas, o tuvieran antecedentes de alergia al propofol. De estos pacientes, 19 fueron retirados debido a la pérdida de la señal de entropía y/o la presencia de un tiempo quirúrgico insuficiente (Figura 2).

Figura 2. Esquema de flujo de selección de pacientes



5.4 Aleatorización

Se creó una lista aleatorizada de valores 0 y 1, donde 0 corresponde a inicio con TIVA y 1 inicio con anestesia general balanceada. La aleatorización se implementó usando la función de aleatorización del Software MatLab. Posteriormente se le entregó un sobre cerrado al anestesiólogo que indicaba con qué técnica anestésica debía iniciar el procedimiento, según el orden generado en el listado.

5.5 Criterios de inclusión

- Individuos con edad entre 18 y 65 años.
- Individuos programados para cirugía ortopédica de miembro superior o inferior.
- Individuos con clasificación ASA I.

5.6 Criterios de exclusion:

- Individuos que tomen fármacos con acción sobre el sistema nervioso central. (ejemplo: Benzodiazepinas)
- Individuos con premedicación (opioides, antieméticos, y sedantes como benzodiazepinas y Alfa-2 agonistas que puedan alterar el sistema nervioso central).
- Dificultades para la comunicación y audición.
- Alergia al Propofol.
- Pacientes sin evaluación preanestésica.
- Falla en la realización del bloqueo.

5.7 Variables

Las variables consideradas en el estudio son presentadas en la tabla 2.

| Variables de Estudio | | |
|----------------------|--------------------|--|
| Nombre | Escala de Medición | Definición |
| RE | De razón | Serie temporal de los valores de entropía de respuesta |
| SE | De razón | Serie temporal de los valores de entropía de estado |
| Edad | De razón | Años cumplidos |
| Peso | De razón | Peso del paciente expresado en kg |
| Talla | De razón | Estatura del paciente expresada en cm |
| Sexo | Nominal | Genero del paciente (Masculino, Femenino) |

Tabla 2. Variables a estudiar, definición y escala de medición.

5.8 Conduccion del estudio

Se realizó un ensayo clínico controlado cruzado en pacientes ASA I llevados a procedimientos de miembro superior o inferior. Se administró anestesia combinada: anestesia regional para interrumpir la nocicepción y anestesia general para brindar hipnosis. Los fármacos para cada técnica anestésica fueron específicamente propofol, para el grupo de anestesia intravenosa total con modelo de Schnider, y para el grupo de anestesia general balanceada se usó sevoflurane con vaporizador, ambos grupos recibieron remifentanilo el cual se mantuvo a dosis estandarizadas y continuas en todos los pacientes.

Con el presente diseño se busco disminuir la variabilidad interindividual al probar las dos técnicas anestésicas en el mismo individuo como se presenta en la figura 1, y de esta manera controlar por variables fijas observables y no observables. Adicionalmente se trato de homogenizar en lo posible la población al igual que los procedimientos, para lo cual se escogieron pacientes ASA I que recibieron anestesia regional tipo bloqueo periférico, con el fin de minimizar al máximo los estímulos nociceptivos, que podrían influir en el grado de profundidad anestésica.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a las técnicas de anestesia general en el primer periodo. En este periodo se evaluó la profundidad anestésica mediante el índice de entropía. Al cabo de 15 minutos desde el inicio de la cirugía se procedió a suspender la administración ya fuera de Propofol o de Sevoflurane para iniciar los periodos de lavado, el cual se establecio con una prueba piloto después de observar los niveles plasmáticos de Propofol en TCI de BBraun y en el analizador de gases de la máquina de anestesia Datex Omeda. Seguidamente se inició el segundo periodo en el cual se cruzaron las intervenciones, iniciando nuevamente la administración de Propofol o Sevoflurano según correspondiera posterior a la aleatorización con el fin de registrar la profundidad anestésica hasta el final de la cirugía.

5.9 Recolección de datos

Descripción del procedimiento anestésico

Previa verificación de la valoración pre-anestésica y firma de consentimiento informado, se procedió a realizar la lista de chequeo.

Se inició la monitorización con electrocardiografía, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, capnografía y electroencefalografía (EEG). Los índices de entropía de estado (SE) y entropía de respuesta (RE) fueron obtenidos a cada 5 segundos a partir del EEG del dispositivo M-Entropy usando el software de adquisición de comunicación en serie de Datex/Ohmeda collectTM para posterior procesamiento *offline* en Matlab.

Bajo técnica aséptica se realizó un bloqueo de nervio periférico según el sitio anatómico de procedimiento quirúrgico. En el caso de ser miembro inferior los bloqueos fueron en nervio femoral, obturador y/o ciático; y en el caso de miembro superior el procedimiento se realizó en el plexo braquial con abordaje supraclavicular o axilar guiado por ultrasonografía con confirmación realizada por neuroestimulación con corriente avanzada de 1,2 mA hasta encontrar la respuesta del nervio a 0,5mA. A continuación se administró un volumen de 20ml de anestésico local, usando levobupivacaína al 0,75% sin epinefrina y lidocaína al 1% con dosis ajustada al peso, sin alcanzar una dosis máxima de 2,5 mg/kg de levobupivacaína y 5mg/kg de lidocaína verificando la ausencia de dolor, parestesia, disestesia e infusión difícil durante la administración del anestésico local y confirmando el éxito del bloqueo.

En el grupo de pacientes asignados a la secuencia de técnicas TIVA-Balanceada (T-B), la inducción se realizó con 5 ng/ml de remifentanilo, modelo Minto y después de 3 min se inició la infusión a una concentración objetivo en el sitio efecto de 2,5 µg/ml de propofol al 1%, modelo Schnider. Para la inducción en el caso de Anestesia Balanceada (B-T) con Sevofluorane se reemplazó la infusión por un bolo de Propofol de 2-3mg/Kg y el manejo de la vía aérea se realizó en ambos casos, con máscara laríngea definiendo el tamaño según el peso del paciente.

Tras la incisión quirúrgica, durante 15 minutos se administró la primera estrategia anestésica obtenida de la aleatorización. Al culminar éste periodo, se inició el intervalo de lavado (W) durante 10 minutos, suspendiendo el agente hipnótico, Propofol o

Sevoflurane, pero continuando con la infusión de Remifentanilo. Posteriormente, se inició el segundo periodo con la técnica anestésica alterna hasta el final de la cirugía (periodo B). Gracias al estudio de Mosquera et al.ⁱ en el que se observaron los niveles plasmáticos de Propofol en TCI de BBraun y la concentración de gases reportado por el analizador de la máquina de anestesia Datex Omeda, se pudo determinar la duración del tiempo de lavado.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto presentado tuvo como fin evaluar cual de las técnicas anestésicas (TIVA vs anestesia general balanceada) produce menor variabilidad de la profundidad anestésica medida por entropía.

El proyecto contó con personal altamente capacitado y una infraestructura sanitaria adecuada por parte de la Clínica Universidad de la Sabana. En el desarrollo de la investigación se recolectaron señales biológicas (Entropía) antes, durante, y después de ser aplicada la anestesia general; dichas señales fueron registradas sin que la adquisición de las mismas afectara el procedimiento quirúrgico y anestésico, de manera que se considera un riesgo mínimo. Como compromiso ético se brindó asistencia para informar claramente los objetivos, métodos, riesgos, confidencialidad y beneficios a los que estarían sometidos los individuos (rango de edad entre 18 y 65 años), con el fin de otorgar los elementos de juicio necesarios para que la persona pudiera tomar una decisión sobre su participación en la investigación.

II. RIESGO

La metodología del proyecto se clasifica como de riesgo mínimo en humanos, según la Resolución nº 008430 de 1993 (4 de octubre de 1993) investigación en seres humanos, República de Colombia, Ministerio de Salud.

INFORMACION DESCRIPCION

Aspecto (s) de la metodología que involucra (n) riesgo:

Riesgo mínimo según resolución nº 008430 de 1993, se presenta en la etapa de

recolección de información al momento de realizar la adquisición de las señales de entropía durante el procedimiento que involucra la anestesia general.

Requisitos éticos que se aplicaron durante el desarrollo del proyecto:

- Consentimiento libre e informado. (Anexo 2)
- Confidencialidad de la información.
- Posibilidad de que el individuo pudiera retirarse en cualquier momento de la investigación.
- Los resultados del estudio se publicaran en revistas científicas manteniendo la confidencialidad de las personas participantes del estudio.

Normatividad vigente citada por el proyecto, en la cual se enmarcan las consideraciones propuestas:

- Resolución nº 008430 de 1993 (4 de octubre de 1993) investigación en seres humanos República de Colombia ministerio de salud.
http://www.unal.edu.co/dib/promocion/etica_res_8430_1993.pdf
- Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial.
- Declaración de aspectos éticos y de propiedad intelectual de la Universidad De La Sabana.
- ISO 13485:2003, Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory Purposes.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizaron las varianzas suministradas por la función creada para cada paciente durante los periodos asociados a los modelos farmacocinéticos del estudio. En este orden de ideas se realizó inicialmente una prueba

t pareada para confirmar la ausencia de efecto residual del primer periodo sobre el segundo según lo descrito por Wellek y Blettner, 2012 ver Ec. 1.

$$Tc = \sqrt{\frac{mn}{N}} \frac{\bar{C}(X) - \bar{C}(Y)}{\sqrt{(SQ_{CX} + SQ_{CY})/(N - 2)}} \quad (\text{Ec.1})$$

Donde:

m: número de pacientes grupo Sevofluorane- Propofol

n: número de pacientes grupo Propofol- Sevofluorane.

N: número total de pacientes

$\bar{C}(X)$: promedio de la suma de las varianzas del grupo Sevofluorane- Propofol

$\bar{C}(Y)$: promedio de la suma de las varianzas del grupo Propofol- Sevofluorane.

$SQ_{CX}: (C_1(X) - \bar{C}(X))^2 + \dots + (C_m(X) - \bar{C}(X))^2$

$SQ_{CY}: (C_1(Y) - \bar{C}(Y))^2 + \dots + (C_n(Y) - \bar{C}(Y))^2$

Posteriormente, se evaluaron las diferencias entre las dos técnicas. La significancia estadística se estimó mediante una prueba t pareada, esta vez comparando las diferencias entre la variabilidad de los índices de entropía de cada técnica en cada uno de los pacientes, el estadístico de prueba se presenta en la Ec 2 :

$$Td = \sqrt{\frac{mn}{N}} \frac{\bar{D}(X) - \bar{D}(Y)}{\sqrt{(SQ_{DX} + SQ_{DY})/(N - 2)}} \quad (\text{Ec 2}):$$

$\bar{D}(X)$: promedio de la diferencia de las varianzas del grupo Sevofluorane- Propofol

$\bar{D}(Y)$: promedio de la diferencia de las varianzas del grupo Propofol- Sevofluorane.

El procesamiento de datos y las pruebas estadísticas se realizaron con una función desarrollada en Matlab (análisis pk.m) que toma como argumentos de entrada los tiempos registrados durante la recolección de datos y las series de M-entropy para calcular la varianza de cada periodo, luego se aplicaron pruebas estadísticas.

8. GRUPO DE INVESTIGACION: PROSEIM

9. RESULTADOS

De los 20 pacientes incluidos presentaban una mediana de edad de 37 años (RIQ 31.45 – 48), de los cuales el 65% eran hombres y el 35% mujeres, con IMC con una mediana de 24.2 (RIQ 22.5 – 26.6) y un tiempo quirúrgico de 87 minutos (77.7 - 93.5) (Tabla 2).

Tabla 2. Características generales de la muestra del estudio

| CARACTERISTICAS | N20 |
|--------------------------|-------------|
| Edad (años) | |
| Mediana | 37 |
| RIQ | 31.45 - 48 |
| Genero | |
| Masculino n(%) | 13 (65%) |
| Femenino n(%) | 7 (35%) |
| IMC | |
| Mediana | 24.2 |
| RIQ | 22.5 – 26.6 |
| Tiempo quirurgico (mins) | |
| Mediana | 87 |
| RIQ | 77.7 – 93.5 |

Con relación a la entropía SE en el grupo T-B se observaron valores con mediana de 39.54 y $Q_{1-3}=[37.9 \text{ a } 49,3]$ y en RE mediana de 41 y $Q_{1-3}=[40.28 \text{ a } 48.52]$; El grupo B-T evidenció en SE una mediana de 47.26 y $Q_{1-3}= [42.01 \text{ a } 52.17]$ y RE con mediana de

46.09 y $Q_{1-3}=[41.3 \text{ a } 52.4]$ Tabla 3. Los periodos de análisis de cada técnica anestésica fueron tomados de series de registro equivalentes del momento en el que no hubiera ausencia de datos ni influencia farmacológica de la inducción ni del lavado. Posteriormente, se determinó la varianza y las desviaciones estándar de los índices de M-Entropy de Datex-Ohmeda(SE, RE) para cada periodo en los 2 grupos del estudio.

Tabla 3. Diferencias en la varianza

| | ENTROPIA DE RESPUESTA | | ENTROPIA DE ESTADO | |
|-----------|-----------------------|-------------|--------------------|---------------|
| | T-B | B-T | T-B | B-T |
| MEDIAN A | 41 | 46.09 | 39.54 | 47.26 |
| Q_{1-3} | 40.28 a 48.52 | 41.3 a 52.4 | 37.9 a 49,3 | 42.01 a 52.17 |

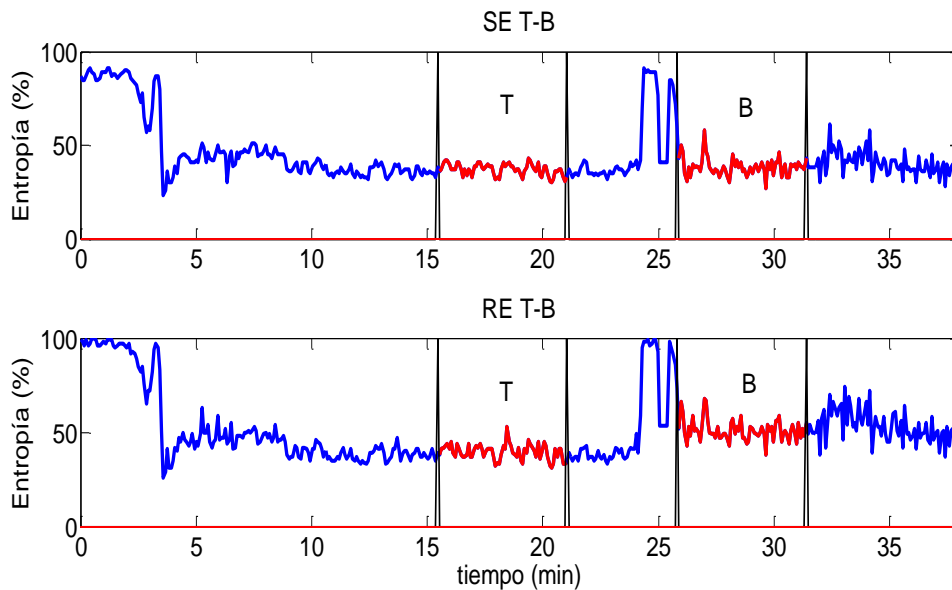


Figura 3 – Técnicas anestésicas aplicadas al paciente 1. T es el primer periodo en rojo, definido como el tiempo entre el inicio de la cirugía hasta el final de la infusión de la primera técnica anestésica. B, es el segundo periodo en rojo que abarca el tiempo entre el final del lavado hasta el final de la infusión. El periodo en azul entre los dos periodos en rojo, es el periodo de lavado que ocurre desde final de primer periodo al inicio de la segunda técnica anestésica. Fuente: Gráfica producida por los autores usando Matlab 2015a.

Pre-test de efecto de arrastre

Con la sumatoria de las varianzas y las desviaciones estándar de cada grupo se realizó el pre-test de efecto de arrastre entre periodos. El efecto acumulativo se reporta en forma de varianza (Figura 4, cajas 1y 2). En la primera caja, para SE y secuencia Tiva-Balanceada $SE-C(X) = 62.73$ y $Q_{1-3} = [37.5 \text{ a } 134.37]$ y para secuencia Balanceada-Tiva $SE-C(Y) = 63.38$ y $Q_{1-3} = [50 \text{ a } 80]$. En la segunda caja de la misma figura, se ilustra el efecto acumulativo de RE-C(X) = 73.45 y $Q_{1-3} = [46.8 \text{ a } 166.1]$ y RE-C(Y) = 85.46 y $Q_{1-3} = [61.25 \text{ a } 111.25]$ para las secuencias Tiva-Balanceada y Balanceada-Tiva, respectivamente. No hubo evidencia de efecto de arrastre significativo entre periodos, según prueba T pareada a 2 colas para la varianza y la desviación estándar de SE (valor $p = 0,3$, $T = -0.27$) y RE (valor $p = 0,3$, $T = -0.32$).

Prueba estadística de las diferencias

El estadístico T_d . (ecuación 2) se calculó para detectar diferencias significativas entre las series de SE y RE de las 2 técnicas anestésicas. No hubo diferencias significativas en la varianza media de los índices de entropía entre las dos estrategias: Tiva y Balanceada según prueba «t» pareada a 2 colas para SE (valor $p = 0,2$, $T = 0.63$) y RE (valor $p = 0,2$, $T = 0.66$). Por último, se calculó la potencia *post-hoc* del estudio para detectar diferencias entre la varianza media de los modelos con la entropía de estado(SE) y la entropía de respuesta(RE). Se usó un vector que parte de -125 a 125 con pasos de incremento de a 2,5 unidades de la varianza. La figura 4 muestra la curva de potencia correspondiente a las diferencias en la media de la varianza y la media de la variación estándar. En el caso particular de una diferencia de 100 unidades de varianza se tiene que 10 unidades de desviación estándar corresponden a una potencia de 84,66% para SE y de 85,99% para RE.

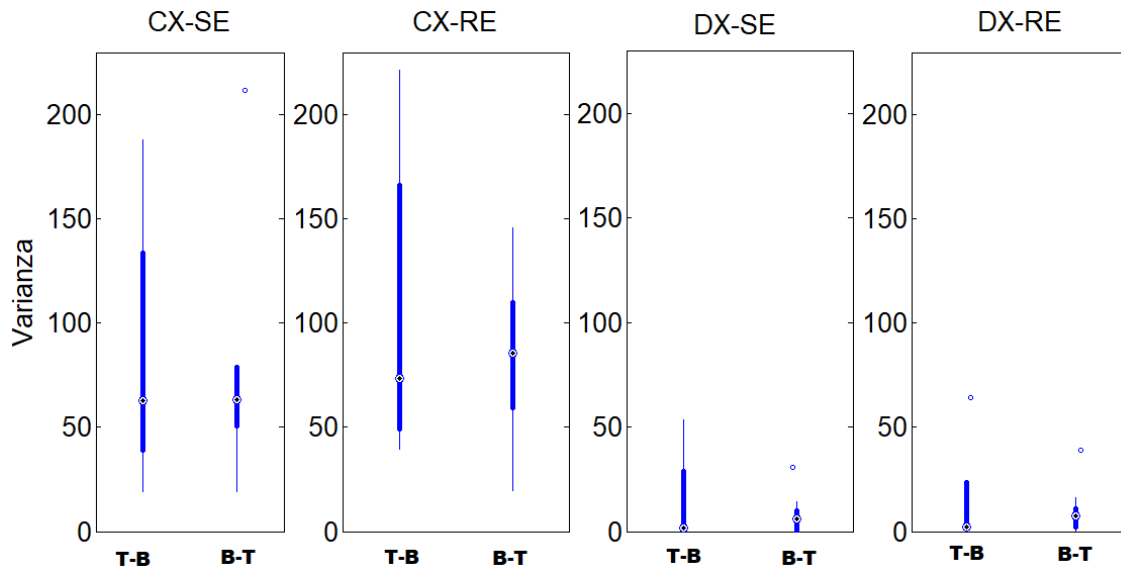


Figura 4. Diagramas de cajas de los efectos acumulativos (Cx-RE, Cx-SE) y las diferencias en los efectos (Dx-RE, Dx-SE); T-B representa el grupo de secuencia TIVA-Balanceada y B-T el grupo de secuencia Balanceada-TIVA

10. DISCUSIÓN

Dentro de la literatura médica no se dispone de información sobre la variabilidad en la profundidad anestésica; siendo la investigación de Mosquera [36] la primera en estudiar la variabilidad de la profundidad en dos modelos farmacocinéticos para el propofol, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa del impacto clínico de estos modelos.

El objetivo de este estudio fue identificar la técnica anestésica más segura y estable entre la anestesia total endovenosa y balanceada determinando la variabilidad en la profundidad a partir de registros del estado y la respuesta de Entropía. La intervención consistió en un proceso estandarizado que limitaba la intervención de personas externas y facilitaba la obtención de los datos automática y objetivamente mediante entropía. No se consideró necesario un estudio doble ciego ya que no existía una expectativa por parte del anestesiólogo sobre los resultados y se trataba de un manejo anestésico estándar con dosis previamente establecidas. Para disminuir sesgos por estímulo quirúrgico, se administró un bloqueo periférico que garantizara el estado de

analgesia e inmovilidad durante el procedimiento.

Al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado cruzado, permite un tamaño de muestra reducido porque cada sujeto es su propio control, lo que disminuye la variabilidad interindividual. El periodo de lavado determinado por pruebas piloto para propofol y sevoflurane, fue caracterizado en aras de evitar el efecto de arrastre entre las dos técnicas anestésicas aplicadas al mismo paciente; en este estudio durante el análisis estadístico de los resultados se realizó una prueba pretest sin evidencia relevante de este efecto, lo que permite concluir que no se alteraron los resultados de la segunda fase de cada brazo de la investigación.

Aunque el uso de remifentanilo puede modificar la profundidad anestésica, el presente estudio se centra en analizar la variación de los índices de entropía y no en su valor medio; por lo tanto, se considera una administración constante durante toda la intervención y en cada paciente para no afectar los resultados del estudio.

No se encontró información sobre el valor de la varianza que pudiera considerarse clínicamente significativo. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de ninguno de los índices de entropía estudiados entre ambas técnicas anestésicas, lo que supone que tanto la anestesia balanceada como la anestesia total endovenosa, siguiendo las recomendaciones de dosis según las características individuales de cada paciente, permiten mantener una adecuada profundidad anestésica durante el transoperatorio.

Las limitaciones identificadas para este ensayo clínico están determinadas principalmente por las características de la población, ya que se incluyeron únicamente pacientes ASA I, lo que no permite asegurar que en otro tipo de pacientes con patologías que pudieran alterar la farmacocinética de los anestésicos, los resultados sean diferentes afectando así la validez externa del estudio y encontrando mayor variabilidad en la profundidad anestésica.

Aunque los estudios de Hasak et al [37] demostraron la discrepancia entre el raciocinio clínico y el nivel de profundidad anestésica mediante entropía, hoy se siguen utilizando

parámetros hemodinámicos para determinar el nivel de inconciencia del paciente durante el trans-operatorio debido al elevado costo de los electrodos de monitorización y la falta de entrenamiento en la interpretación de las señales electroencefalográficas de las técnicas BIS y entropía. Por lo anterior, el despertar intra-operatorio continua siendo una complicación posquirúrgica grave en anestesia general. Adicionalmente, los dispositivos para la monitoria de la profundidad anestésica colaboran en alcanzar una adecuada dosificación de los agentes hipnóticos y en identificar algunas respuestas nociceptivas durante el procedimiento; Hor T et all [38] en su estudio del impacto de la entropía en el consumo de anestésico inhalatorio, encontraron una reducción significativa del consumo de sevofluorane comparado con la práctica clínica estándar (5.2 ± 1.4 ml/h vs. 3.8 ± 1.5 ml/h; $P = 0.0012$), Gorban et all [39] evaluaron la monitoria con entropía en anestesia inhalatoria a flujos bajos en cirugias de alto riesgo, encontrando una adecuada concentración de los anestésicos que se asociaba a menos cambios hemodinámicos.

El conocimiento de la profundidad anestésica durante los procedimientos determina, entre otros factores, los desenlaces clínicos en el paciente pues ayuda a controlar la superficialidad y la profundidad excesiva [40] como lo demuestra en sus estudios Vakkuri et all. [41], en donde gracias a estas estrategias se pueden modificar la elección de agentes anestésicos, sus vías de administración, modelos farmacocinéticos entre otras características. Al no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las dos técnicas anestésicas, podemos concluir que se pueden usar de forma segura a las dosis recomendadas, asegurando así la adecuada profundidad anestésica en pacientes similares a la muestra de este estudio. Se considera para futuras investigaciones incluir pacientes con diferentes rangos de edad y patologías sistémicas lo cual haría reproducible el resultado de este estudio.

11. ANEXOS

11. 1 Descripción del procedimiento anestésico:

- Se realizará una prueba piloto con el objetivo de determinar el periodo de lavado del sevorane así como identificar el tamaño muestral, esta prueba se llevará a cabo bajo los mismos parámetros del protocolo de este estudio, teniendo en cuenta principalmente el tiempo de pérdida de conciencia al administrar el agente inhalado y el tiempo retorno a la misma al suspenderlo; de esta manera también identificaremos la desviación estándar del error (dentro del individuo) en el grupo de tratamiento con sevorane.
- Se verificará firma de los consentimientos informados (quirúrgico, anestésico, y de ingreso al estudio).
- Se realizará lista de chequeo constatando la adecuada presión de oxígeno y máquina de anestesia sin fugas, presencia de bala de oxígeno de emergencia, buen funcionamiento de los dispositivos para administración de oxígeno, estado de los fluxómetros, vaporizadores, circuito, válvulas unidireccionales, válvula de sobrepresión y canister de CO₂, y finalmente el adecuado funcionamiento del ventilador y monitores. Adicionalmente se implementará en cada paciente la lista de chequeo de cirugía segura salva vidas de la OMS.
- Se instaurará monitoria con electrocardiografía, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, capnografía y entropía.
- Se realizará bloqueo del miembro superior o inferior guiado por ecografía y neuroestimulación, según el procedimiento a realizar.
- Previa asepsia y antisepsia con clorhexidina, con neuroestimulador más aguja de neuroestimulación y prolongador amovible con una corriente de aproximación desde 1,2 mA se localizará nervio femoral, obturador por vía anterior o ciático para cirugías de miembro inferior y en el caso de cirugías de miembro superior se realizara bloqueo interescalenico, supraclavicular, infraclavicular o axilar, todos estos apoyados de ultrasonografía, y se administrará el anestésico local a

0,5 mA verificando ausencia de dolor severo, parestesias, disestesias o dificultad para la infusión. Se utilizara Levobupivacaina al 0,75 % y lidocaína 2% sin epinefrina con dosis general ajustada en proporción al peso de cada paciente sin superar la dosis total de Levobupivacaina de 150 mgs y de lidocaína de 5 mgs/kg).

- Se utilizará las técnica de anestésica total endovenosa con Propofol- Serafol 1% y General balanceada con Sevofluorano y Ultiva (Remifentanil). Para el acceso venoso se utilizará catéter calibre #18, ubicado en miembro superior izquierdo.
- La administración de los medicamentos a través de TCI se realizará con bomba de infusión de laboratorios BBraun y de Sevofluorano a través de vaporizador.
- La inducción se realizará con infusión de Ultiva (Remifentanilo) 5 ng/ml (modelo de Minto) y pasados 3 minutos se iniciará la infusión de Propofol 1% con concentración en el sitio diana de 2.5 µg/ml (modelo de Schneider) para el caso de total intravenosa y para el caso de Sevofluorane se administrara un bolo de Propofol de 2 -3 mg/kg para la colocación de la máscara laríngea.
- El manejo de la vía aérea se realizará con mascara laríngea y el tamaño de esta se definirá según el peso del paciente. Entre 30-50kg tamaño 3, entre 50-70kg tamaño 4, y por encima de los 70kg tamaño 5. Sin embargo todo será ajustado al examen clínico pre anestésico del paciente.
- El mantenimiento será realizado conservando las mismas tasas de infusión de Propofol a 2.5 µg/ml, Sevofluorano a 0,8 MAC y Remifentanil de 4-5 ng/ml según cada paciente pero siempre manteniendo la misma dosis durante todo el procedimiento. A los 15 minutos desde el inicio de la cirugía se suspenderá la infusión de propofol esperando un tiempo de lavado de 10 minutos para iniciar posteriormente el Sevofluorane. En el caso de iniciar con Sevofluorane se asegurará que hayan transcurrido por lo menos 10 minutos desde la administración de Propofol de la induccion hasta el inicio de la cirugía para garantizar una eliminacion de éste antes del analisis de datos. Posterior al tiempo de lavado se iniciara con la otra tecnica anestésica hasta finalizar el

procedimiento, siempre manteniendo en todo momento la infusión de Remifentanilo.

- Profilaxis antiemética con Dexametasona 4-8mg.
- El tratamiento analgésico y antiinflamatorio (Diclofenaco, 75 mg, correspondiente a 1 mg/kg sin superar los 150mgs al día o si existe contraindicación, Diprofona 30 mgs/kg) se administrará 30 minutos antes del despertar del paciente.
- Finalizado el procedimiento se retirará la máscara laríngea y se trasladará a la unidad de cuidado pos anestésico con monitorización no invasiva y administración de oxígeno suplementario al 50% por sistema de Venturi.
- Aproximadamente a la hora de permanencia en salas de recuperación y si no hay contraindicación, se dará salida según los procesos de atención del paciente quirúrgico ambulatorio de la Clínica Universidad de la Sabana.
- Se darán las recomendaciones acerca de los signos de alarma relacionados con el manejo del bloqueo residual del miembro inferior.
- Se darán las recomendaciones por escrito y signos de alarma relacionados con el procedimiento quirúrgico
- Se asignarán controles posoperatorios y entrega de fórmulas y resúmenes de historia clínica según el proceso de atención de procedimiento quirúrgico de la institución.

El protocolo anterior se estandarizó, se socializará y se realizarán pruebas piloto con el equipo quirúrgico involucrado en los procedimientos, quienes son especialistas en anestesiología y personal idóneo con lo cual se busca minimizar los riesgos. Con esto se pretende buscar homogeneidad de criterios y manejo por parte de todo el equipo involucrado.

Adquisición de valores de entropía:

Inicialmente se verificaron las impedancias de los electrodos de entropía y se confirmó

una lectura fiable del monitor (Datex / Ohmeda), el cual guarda los datos en forma digital a cada 5 segundos. Al iniciar la inducción, los valores del módulo de entropía fueron almacenados en formato digital para su posterior procesamiento *offline* usando el software Matlab.

11.2 CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

Fecha (D/M/A):

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

 /

| | |
|--|--|
| | |
|--|--|

 /

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

Nombre: _____ CC _____

Sujetos de estudio

Los participantes en este proyecto son hombres y mujeres mayores de 18 años que requieran ser llevados a cirugía ortopédica bajo anestesia general

Propósito del Estudio

El propósito de este estudio será analizar si hay diferencias en la profundidad del sueño al administrar dos diferentes anestésicos: propofol, o sevoflurane; los cuales rutinariamente son utilizados en la anestesia general para producir sueño, de manera que no se estará probando ningún nuevo medicamento.

Lo que se evaluara será cual mantiene una menor variación en la profundidad del sueño, ésta se valorara mediante unos cables que se colocan en la cabeza para registrar la actividad eléctrica del cerebro, los cuales se utilizan en muchas cirugías donde se requiere medir el nivel de profundidad de la anestesia.

Es de aclarar que no se espera ninguna complicación por el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante estos cables puesto que están colocados de manera superficial y se considera un registro no invasivo. De manera que no se realizara algo adicional a lo que habitualmente se hace cuando se imparte una anestesia para el tipo de cirugía que le van a realizar; en otras palabras si usted decide no participar en el estudio simplemente no se registrara la información de la profundidad del sueño producido por la infusión de propofol, remifentanil y sevoflurane, por lo demás no se cambiaran los procedimientos anestésicos

¿En qué consiste la participación?

Si usted accede a participar en el estudio se obtendrán los registros de la actividad eléctrica cerebral ya mencionados mediante cables colocados en el cuero cabelludo todo

esto con el fin de determinar cuál de las dos formas de administrar el anestésico llamado propofol o sevoflurano produce menores variaciones en la profundidad del sueño.

Protección de los datos

La información obtenida será confidencial y en ningún momento se divulgará su identidad ya que no se identificará a personas específicas al procesar los datos, adicionalmente para el procesamiento de la información se quitarán de la base de datos nombres o números de documentos.

Riesgos

Si decide participar en el estudio en ningún momento va a tener un riesgo adicional a los riesgos propios de la Cirugía y de la Anestesia utilizada.

Efectos de la Anestesia

Como ya se mencionó la anestesia que se va a administrar será la misma que se administra a las personas que no participan en el estudio, solo que se va a medir la velocidad a la cual se administra y los efectos que produce en el estado de conciencia. No se espera que hayan otros efectos adicionales puesto que se utilizarán las dosis habituales.

Dinero

A usted no se le hará ningún tipo de pago por participar en esta investigación.

Beneficios

Los resultados del presente estudio podrán aclarar si hay diferencias en la profundidad del sueño cuando se utiliza uno u otra técnica anestésica y de esta manera en el futuro escoger el mejor método.

A quién contactar

Si tiene preguntas en relación a este estudio usted se puede contactar en cualquier momento con los directores del estudio: Dr. Henry Oliveros. Celular 3118762773 - Dr Daniel Botero Celular: 3144446227

Firmas

Yo, _____ identificado(a) con número de cedula _____ de _____ he leído el contenido de este formato. Mis preguntas han sido resueltas. Yo estoy de acuerdo en participar en este estudio.

Firma _____

Teléfono: _____

Dirección: _____

Nombre de testigo 1: _____ cedula:

Teléfono: _____

Firma: _____

Nombre de testigo 2: _____ cedula:

Teléfono: _____

Firma: _____

12. BIBLIOGRAFÍA

- [1] American society of anesthesiologists. Continuum of depth of sedation, definition of general anesthesia, and levels of sedation/analgesia. 2004.
- [2] Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, Keane TM, van der Kolk BA, Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. Pages 198-204. 2001
- [3] Bischoff P, Rundshagen I. Awareness Under General Anesthesia. *DtschArztebl*. vol 108, pp 1-7. 2011.
- [4] Sebel, P. The Incidence of Awareness During Anesthesia: A Multicenter United States Study. *Anesthesia and Analgesia* 2004;99:833–9
- [5] Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707–11
- [6] T. Andrew Bowdle, Depth of Anesthesia Monitoring, *Anesthesiology Clinics of North America*, Volume 24, Issue 4, pages 793-822. 2006
- [7] Struys MM, Jensen EW, Smith W, et al. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96: 803–16
- [8] Weber F, Seidl M, Bein T. Impact of the AEP-Monitor/2-derived composite auditory-evoked potential index on propofol consumption and emergence times during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 277–83
- [9] H. Viertiö, V. Maja, M. Särkelä et al., "Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module," *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, Volume 48, Issue 2, pages 154-161, 2004.
- [10] I. J. Rampil, "A primer for EEG signal processing in anesthesia," *Anesthesiology*, vol. 89, pp. 980-1002, 1998.
- [11] Avidan, Michael S. et al., Anesthesia awareness and the bispectral Index. *The New England Journal of Medicine*. Volume 358, Issue 11, 2008, pages 1097–1108.

- [12] Dahaba AA, Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesthesia & Analgesia* 2005, Volume 101, Issue 3, pages 765–73.
- [13] Wheeler P, Hoffman WE, Baughman V, Koeing H. Response Entropy increases during painful stimulation. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, Volume 17, pages 86-90. 2005.
- [14] Musialowicz T, Niskanen M, Ypparila-Wolters H, Poyhonen M, Pitkanen O, Hynynen M. Auditory-evoked potentials in bispectral index-guided anaesthesia for cardiac surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, Volume 24, pages, 571-579. 2007.
- [15] Landers, R., Peng Wen, Pather, S., Depth of Anaesthesia: Measuring or guessing?, *Nano/Molecular Medicine and Engineering (NANOMED)*, 2010 IEEE 4th International Conference on, pages 76-81. 2010.
- [16] Mohamed M. Ghoneim, Incidence of and risk factors for awareness during anaesthesia, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, Volume 21, No 3, 2007, Pages 327-343 .
- [17] Vakkuri A. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiology Scandinava*. 2004. 48(2):pages145-153.
- [18] Muncaster AR, Sleight JW, Williams M. Changes in consciousness, conceptual memory, and quantitative electroencephalographical measures during recovery from sevoflurane- and remifentanil-based anesthesia. *Anesth Analg*. 2003;97:1206–12.
- [19] Sleight JW, Leslie K, Voss L. The effect of skin incision on the electroencephalogram during general anesthesia maintained with propofol or desflurane. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. Volume 24, pages, 307-318. 2010.
- [20] J. Bruhn, P. S. Myles, R. Sneyd and M. M. R. F. Struys. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next?. *British Journal of Anaesthesia* 97 (1): 85–94 (2006)
- [21] Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4–10

- [21] G. Kumar, C. Stendall, R. Mistry, K. Gurusamy and D. Walker. A comparison of total intravenous anaesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2014
- [22] J. Alhashemi, D. Miller, H. O'Brien, K. A. Hull. Cost-effectiveness of inhalational, balanced and total intravenous anaesthesia for ambulatory knee surgery. *CAN J ANAESTH* 1997 / 44:2 / pp 118-125.
- [23] Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2006; 104 (4): 847-64.
- [24] Lugli A. et al: Anaesthetic Mechanisms: Update on the Challenge of Unravelling the Mystery of Anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 2009; 26: 000-000
- [25] Campagna J. et al: Mechanisms of Actions of Inhaled Anesthetics. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 2110-24.
- [26] Grashoffa Ch. et al: Molecular and Systemic Mechanisms of General Anaesthesia. The "Multisite and Multiple Mechanisms" Concept. *Current Opinion Anaesthesiology* 2005; 18: 386-391.
- [27] G. Torry. Inhalation anesthetics: a review. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:215-28
- [28] Ebert TJ: Basic Inhalation Anesthesia. *Barash Clinical Anesthesia*. Lippincott Raven Publishers. 5th edition 2006, 15: 386-503.
- [29] L.A. Tafur, E. Lema. Total Intravenous Anesthesia: from Pharmaceuticals to Pharmacokinetics. *Rev. Col. Anest.* May - jul 2010. Vol. 38 - No. 2: 215-231
- [30] R. Miller, L. Eriksson, L. Fleisher, J. Wiener-Kronish, N. Cohen, W. Young. *Miller's Anesthesia* 8th ed. 2014.
- [31] Z. Liang, Y. Wang, X. Sun, D. Li, L. Voss. EEG entropy measures in anesthesia. *Frontiers in Computational Neuroscience*. February 2015, Volume9, Article16.
- [32] S. Rinaldi, G. Consales, A.R. de Gaudio. State entropy and bispectral index: correlation with end tidal sevoflurane concentrations. *MINERVA ANESTESIOLOGIA* 2007;73:39-48
- [33] Mosquera O, Cárdenas A, Botero D, Yepes A, Oliveros H, Henao R, Ríos F. Randomized cross-over clinical trial comparing two pharmacokinetic models of propofol

using entropy índices Colombian Journal of Anesthesiology, Volume 44, Issue 3, Pages 193-200

[34] Nunes RR, Nora FS, Dumaresq DMH, Cavalcante RMA, Costa AA, Carneiro LMM, Alencar JCG – Influencia de la Anestesia Venosa Total, Entropía y Laparoscopia sobre el Estrés Oxidativo. Rev Bras Anesthesiol 2012; 62: 4: 1-10

[35] Evers A, Maze M, Kharasch E. Anesthetic Pharmacology. Second edition. Cambridge University Press 2011

[36] Mosquera OL; Botero DA; Cagy M, Henao RD. Análisis no lineal de la señal de electroencefalograma en profundidad anestésica. Rev.fac.ing.univ. 2015; 75: 45-56

[37] Hasak L, Wujtewicz M, Owczuk R. Assessment of the depth of anaesthesia during inhalational and intravenous induction of general anaesthesia. Anaesthesiol Intensive Ther 2014, vol. 46, no 4, 274–279

[38] El Hor T1, Van Der Linden P, De Hert S, Mélot C, Bidgoli J. Impact of entropy monitoring on volatile anesthetic uptake. Anesthesiology. 2013;118(4):868-73.

[39] Gorban VI, Shchegolev AV, Kharitonov DA. Entropy monitoring during low-flow inhalation anesthesia- a tribute to fashion or necessity? Anesteziol Reanimatol. 2016;61(2):95-100.

[40] Shepherd J, Jones J, Frampton G, Bryant J, Baxter L, Cooper K. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of depth of anaesthesia monitoring (E-Entropy, Bispectral Index and Narcotrend): a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2013; 17(34):1-264

[41] Vakkuri A, Yli-hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso P, Sampson T. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. Acta anaesthesiol scand 2004; 48: 145-153
