



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ESPAÑOL

**EFFECTO DEL PROPOFOL EN POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES DE LATENCIA
LARGA, N70.**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA

P R E S E N T A:
DRA. MARÍA DEL PILAR RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

T U T O R D E T E S I S
DR. CARLOS ARMANDO TELLO VALDÉS.
JEFE DE SERVICIO DE NEUROFISIOLOGIA, HOSPITAL ESPAÑOL.
TELEFONO: 52554960, armandotello1@hotmail.com

DR. JOAQUIN OTHÓN SÁNCHEZ SÁNCHEZ.
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA, HOSPITAL ESPAÑOL.
TELEFONO: 52540370, esejoaquin@yahoo.com.mx

Hospital Español, Ciudad de México, Noviembre 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DR. MANUEL ÁLVAREZ NAVARRO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN

DR. CARLOS ARMANDO TELLO VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
NEUROFISIOLOGIA, HOSPITAL ESPAÑOL

Y

TUTOR DE TESIS

COLABORADOR

DR. JOAQUIN OTHÓN SÁNCHEZ SÁNCHEZ.
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA,
HOSPITAL ESPAÑOL.



ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	18
HIPOTESIS.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
CONSIDERACIONES ETICAS.....	24
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....	25
RECURSOS FINANCIEROS.....	25
RIESGOS Y BENEFICIOS.....	26
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	32
REFERENCIAS.....	33



“EFECTO DEL PROPOFOL EN POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES DE LATENCIA LARGA, N70”

ANTECEDENTES

MARCO TEÓRICO

La conciencia es la condición normal de un individuo al estar despierto. Es el estado en el que el individuo es capaz de tener respuesta a sus pensamientos o percepciones que indica su interacción en cuanto a su comportamiento y su lenguaje. Según Plum and Posner's, este estado debe constar de dos cosas. La primera es que debe estar despierto y la segunda es que debe haber contenido, es decir, la suma de funciones cognitivas y respuestas afectivas.¹

Existen condiciones agudas que afectan a este estado de conciencia como son: la confusión en el que el paciente no responde como se espera ante un estímulo. La somnolencia que es la reducción del estado de alerta con menor interés con el ambiente, tienen mayor cantidad de sueño, pero si hay respuesta al estímulo auditivo. En el estupor hay respuesta ante un estímulo vigoroso y continuo.¹ Finalmente coma en que no hay respuesta, por lo que usualmente son pacientes que se encuentran en Unidades de Terapia Intensiva con equipos de soporte vital. Existen diversas causas de coma, pero una de ellas puede ser el paro cardiorespiratorio, donde clínicamente es difícil saber de manera aguda si el paciente recuperará el estado de alerta y principalmente la conciencia.

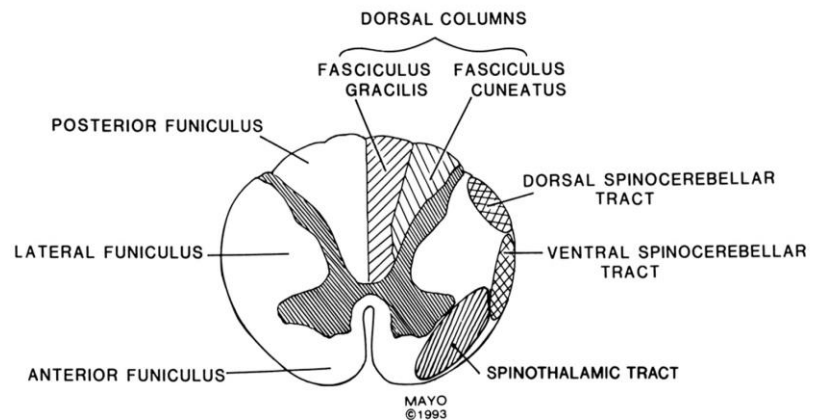
Dentro de las pruebas neurofisiológicas, existe una que permite valorar la vía propioceptiva consiente desde el tracto nervioso periférico hasta su relevo en tálamo y las vías talamocorticales involucradas, conocida como Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS). Se ha usado tanto en el consultorio como la terapia intensiva para el diagnóstico de múltiples patologías que



involucren la lesión en la vía, como también para fines pronóstico de recuperación del estado de alerta en pacientes de trauma, anoxia, entre otros.

Para poder conocer de los PESS es importante saber cuál es la vía propioceptiva, su sustrato anatómico para finalmente haber de su división en cuanto anatómica y funcional.

Entonces, estudio neurofisiológico de potenciales evocados somatosensoriales (PESS) se encarga de valorar la vía propioceptiva consiente desde el tracto nervioso periférico, los cordones posteriores, la decusación de las vías en el bulbo, su relevo en tálamo y las vías



Corte transversal a nivel cervical donde se observan las principales vías sensitivas y su relación con los compartimientos posterior, lateral y anterior.

Jasper R. Daube, Francois Mauguiere. Intraoperative Monitoring of Neural Function. 2008.

talamocorticales involucradas. Esta vía se encarga de la cinestesia (sentido de posición y vibración) y el tacto discriminativo (tacto bien localizado y discriminación de puntos) 2. Se ha usado tanto en el consultorio como la terapia intensiva para el diagnóstico de múltiples patologías que involucren la lesión en la vía, como también para fines pronóstico de recuperación en pacientes de trauma, anoxia, entre otros. Por otro lado, su estudio ha cobrado suma importancia en la sala quirúrgica para valorar dicha vía durante un procedimiento quirúrgico y evitar lesiones de esta.3

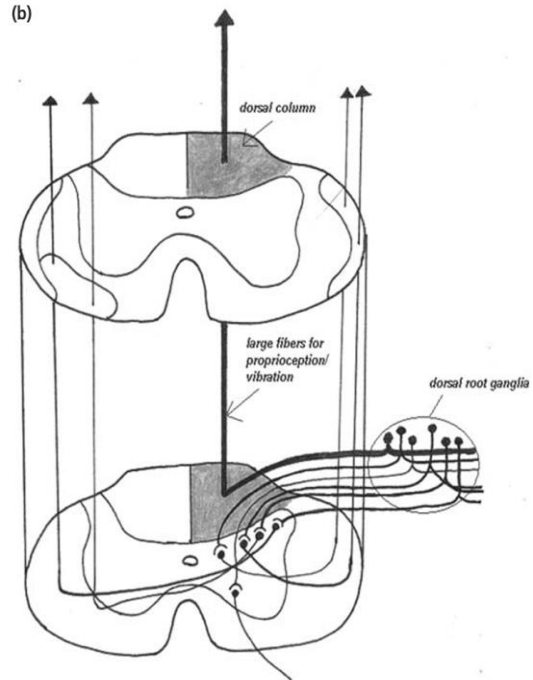
Los PESS con fines pronóstico sólo pueden utilizarse cuando el nervio periférico, las vías sensoriales de la médula espinal y sus conexiones centrales están intactas para que esto no sesgue el resultado. 4

Todos los relevos de las vías sensitivas dependen de las neuronas y esas se dividen en primer, segundo y tercer orden. Las neuronas de primer orden son las neuronas ganglionares grandes y



pequeñas de la raíz dorsal. Las aferencias de mayor diámetro para el tacto, vibración forman al tracto propioceptivo que ascienden ipsilateral en la columna dorsal izquierda a nivel cervical (fasciculus cuneatus) para hacer sinapsis con las neuronas de segundo orden a nivel del bulbo donde se encuentran los núcleos (núcleo cuneatus). Los axones de estas neuronas de segundo orden se decusan y ascienden en el lemnisco medial derecho (contralateral) para hacer sinapsis en el núcleo ventral posterolateral del tálamo, el cual se proyecta al área sensitiva primaria en el giro postcentral. Por otro lado, las

neuronas ganglionares de menor diámetro que son para el dolor y temperatura, realizan su sinapsis con neuronas de segundo orden en el cuerno dorsal de la médula espinal. Los axones de estas neuronas de segundo orden se decusan en la comisura anterior y ascienden, para formar el tracto espinotalámico, en el cuadrante ventrolateral contralateral. Este tracto une el lemnisco medio y termina en el mismo núcleo ventral posterolateral del tálamo. 5



b) Corte sagital de la vía propioceptiva a nivel dorsal. Flecha gruesa es la vía propioceptiva, mientras que las flechas delgadas pertenecen a las vías sensitivas esteroceptivas.

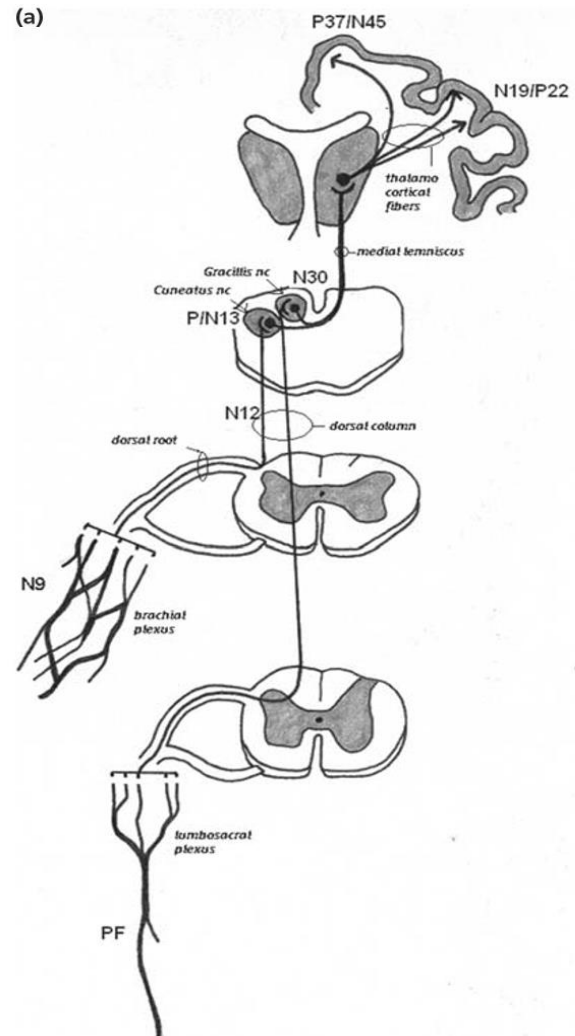
En cuanto a la anatomía de la vía propioceptiva consiente, los impulsos que surgen de los receptores musculares (husos musculares y órganos tendinosos de Golgi) y mecanorreceptores cutáneos los cuales siguen a través de fibras nerviosas gruesas y mielinizadas hasta sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal. Estas fibras penetran la medula espinal como la división dorsolateral de la raíz posterior y ocupan el fascículo posterior de ella. Las que se originan debajo de la sexta vertebra dorsal forman la porción medial de fascículo posterior conocido como de Goll o grácil, mientras que los originados superior a esta forman al fascículo cuneiforme o de Burdach. Ambos fascículos posteriores se proyectan a sus respectivas neuronas de los núcleos Goll y Burdach en el bulbo raquídeo. Posteriormente, los axones de los núcleos se decusan en el

tecmento del bulbo raquídeo para formar el lemnisco medial, que asciende a través de todo el tallo encefálico para terminar en las neuronas del núcleo ventral postero-lateral del tálamo. Los axones de las neuronas del núcleo talámico se proyectan en la estación terminal de esta vía en la corteza somestésica del lóbulo parietal. 2

En cuanto a la correlación neuroanatómica y neurofisiológica se trata de obtener diferentes potenciales de acuerdo al relevo neuronal en el que se encuentre la señal. Si se realizan los PESS en el nervio mediano se trata del plexo braquial, punto de ERB o N9 por que se forma una onda negativa a los 9 ms de latencia. El potencial N11 se considera el primer relevo para la neurona de primer orden en el ganglio dorsal, mientras que el potencial N13 es el segundo relevo neuronal a nivel del núcleo cuneatos en el bulbo raquídeo. El potencial N20 es el relevo de la neurona de tercer orden en el núcleo ventroposterolateral del tálamo.

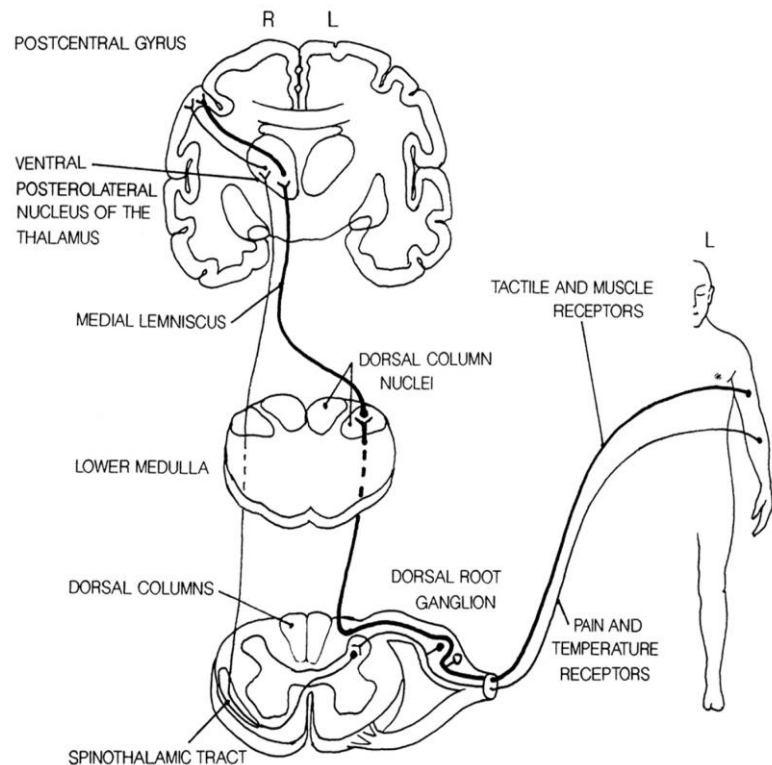
Por otro lado, los PESS del nervio tibial posterior genera una onda negativa inicial a nivel del plexo lumbosacro. El potencial N30 es el segundo relevo neuronal a nivel núcleo gracilis en el bulbo raquídeo. El potencial N45 es el relevo de la neurona de tercer orden en el núcleo ventroposterolateral del tálamo hacia la corteza sensitiva.

Es importante saber que los PESS se dividen funcionalmente en respuestas de latencia corta (exógenos) y larga (endógenos). Los PESS de latencia corta tiene como objetivo valorar la vía



a) Vía propioceptiva: correlación neuroanatómica y neurofisiológica. Mirela V. Simone. Intraoperative Neurophysiology. 2010.

propioceptiva consiente hasta llegar al último relevó evidente, es decir el tálamo, mientras que los de latencia larga evalúan las vías talamo-corticales y cortico-corticales. Estos últimos están relacionados con aspectos del procesamiento cognitivo y se refieren como “potenciales evocados cognitivos (EPs) o potenciales endógenos relacionados a eventos (ERPs). La onda P300 (P3) es la más conocida de todos los ERPs, aunque también se incluyen en esta categoría ondas mas tempranas como N1, P2 y N2.6 Estos han recobrado importancia en la valoración de pacientes de cuidados intensivos ya que pueden mostrarse afectadas o preservadas de acuerdo al grado de afección las vías y comprometer el pronóstico de la función cognitiva. 6



Vía propioceptiva y sus relevos.
Jasper R. Daube, Francois Manguiere. Intraoperative Monitoring of Neural Function. 2008.

El generador del sitio de P300 no es conocido con certeza. Se relaciona a la actividad neuronal de múltiples regiones incluida la región inferior del lóbulo parietal, el lóbulo frontal, el hipocampo, la región temporal medial y otras estructuras límbicas y el locus coeruleus. 6

Para obtener la P300 es necesario que el paciente se encuentre en vigilia y atento a un estímulo distinto con lo que la amplitud de este se ve incrementada, no depende si el sujeto puede realizar una respuesta motora al estímulo. De hecho, la latencia de P300 puede ser más larga que el tiempo de reacción al estímulo. Por otro lado, la disminución del estado de alerta está asociado a decremento de la amplitud hasta poderla obliterar.6



El generador del sitio de P300 no es conocido con certeza. Se relaciona a la actividad neuronal de múltiples regiones incluida la región inferior del lóbulo parietal, el lóbulo frontal, el hipocampo, la región temporal medial y otras estructuras límbicas y el locus coeruleus. Para obtenerla es necesario que el paciente se encuentre en vigilia y atento a un estímulo con lo que la amplitud de este se ve incrementada, no depende si el sujeto puede realizar una respuesta motora al estímulo. Por otro lado, la disminución del estado de alerta está asociado a decremento de la amplitud. Dado que objetivo de nuestro estudio es conocer el pronóstico de recuperación de las funciones corticocorticales en pacientes en coma que están en una unidad de terapia intensiva, la P300 pierde importancia para nuestro estudio, por lo que nos interesa saber de otro potencial evocado somatosensorial de latencia larga que pueda presentarse de manera independiente al estado de alerta como es el caso del potencial N70.6

El potencial evocado N70 presenta una latencia entre los 72 y 130 ms. Este potencial no se modifica con alteraciones de la conciencia y no ocupa de la atención del individuo para poderse formar. Es una herramienta pronostica altamente sensible para mal pronóstico en pacientes con hipoxia posterior a paro respiratorio en comparación de otros métodos diagnósticos. La tasa de falsos positivos para detección de mal pronóstico por PESS es menor (0.007) comparado con reflejo corneal (0.02), respuesta pupilar (0.004) y la escala de Glasgow (0.21), y esta especificidad aumenta aún más con el potencial N70.7

En un estudio de 113 pacientes con un pico de latencia N70 mayor de 130 msec o ausencia de este, todos excepto uno tuvieron un resultado pobre. Usando un corte de 130 ms, la latencia de pico de N70 solo tenía una sensibilidad del 94% y una especificidad del 97%. La precisión predictiva de la latencia de pico N70 fue significativamente mayor que la evaluación clínica 24 horas después del paro cardiaco (91% vs 76%, $p = .0003$). Otro estudio que reclutó 162 pacientes en inconciencia con ventilación mecánica después de 24 o más horas de presentar un paro cardiaco. Se realizaron PESS de latencia larga a las 24 horas después del evento. A los 6 meses después se dividieron a los pacientes en casos favorables ($n=36$) y desfavorables ($n=126$), y se revisaron las latencias del potencial N70 encontrando que 35 de 36 pacientes con resultados con latencias entre 72 y 128 ms. Se observó que usando un corte de 130 ms, la sobrevivencia



favorable tiene una sensibilidad de 94% y especificidad de 97%. La precisión predictiva de la latencia de pico N70 fue significativamente mayor que la evaluación clínica 24 horas después del paro cardíaco (91% vs 76%, $p = .0003$). 8

En otro estudio, se registraron PESS de latencia corta y larga del nervio mediano a las 4, 12, 24 y 48 horas después de la restauración espontánea de la circulación, donde la latencia del pico N20 y el tiempo de conducción cervicomedular disminuyeron (es decir, mejoraron) significativamente entre 4, 12 y 24 h después de la reanimación en 22 de los pacientes, sin mayores cambios a las 48 horas del evento. El pico cortical de N70 fue inicialmente detectable en siete pacientes, y el número de pacientes fue aumentado a 11 a las 12 h y 14 a las 24 horas, sin cambio adicional a las 48 horas.9

En otro estudio se realizaron PESS en pacientes en coma postanoxico para obtener el potencial N70 y aumentar la sensibilidad para la predilección de resultados desfavorables. Se consideró como desfavorable a aquel paciente que haya presentado muerte o estado vegetativo persistente al mes de las maniobras de rescate circulatorio. El estudio incluyó una cohorte de 407 pacientes adultos en coma a las 24 horas después de las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) y se registró un potencial N20 a las 24, 48 y 72 horas después de la RCP, y se obtuvo la N70 se registró al menos una vez en 319 pacientes. Como resultados la ausencia de N20 tuvo una tasa de falsos positivos del 0% en todos los intervalos de tiempo, con prevalencia desfavorable que variaba entre el 37 al 48%. La adición del potencial N70 anormal, es decir, ausente o con latencia mayor a 130 ms, con potencial N20 presente agregó un resultado desfavorable mayor del 21 al 28% a esta prevalencia, con una tasa de prueba falsa positiva entre 4 a 15%.10

Este último artículo destaca que la determinación de la presencia o ausencia de la N70 en pacientes con coma postanóxico proporciona información adicional acerca de la probabilidad de resultados desfavorables, pero no es lo suficientemente precisa como para basar las decisiones de tratamiento únicamente en su ausencia. 10

Por otro lado, cabe mencionar que los pacientes en coma en unidades de terapia intensiva, suelen estar bajo sedación por diversos motivos, entre ellos protección neurointensiva, lo cual pudiera



influir en las respuestas de los potenciales evocados somatosensoriales de latencia larga N70. Dado que uno de los fármacos más utilizados en este medio es el propofol consideramos evaluar su influencia en los PESS en nuestro estudio.

El propofol es un medicamento de anestesia general intravenosa lipofílica de acción corta. Su mecanismo de acción se basa en el agonismo de los receptores GABA A y reducción de la actividad glutamatérgica a través del bloqueo de los receptores NMDA. Su tiempo de inicio de acción esta entre 9 a 51 segundos (en promedio 30 segundos), con una duración de 3 a 10 segundos dependiendo la dosis. La vida media es bifásica, la inicial a los 40 minutos y la terminal de 4 a 7 horas, y después del día 10 de infusión es de 1 a 3 días. Tiene excreción urinaria en 98% e unión a proteína plasmática: 97-99%.² El cálculo de la dosis se realiza mediante la concentración plasmática el cual depende de la edad, sexo, peso y talla del paciente.

El propofol es un medicamento sedante que se utiliza en anestesia general ya sea como inductor o como de mantenimiento. También se ocupa por sedante en pacientes con ventilación mecánica en terapia intensiva. Además de tratamiento para estado epiléptico refractario o para náuseas y vómito posoperatorio. ¹¹ El propofol se prefiere por muchos médicos por su vida media corta, permite su retiro y hacer una ventana neurológica en pacientes de terapia intensiva, además de tener poca interacción con otros medicamentos tanto para el paciente quirúrgico como en terapia intensiva.

Existen muchos métodos de administración intravenosa del propofol pero la forma más objetiva saber si el medicamento está en dosis adecuada es mediante el conocimiento de la concentración plasmática, en base a un programa conocido de infusión intravenosa controlada por objetivos (target controlled infusion, TCI).

Antes de hablar del TCI, es importante recordar que cualquier medicamento para tener una concentración plasmática deseada tiene su propia farmacocinética y farmacodinamia. En la farmacodinamia intervienen todos los factores que pueden influir, aisladamente o en combinación para obtener la respuesta deseada de un fármaco, entre ellos se encuentran el peso ya que ese tiene relación con el volumen de distribución, la edad, enfermedades, las variaciones genéticas y



las mismas interacciones medicamentosas. Por otro lado, la farmacodinamia de cualquier medicamento estudia la relación que existe entre la dosis administrada y la concentración plasmática, en donde se involucra la absorción, la distribución y la biotransformación del fármaco. Finalmente, el objetivo de la farmacodinamia es determinar la concentración del fármaco en el receptor efector, lo que contribuye directamente en la respuesta deseada junto con la sensibilidad del receptor a este.¹²

La anestesia total intravenosa (TIVA) es el método anestésico que suministra toda su terapia por vía intravenosa, desde la inducción como el mantenimiento. Los fármacos utilizados son: propofol por su efecto hipnótico y opioles por su efecto analgésico. Usualmente ambos medicamentos tienen una gran disponibilidad en quirófanos del país, es económico, se puede dar dosis exactas de acuerdo a peso, talla, edad y sexo gracias al TCI que calcula la administración de bolos para mantener una concentración plasmática deseada durante todo el procedimiento quirúrgico. La concentración plasmática de propofol debe ser de 1 a 10 mcg/ml aunque usualmente se desea entre 2 a 3 mcg/ml. Dosis de 9mcg/ml es capaz de suprimir el reflejo H en humanos, mientras que dosis menores como de 1.5 mcg/ml puede suprimir la onda F, lo que puede traducirse en nuestra práctica clínica en disminución de los reflejos espinales con un efecto cortical disminuido en potenciales evocados motores, pero sin relevancia para los PESS.

La anestesia se indica para la ablación del dolor y la conciencia durante la cirugía. Algunos procedimientos quirúrgicos generan inflamación y pueden contribuir a problemas de memoria sobre todo en poblaciones vulnerables, muchas de ellas reversibles. La evidencia apoya a que la inflamación periférica provoca respuesta neuroinflamatoria que puede interactuar con factores patológicos de la enfermedad de Alzheimer y producir una aceleración irreversible del daño.¹³

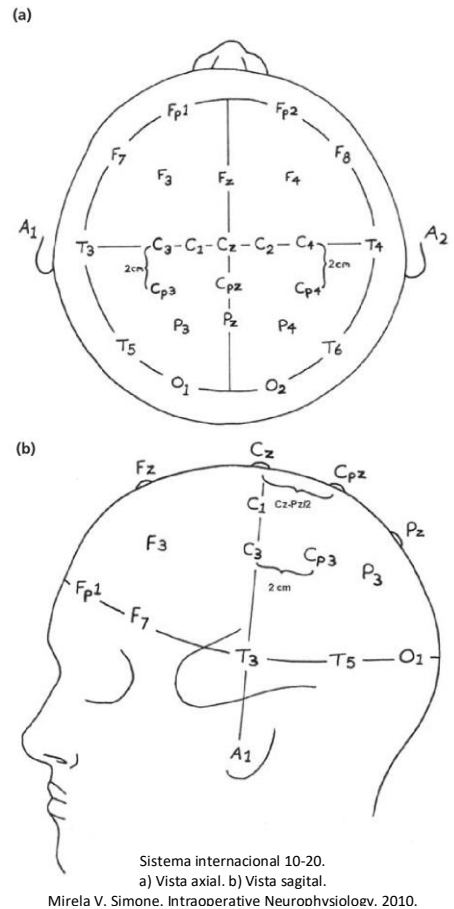
La anestesia puede influir en las respuestas de los potenciales evocados somatosensoriales de latencia corta, donde se han estudiado. Así como lo halogenados ocasionan menores amplitudes hasta la desaparición de los potenciales, el propofol no influye en ellos, permitiéndonos una adecuada ventana para el monitoreo transquirúrgico, y finalmente para poder obtenerlos tras la sedación para objetivo de este estudio.

El método de obtención de los PESS tanto en consultorio como transquirúrgicos se realizan colocando los electrodos de registro según el sistema internacional 10-20. Se colocan 2 electrodos de registro en Cp3 y en Cp4, que se localizan a dos centímetros por detrás de C3 y C4 respectivamente.¹⁰ Sin embargo, otras

referencias pueden tomar C3' y C4' que se localiza 1 cm posterior de los C3 y C4. ⁶ Se coloca la referencia en Fz y los estimuladores en distribución de los nervios medianos y tibiales. Se dan impulsos de 40 a 60 mA de intensidad, con un ancho de pulso de 100 a 200 ms, tanto previo, durante y al finalizar el procedimiento quirúrgico, comparando si hubo cambios en las latencias y amplitudes de los potenciales.¹⁰ En los PESS existen diferentes relevos nerviosos que originan los diferentes potenciales resultantes como ya se habían comentado.¹³

La obtención de los PESS dentro de un procedimiento quirúrgico pueden verse alterados con respecto a disminución de la amplitud o retraso en la latencia del potencial dependiendo los medicamentos que se le administren al paciente, hablando de su farmacodinamia y farmacocinética como ya lo vimos.

Consideramos que, si sí se logrará demostrar que la anestesia intravenosa con propofol no afecta la respuesta de los PESS de latencia larga, podrían tener un resultado veraz en cuestión de





pronóstico. Sin embargo, si estos resultados se ven alterados por el fármaco anestésico, entonces se podría considerar un error interpretarlos con el objetivo de pronóstico. Por tal motivo, esta tesis intentará demostrar la influencia del fármaco anestésico intravenoso en pacientes sanos tomando como control los PESS de latencia larga tomadas previas a la infusión y comparándolas tras la infusión. Para dicho estudio se considera realizarlo en la sala quirúrgica. Debemos tener en cuenta que en un paciente que va a ser intervenido requerirá de anestesia, misma que se ocupara para el estudio de PESS. Durante un procedimiento anestésico será necesario realizar la inducción y el mantenimiento de esta con diferentes fármacos.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- La gran mayoría de los **pacientes en terapia intensiva** con estado de alerta alterado se **encuentra sedados** por fines de ventilación, neuroprotección, entre otros.
- Debido a la **dificultad de establecer un pronóstico neurológico cognitivo** en pacientes de terapia intensiva, se ha recurrido a estudiar la utilidad procedimientos neurofisiológicos no invasivos como los potenciales evocados de latencia larga N70.
- Se considera como **buen recurso el estudio neurofisiológico del potencial evocado somatosensorial de latencia larga N70** dado que no se ve afectado por el estado de alerta, pero **no se conoce si la sedación con propofol cambie su morfología en sujetos neurológicamente sanos.**



JUSTIFICACIÓN

En las Unidades de Terapia Intensiva hay un número importante de pacientes en estado de coma por diferentes causas. La valoración clínica de estos pacientes es difícil, ya sus respuestas están limitadas a los exámenes del tallo cerebral y respuestas motoras simples, especialmente si las funciones del tallo están intactas. Con los hallazgos encontrados durante la exploración neurológica, es difícil dar un pronóstico temprano de recuperación del estado de conciencia. Las pruebas neuroquímicas y de imagen rutinarias, no proveen información directa del estado funcional del cerebro. La mayoría de los artículos publicados en la literatura, en relación a predicción de recuperación de la conciencia, se basan en pruebas Neurofisiológicas. Estas pruebas valoran la función cerebral, no son invasivas, son fáciles de hacer al pie de la cama del paciente y con un costo razonable. De las pruebas más utilizadas son el electroencefalograma (EEG) y los potenciales evocados somatosensoriales (PESS). El EEG da información de la función global cortical, reactividad a los estímulos externos y muestra actividad paroxística. Los PESS evalúan estructuras profundas del cerebro y tallo cerebral, no solo la corteza. La presencia o ausencia de PESS está íntimamente asociada a la posibilidad de que los pacientes en estado de coma recuperen o no la conciencia. Hay dos tipos de PESS de acuerdo a la ventana de estudio: PESS de latencia corta y PESS de latencia larga. Los PESS de latencia corta valoran el tallo cerebral, el tálamo y la corteza somatosensorial primaria. Los PESS de latencia larga, valoran la funcionalidad de la corteza somatosensorial primaria y asociativa. De las múltiples funciones de la corteza asociativa, destacan la atención selectiva, contenido mental y el estado de vigilancia. En sujetos normales, con integridad de estas funciones, es posible evocar el potencial N70. Este potencial, refleja la activación de la corteza asociativa a través de estímulos eléctricos en nervios medianos. La ausencia de la N70 en pacientes en estado de coma, se asocia a un mal pronóstico para la recuperación de la conciencia, mientras que su presencia, predice un pronóstico favorable para la recuperación de la conciencia de pacientes que están en coma. Una limitante del uso de la N70 en pacientes de la UTI, es la susceptibilidad a ciertos medicamentos como el Propofol. El Propofol es un medicamento utilizado con relativa frecuencia en pacientes agitados, o en pacientes que



requieren de ventilación mecánica. El objetivo es conocer los efectos del Propofol sobre la N70 en sujetos neurológicamente sanos. Este conocimiento nos ayudará a determinar si la N70 es de utilidad como factor pronóstico en pacientes en coma y que reciben Propofol intravenoso. En la actualidad, no hay estudios que describan los efectos del Propofol sobre los potenciales somatosensoriales de latencia larga (N70) y sería el primer estudio en su categoría que describa la situación que se plantea. De demostrar que no se ven afectados en sujetos neurológicamente sanos, podría proponerse no retirar la sedación con propofol en sujetos en coma en una unidad de cuidados intensivos para la realización de dicho estudio obteniendo un resultado específico a la condición del paciente.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de Propofol intravenoso provoca cambios de amplitud o latencia de los potenciales somatosensoriales de latencia larga como la N70 en sujetos neurológicamente sanos?

OBJETIVO

Describir si ocurre la desaparición de los potenciales evocados somatosensoriales de latencia larga como el N70 tras la administración de propofol intravenoso como coadyuvante de la sedación en pacientes neurológicamente sano que va ser intervenido quirúrgicamente en el Hospital Español.

Describir efectos sobre la morfología, latencia y amplitudes de los potenciales evocados somatosensoriales de latencia larga como el N70 tras la administración de propofol intravenoso.

Evaluar y comparar si existen diferencias en las dosis de concentración plasmática del propofol en la terapia anestésica intravenosa total (TIVA), produce cambios morfológicos de los potenciales evocados somatosensoriales de latencia larga como el N70.



HIPOTESIS

Hipótesis Alterna:

El uso de Propofol durante la sedación de un paciente quirúrgico, neurológicamente sano, provoca cambios en la amplitud o latencia de los potenciales somatosensoriales de latencia larga como la N70.

Hipótesis nula:

El uso de Propofol durante la sedación de un paciente quirúrgico neurológicamente sano no provoca cambios en la amplitud o latencia de los potenciales somatosensoriales de latencia larga como la N70.



METODOLOGIA Y DISEÑO

Diseño:

Estudio observacional, transversal, descriptivo, de medidas repetidas de potenciales evocados somatosensoriales de latencia larga N70 antes y después de la administración de Propofol a pacientes neurológicamente sanos que son tratados quirúrgicamente de patologías que no involucren al sistema nervioso central o periférico en el Hospital Español de la Ciudad de México en el periodo de abril a mayo 2017.

Para la obtención de los PESS de latencia larga se utilizará un equipo electromiógrafo Cadwell, software Sierra Wave versión 11.0.116. En la sala de quirófano, con el paciente en decúbito supino en la mesa quirúrgica, se colocarán los electrodos de superficie con copa de oro y gel ten-10 en las regiones de C3' y C4', con referencia en Fz según el sistema internacional 10/20, utilizando como tierra al electrodo cortical contralateral. Se colocarán filtro de alta de 1 Hz y de baja de 10 Hz, con una ganancia de 10mV, sweep de 20 ms, ancho de pulso de 100 ms y una tasa de repeticiones de 1.41 Hz. Se revisarán que las impedancias se encuentren menores a 5000 Ohm. Se estimulará en el nervio mediano a la altura de la muñeca de ambos brazos, entre 15 a 25 mA con una tasa de repeticiones de 1.41 Hz en un total de 100 a 200 estímulos por promediación. Se realizarán de 2 a 3 promediaciones para obtener un gran promedio donde se colocarán los cursores que señalen las latencias en milisegundos de las ondas negativas N20 y N70.

Se harán promediaciones previas a la sedación y posteriormente se repetirán tras la sedación con propofol. La sedación será otorgada por el servicio de anestesiología del Hospital Español calculando la dosis de acuerdo a la concentración plasmática deseada que va de 1 a 10 mcg/ml mediante una bomba de infusión controlada por objetivos (target controlled infusion, TCI). Se objetivizará la sedación mediante el índice bispectral (BIS) y la entropía espectral en sus dos componentes: entropía de estado (ES) y entropía de respuesta (ER).



Finalmente, tras terminar las promediaciones, se permitirá al equipo quirúrgico y de anestesiología continuar con la anestesia total intravenosa y el procedimiento quirúrgico que llevó al paciente a la sala quirúrgica.

Posteriormente al tener todos casos y sus respectivos controles con las mediciones de los grandes promedios de latencias de cada una de las muestras tomadas, se hará un análisis de medidas repetidas de la varianza (rANOVA) de la variable independiente cualitativa que es el factor de los sujetos, mientras que la variable dependiente cuantitativa de cada participante es la variable dependiente. Se valorará si hay desaparición del potencial N70 tras la administración intravenosa del propofol.

Las ventajas de rANOVA en los diseños de medidas repetidas es la capacidad para dividir la variabilidad debida a las diferencias individuales y es posible dividir la variabilidad de un sujeto a partir de los términos de tratamiento y de error. El plazo de los tratamientos-variabilidad puede dividirse aún más en la variabilidad entre sujetos (diferencias individuales) y error (excluyendo las diferencias individuales).

Población y muestra:

Pacientes pertenecientes al Hospital Español sanos neurológicamente que entran a procedimiento quirúrgico que no involucre el sistema nervioso central ni periférico y que vayan a recibir anestesia con propofol por ser candidatos a anestesia total intravenosa (TIVA) de acuerdo a su anestesiólogo. Se considera una muestra de 11 pacientes con quienes se realizará el estudio como control y caso del mismo.

El cálculo de la muestra se realizó en base a estudio a un estudio realizado en Japón, donde se le realizaron potenciales evocados visuales y electroretinograma a 11 pacientes sin antecedentes neurológicos, que iban a cirugías electivas no neurológicas. La muestra era de 11 pacientes y se dividieron en 2 grupos para los que se anestesiaron el grupo S (n=5) con sevoflurano y el grupo P (n=6) con propofol. En el grupo S, la amplitud de VEPs se redujo en gran medida con una $p < 0,05$.



Por otra parte, el propofol en todas las concentraciones ensayadas no afectó la amplitud de los VEP.10

Criterios de inclusión:

- Edad: 18 y 70 años.
- Cualquier género.
- Ingresados a procedimiento quirúrgico que no involucre el sistema nervioso central o periférico entre el mes de abril al mes de mayo 2017.
- Previa exploración neurológica completa sin alteraciones en los rubros: motor, sensitivo esteroceptivo y propioceptivo, cerebelo.
- Contar con laboratorios generales completos incluyendo biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y tiempos de coagulación.

Criterios de exclusión:

- Pacientes cuya exploración neurológica (en los rubros: motor, sensitivo esteroceptivo y propioceptivo, cerebelo) este alterada en cualquier dominio.
- Pacientes que no cuenten con laboratorios previos al procedimiento quirúrgico.
- Pacientes que hayan rechazado firmar personalmente el consentimiento informado previamente otorgado.



VARIABLES:

VARIABLES CUANTITATIVAS	DEFINITORIA	OPERACIONAL	UNIDADES DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
DEPENDIENTES	Potencial evocado N70	Amplitud	microvoltios = μV	Continua
		Latencia	Milisegundos = ms	Continua
INDEPENDIENTES	Sedación	Índice Bisespectral	Hercio = Hz	Continua
		Entropía Espectral: Entropía de respuesta / Entropía de estado	Hercio = Hz	Continua

VARIABLES CUALITATIVAS	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALAS	TIPO DE VARIABLE
Edad	Entre 18 a 70 años	1. 18 – 30 años 2. 31 – 50 años 3. 51 – 70 años	Intervalo
Genero	Masculino Femenino	Dicotomicca: 1. Hombre 2. Mujer	Nominal
Talla	Entre 110 a 190 cm	1. 110 – 130 cm 2. 131 – 150 cm 3. 151 – 170 cm 4. 171 – 190 cm	Intervalo / continuo
Peso	Entre 30 a 120 Kg	1. 30 – 50 Kg 2. 51 – 70 Kg 3. 71 – 90 Kg 4. 91 – 120 Kg	Intervalo / continuo



ANÁLISIS

El estudio se analizará con el paquete estadístico SPSS versión 17.0. Para describir los datos cuantitativos se usarán las siguientes medidas de tendencia central y dispersión: media y desviación estándar para las variables paramétricas y mediana y rango intercuartil para las variables no paramétricas; las variables cualitativas se expresarán en número y porcentaje. Para el contraste de hipótesis de variables cuantitativas paramétricas se usará “t” de Student, análisis de varianza y correlación de Pearson y para las no paramétricas se usará “U” de Mann Whitney, “H” de Kruskal Wallis y coeficiente de correlación de Spearman, según el caso. Se hará también un análisis de medidas repetidas de la varianza (rANOVA). Se considerará estadísticamente significativa una $p < 0.05$.



CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de estudio fue previamente estudiado y aceptado por el Comité de Ética del Hospital Español. La información obtenida través de la **revisión sistemática** será de carácter **estrictamente confidencial**, usada con fines sólo para el proyecto descrito.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se realiza consentimiento informado del protocolo de investigación “EFECTO DEL PROPOFOL EN POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES DE LATENCIA LARGA, N70” del servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Español. Donde se mencionan los posibles riesgos o complicación durante el estudio como son: molestia en el momento de realizar toques de muy baja intensidad (<10mA) en la zona de las muñecas, irritación en sitio de colocación de electrodos en cuero cabelludo. Además, se confirma haber dado una explicación clara y concisa del procedimiento y de todas las preguntas posibles relacionadas al procedimiento.

El consentimiento informado fue previamente autorizado por el servicio jurídico institucional y del Comité de Ética del Hospital Español.

Se adjunta consentimiento informado al final del protocolo.



RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

El estudio necesita de los siguientes recursos humanos para su realización:

- Neurofisiólogo titulado y/o residente de neurofisiología clínica.
- Anesiólogo titulado.
- Personal técnico de apoyo.

En cuanto a los materiales necesarios:

- Equipo de anestesia que incluya la bomba de infusión con programa TCI (target controlled infusion) para administración intravenosa de propofol.
- Profolol ampula.
- Equipo electromiografo Cadwell con software Sierra Wave versión 11.0.116.
- Cables de con copa de oro para estudio neurofisiológico.
- Gel Nuprep para limpiar zona de colocación de cables corticales.
- Gel Ten20 para cables corticales.

RECURSOS FINANCIEROS

- No generara costo extra al paciente.
- Los costos de medicamentos (propofol) y equipo de anestesia junto con la bomba de infusión con programa TCI (target controlled infusion) están incluidos en la sedación por anestesia del procedimiento quirúrgico.
- El servicio de neurofisiología cuenta con la infraestructura necesaria para realización del estudio.
- El estudio no genera algún tipo de conflicto de intereses.



RIESGOS Y BENEFICIOS

Beneficios:

El beneficio está en función de aclarar si el propofol interviene en cambios de la latencia o amplitud en los potenciales evocados somatosensoriales de latencia larga (N70) como coadyuvante para la sedación de un paciente neurológicamente sano.

Riesgos:

Irritación en sitio de colocación de electrodos en cuero cabelludo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Revisión de la literatura	Octubre 2016 a Marzo 2017
Recabar pacientes prequirúrgicos	Mayo a Julio 2017.
Revisión sistemática de expedientes y llenado de base de datos	Mayo a Julio 2017.
Análisis estadístico de datos obtenidos	Mayo a Julio 2017.
Escritura del manuscrito	Mayo a Julio 2017.



RESULTADOS

Se realizó el estudio neurofisiológico de potenciales evocados somatosensoriales de latencia larga N70 de 8 sujetos neurológicamente sanos que fueron intervenidos quirúrgicamente por diversas patologías otorrinolaringológicas en el Hospital Español del mes de mayo a julio del año 2017. Dentro de las patologías otorrinolaringológicas se encontraban la desviación septal, hipertrofia turbinal, fractura nasal y pólipos nasales. Los sujetos fueron elegidos al azar por el médico anestesiólogo y se confirmaron que contaran con todos los criterios de inclusión. Todos los sujetos firmaron consentimiento informado aceptando el procedimiento neurológico como pre y pos sedación con propofol, el cual fue agregado a cada uno de los expedientes clínicos. Las sedaciones de todas

las intervenciones fueron realizadas por el mismo anestesiólogo certificado, quien mantuvo el mismo (target controlled

Caso	Edad	Peso (Kg)	Talla (cm)	Genero	TCI (mg/dL)
1	37	68	168	Femenino	4
2	64	87	167	Masculino	4
3	33	87	171	Masculino	4
4	45	115	183	Masculino	4
5	39	72	171	Masculino	4
6	22	54	158	Femenino	4
7	30	72	168	Masculino	4
8	51	50	168	Masculino	4

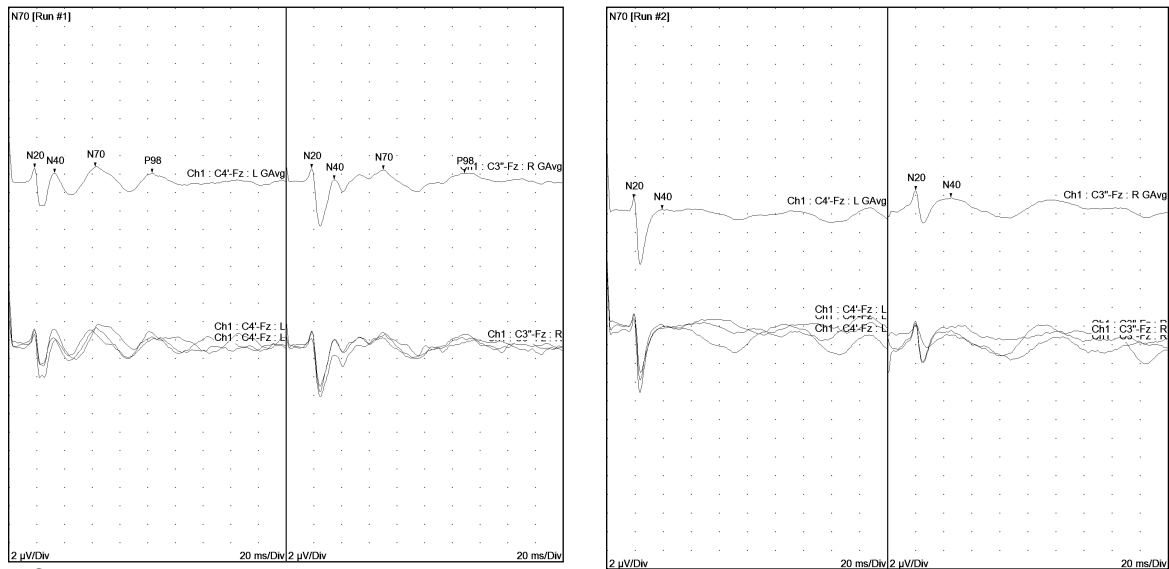
infusion) TCI a 4 mg/dL para todos los casos y el seguimiento de sedación fue llevado ya sea por entropía o índice bispectral, según se tuviera disponible en el equipo de anestesia.

De los 8 estudios pre sedación con propofol se obtuvieron las siguientes medias: 2.70 μ V para la amplitud de N70 derecha, 2.83 μ V para la amplitud de N70 izquierda, 65.78 ms de latencia pico de la N70 derecha y finalmente, 66.6 ms para la latencia pico de la N70 izquierda. Por otro lado, los 8 estudios pos-sedación con propofol obtuvieron medias tanto de amplitud como de latencia de cero. Es decir, hubo aplanamiento de la N70 tras la administración de propofol y la en parámetros de sedación bajo monitoreo de la entropía o el índice bispectral del cien por ciento de los casos, motivo por el que la latencia tampoco pudo ser calculada registrándose así como cero.



Estudio Pre-sedación						
Caso	Amplitud N70 Der (μ V)	Amplitud N70 Izq (μ V)	Latencia Pico N70 Der (ms)	Latencia Pico N70 Izq (ms)	Índice Biespectral (Hz)	Entropía Espectral ER/EE (Hz)
1	1.71	1.52	70.17	71.43	95	No
2	1.42	2.48	60.08	65.97	95	No
3	1.9	1.87	65.02	67.72	No	98/90
4	9.6	9.69	71.43	68.07	No	96/88
5	1.46	1.85	70.59	62.61	No	95/93
6	2.67	1.9	53.78	56.78	No	96/86
7	1.45	1.55	70.14	71.48	99	No
8	1.93	1.81	65.09	68.74	99	No

Estudio Pos-sedación						
Caso	Amplitud N70 Izq (μ V)	Amplitud N70 Der (μ V)	Latencia Pico N70 Izq (ms)	Latencia Pico N70 Der (ms)	Índice Biespectral (Hz)	Entropía Espectral ER/EE (Hz)
1	0	0	0	0	36	No
2	0	0	0	0	36	No
3	0	0	0	0	No	45/42
4	0	0	0	0	No	45/44
}+5	0	0	0	0	No	45/42
6	0	0	0	0	No	48/43
7	0	0	0	0	43	No
8	0	0	0	0	41	No

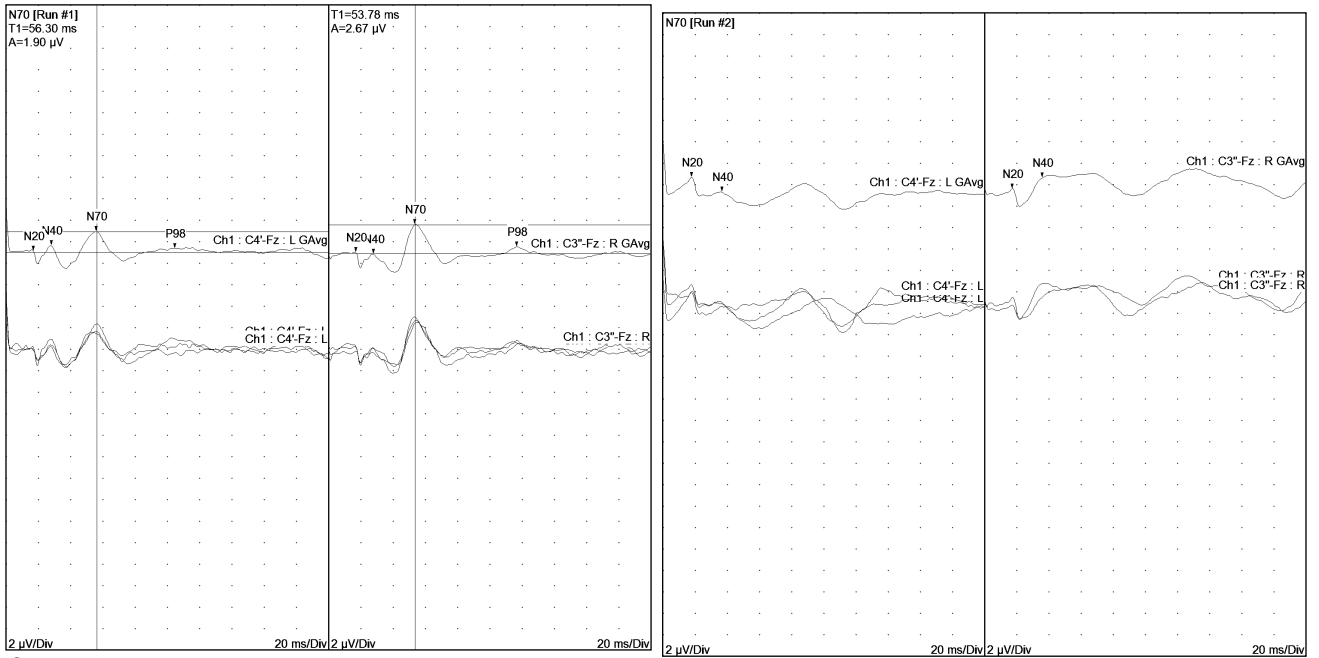
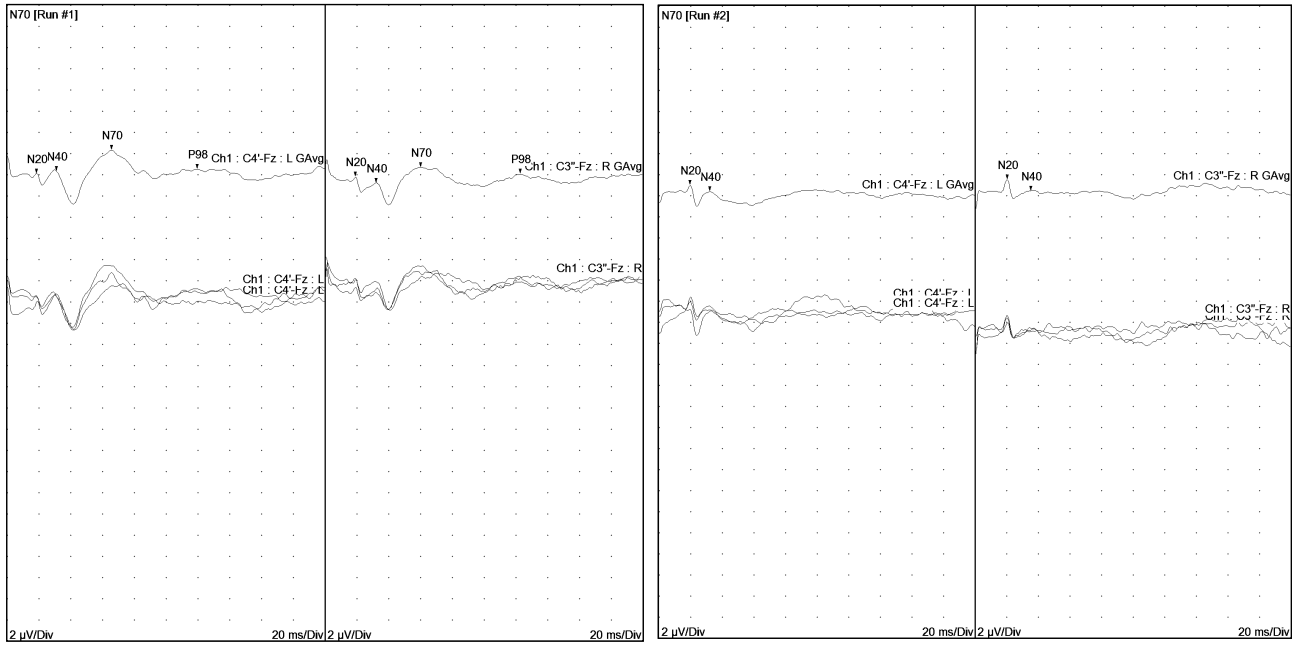


Caso 5.

Las gráficas del **caso 5** corresponden al de un sujeto masculino de 39 años de edad, neurológicamente sano, quien fue intervenido quirúrgicamente por fractura nasal. En la imagen de la izquierda (Run #1) se observa un estudio de potenciales evocados somatosensoriales de latencia larga sin sedación, mientras que la imagen de la derecha (Run #2) es bajo sedación con propofol. En ambas imágenes en la porción de abajo se observan trazos imbricados, cada uno de ellos son trazos que promedian estímulos aplicados en los nervios medianos (izquierda corresponde al nervio mediano derecho y derecha corresponde a nervio mediano izquierdo) y registrados en los electrodos colocados en C3' y C4' respectivamente. Por otro lado, en la región de arriba se encuentra el trazo promedio de las promediaciones ya descritas, en donde se marcan los diferentes valles y picos observados como la N20, N40 y finalmente la N70. Si observan con precaución podrán darse cuenta como en la imagen de la izquierda se marca el potencial N70 mientras que en el de la derecha se encuentra ausente.



Caso 2.



Caso 6.



Las gráficas del **caso 2 y 6** son similares a la descrita en el caso 5. Se observan en la imagen Run #2 la ausencia del potencial evocado somatosensorial N70 debido a la administración de propofol en el mismo sujeto en comparación con la imagen Run #1. En el **caso 6** se marcaron con líneas tanto las amplitudes como latencias en la imagen Run #1.

DISCUSIÓN

En los resultados de este estudio se encuentra una diferencia significativa en la amplitud y latencia del potencial evocado somatosensorial N70 tras la administración intravenosa de propofol en sujetos neurológicamente sanos. Lo que sugiere que el propofol interfiere con las sinapsis corticocorticales, dado que suprime su potencial evocado somatosensorial, a diferencia que no lo hace para las sinapsis tálamo-corticales ya que el potencial N20 no cambia ni su amplitud como latencia. Esto seguro es consecuencia del mecanismo de acción de propofol, es decir, al agonismo de los receptores GABA A y a la reducción de la actividad glutamatérgica a través del bloqueo de los receptores NMDA. Lo que hace suponer que dichas vías son más susceptibles a modificaciones por algunos fármacos, es más, hasta por algunas condiciones médicas, o principalmente a la dominancia de estos receptores en dichos sitios.



CONCLUSIONES

Este trabajo ha demostrado de forma unánime lo comentado en nuestra hipótesis alterna, es decir, que el uso de propofol durante la sedación de un paciente quirúrgico, neurológicamente sano, provoca cambios en la amplitud o latencia de los potenciales somatosensoriales de latencia larga como la N70. Dado que el objetivo fue conocer los efectos del propofol sobre la N70 en sujetos neurológicamente sanos, se ha encontrado diferencia significativa tanto en la amplitud como en la latencia.

Así mismo, los resultados de este trabajo muestran la importancia de conocer cómo afectan algunos fármacos, como es el propofol, en la presentación de la N70; sobre todo teniendo en cuenta que en las unidades de cuidados intensivos se utiliza este parámetro factor pronóstico de recuperación de conciencia en pacientes en coma. En forma de conclusión se recomienda la suspensión del propofol para realizar dicho estudio con carácter pronóstico, aunque para su caracterización del método de suspensión no se puede determinar mas con este estudio. Por otro lado, hay que tener en cuenta que este tipo de pacientes cuentan con múltiples factores que pudieran repercutir tanto en la farmacodinamia y farmacocinética de los medicamentos administrados como diferentes estados hemodinámicos que intervienen en esta clase de pacientes.



BIBLIOGRAFÍA

1. Plum F, Posner JB, et al. Diagnosis of stupor and Coma. 4th ed. Oxford University Press. 2007. Chapter 1 Pathophysiology of Signs and Symptoms of Coma. 3-37
2. Afifi A, Ronald A. Bergaman. Neuroanatomía Funcional. 2 ed. McGraw-Hill Interamericana. 2006. Capítulo 31 Vías sensoriales y motoras mayores. 389-397.
3. Møller A. Intraoperative Neurophysiological Monitoring. 3 ed. Springer. 2010. Chapter 6 Monitoring Somatosensory Evoked Potentials. 93-122
4. Kimura J. Advance Praise for Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle, Principles and Practice. 4th ed. Oxford University Press. 2013. Part IV Somatosensory and motor evoked potentials and monitoring procedures. 477-494.
5. Jasper R. Daube, Francois Mauguiere. Intraoperative Monitoring of Neural Function. 1 ed. Elsevier. 2008. Chapter 3 and 5 Anatomy and Anesthetic effect on evoked potentials 44-76, 94-116.
6. Adams D, Burke D, Chiappa K, et al. Evoked Potentials in Clinical Medicine. 3 ed. Lippincott Williams & Wilkins. 1997. Chapter 15 Endogenous Event-Related Potentials. 529-563.
7. Song Y, Prakash R, Reddy J. Prognostic value of somatosensory-evoked potentials in neurology: A critical review in hypoxic encephalopathy. Neurol India. 2016 May-Jun;64(3):396-404.
8. Madl C, Kramer L, Domanovits H, Woolard RH, Gervais H, Gendo A, Eisenhuber E, Grimm G, Sterz F. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. Crit Care Med. 2000 Mar;28(3):721-6



9. Gendo A, Kramer L, Häfner M, Funk GC, Zauner C, Sterz F, Holzer M, Bauer E, Madl C. Time-dependency of sensory evoked potentials in comatose cardiac arrest survivors. *Intensive Care Med.* 2001 Aug;27(8):1305-11.
10. Zandbergen EG1, Koelman JH, de Haan RJ, Hijdra A. SSEPs and prognosis in postanoxic coma: only short or also long latency responses. *Neurology.* 2006 Aug 22;67(4):583-6
11. Frank R, Procedural sedation in adults outside the operating room. *Uptodate.* Dec 13, 2016. Feb 2017.
12. Aguilera L. Conceptos básicos de farmacocinética farmacodinámica en TIVA Internet. Grupo de Anestesia Total Intravenosa; 2008. 2008 Jun 1 citado 2009 Nov 3; Disponible en: <http://www.tivabcn.org/ponencias.html>.
13. Mirela V. Simone. *Intraoperative Neurophysiology.* 1 ed. Demos MEDICAL Publishing 2010. Chapter 1 Neurophysiologic studies in the operating room. 1-15.