



“Comparación de la profundidad anestésica entre 4 productos farmacéuticos que contienen Propofol durante la anestesia endovenosa en pacientes sometidos a braquiterapia como tratamiento de cáncer cervicouterino y de endometrio”

Presenta:

Dr. ALEXIS HOMERO VELÁZQUEZ AYALA

Tesis para obtener el título de especialidad en:

ANESTESIOLOGÍA

Tutor de Tesis:

Dra. Carla Yunuén Barbosa García

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A mis profesores que me dieron conocimiento para afrontar cada situación con sabiduría y humanismo.

A mi familia por estar presentes en todo momento y su apoyo incondicional.

Dedicatoria


A los pacientes quienes fueron la base de mi profesión, enseñanza y base de mi desarrollo en la especialidad.

Índice General

1. Portada general
2. Agradecimientos
3. Dedicatoria
4. Lista de cotejo
6. Hoja frontal
 - a. Título de la investigación
 - b. Institución, servicio y número de unidad donde se realiza el protocolo
 - c. Tipo de investigación
 - d. Tipo de financiamiento
 - e. Investigadores
8. Declaración de autoría
 - a. Nombre y firma de autorización del jefe de servicio
 - b. Fechas
9. Título
10. Resumen estructurado
20. Palabras clave
21. Desarrollo del proyecto
 - a. Planteamiento del problema
 - b. Justificación
 - c. Hipótesis
 - d. Metodología

23. Selección de los sujetos de estudio
 - a. Criterios de inclusión
 - b. Criterios de exclusión
 - c. Criterios de eliminación

- 24. Variables de estudio
- 25. Procedimiento y desarrollo del estudio
- 26. Calculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico
- 30. Análisis estadístico e interpretación de resultados
- 42. Conclusiones
- 43. Aspectos éticos
- 47. Anexos
 - a. Cronograma de actividades
- 48. Referencias bibliográficas
- 50. Carta de consentimiento informado

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO Dr.Eduardo Liceaga			 HOSPITAL GENERAL de MÉXICO Dr Eduardo Liceaga
Servicio de Anestesiología			
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN			Pág.
Título: "Comparación de la profundidad anestésica entre 4 productos farmacéuticos que contienen propofol durante anestesia endovenosa en pacientes sometidos a braquiterapia como tratamiento de Cáncer cervicouterino y de endometrio"			6 de 51
Código del Proyecto: BAGC800526MDFRRR02	Emisión Septiembre 2015	Versión: 18 Septiembre 2015	Vigencia Julio 2018

“Comparación de la profundidad anestésica entre 4 productos farmacéuticos que contienen propofol durante la anestesia endovenosa en pacientes sometidos a braquiterapia como tratamiento de cáncer cervicouterino y de endometrio”

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Servicio de Anestesiología en la Unidad 111 Oncología/ Radioterapia

Investigación clínica

Realización de protocolo con recursos propios del hospital y apoyo por Industria Farmacéutica

1. Investigadores que participan

Investigador Principal

Dra. Carla Yunuén Barbosa García
 Cargo Médico especialista
 RFC: BAGC 8005263S1
 Teléfono: 27892000 EXT 4150, 4160
 Correo Electrónico: drabarbosa@live.com.mx

Dr. Alexis Homero Velázquez Ayala
 Cargo Médico Residente
 RFC: VEAA890425-JQ8
 Teléfono: 27892000 EXT 4150, 4160
 Correo electrónico: dnamed@live.com.mx

Investigador Asociado
 Dr. Juan Carlos López Alvarenga
 Cargo Director de Investigación
 RFC: LOAJ631011
 Teléfono: 27892000 EXT 1164
 Correo Electrónico: jclalvar@yahoo.com

Investigador Asociado
 Dr. Guillermo Melendez Mier
 Cargo Jefe de seguimiento de proyectos
 RFC MEMG510611-BQ4
 Teléfono: 2789200 Ext 1164
 Correo Electrónico: melendez651@gmail.com

Investigador Asociado
Dr. Juan José Vargas Hernández
Coordinador de Anestesiología
Cargo Médico especialista en Anestesiología
Unidad de Oncología
RFC: VAHJ5710056N6
Teléfono: 27892000 ext #4150 y #4160
Correo Electrónico: drjuanjorgevargas@hotmail.com

Investigador Asociado
Dra. María Yisel Bautista Hernández
Cargo: Médico especialista en Radioterapia
Jefe de la Unidad de Radioterapia
RFC: BAHY730425SR5
Teléfono: 27892000 ext 1495
Correo Electrónico: yiselbautista@prodigy.net.mx

Investigador Asociado
Dr. Arturo Navarro Ferrer
Cargo Médico especialista en Anestesiología
Unidad de Oncología/Radioterapia
RFC: NAFA760609LS2
Teléfono: 27892000 ext #4150 y #4160
Correo Electrónico: arturonf76@yahoo.com.mx

Investigador Asociado
Dra. Gloria Fábregas Popoca
Cargo Médico especialista en Anestesiología
Unidad de Oncología/radioterapia
RFC: FAPG6704204H6
Teléfono: 27892000 ext #4150 y #4160
Correo Electrónico: drafabregasgloria@gmail.com

Investigador Asociado
Dra. Aída Alejandra López Azcarraga
Cargo: Médico especialista en Radioterapia
Unidad de Oncología/Radioterapia
RFC LOAA850716AU9
Teléfono: 27892000 ext 1495
Correo Electrónico: ale3010@yahoo.com

Investigador Asociado
Dr. Joaquín Sánchez Vergara
Cargo: Médico especialisata en Anestesiología
Unidad de Oncología/Radioterapia
RFC: SAVJ740108-UJ6
Teléfono: 27892000 ext 4150 - 4160
Correo electrónico: josave74@gmail.com

2. DATOS DEL PATROCINADOR:

RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO

Kamberg

Av México No. 700, Planta baja L13, L14

Col San Jerónimo Lidice

Del Magdalena Contreras, México DF CP 104000

Declaración de autoría:

Yo Carla Yunuén Barbosa García como investigador principal y autor de idea principal, que dicho proyecto se llevará acabo en colaboración y desarrollo de la idea con la Industria Farmacéutica.

Nombre y Firma de autorización del Jefe de Servicio de Anestesiología

Dr. Erasmo Francisco Javier Yañez Cortés

Nombre y Firma de VoBo del Coordinador de Investigación del Servicio de Anestesiología

Dr. Orlando Carrillo Torres

Fecha de Presentación: Marzo 2016

Probable inicio de Proyecto: Mayo 2016

Probable Terminación: Junio 2018

TITULO

“Comparación de la profundidad anestésica entre 4 productos farmacéuticos que contienen propofol durante la anestesia endovenosa en pacientes sometidos a braquiterapia como tratamiento de cáncer cervicouterino y de endometrio”

RESUMEN ESTRUCTURADO

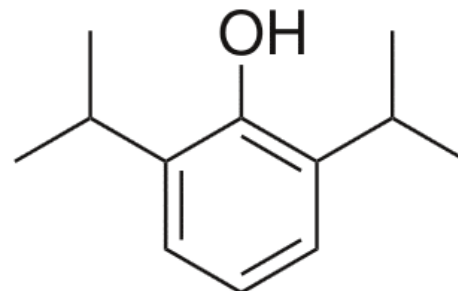
INTRODUCCIÓN:

Nombre Genérico: Propofol

Formula Química: C₁₂H₁₈O

Nombre IUPAC: 2,6-diisopropilfenol

Peso molecular: 178.271 g/mol



Formula estructural

El propofol (2,6 diisopropilfenol, 178,27 g.mol⁻¹, CAS: 2078-54-8), es un anestésico venoso que posee propiedades hipnóticas. Es ampliamente usado en la práctica clínica para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en razón de su rápido inicio de acción, de su corta duración y porque presenta pocos efectos adversos cuando se administra en dosis terapéuticas. Su acción rápida se debe al fácil paso por la barrera hematoencefálica y a la casi inmediata acción en el sistema nervioso central, a causa, principalmente, de su alta lipofilia. Es un fármaco muy poco soluble en agua y por lo tanto, generalmente viene en la forma de emulsión lipídica. Las formulaciones comerciales de las emulsiones de propofol son isotónicas y generalmente se componen de 10 ó 20 mg.mL⁻¹ del principio activo, 100 mg.mL⁻¹ de aceite de soya, 22,5 mg.mL⁻¹ de glicerol, 12 mg.mL⁻¹ de lecitina de yema de huevo, 0,005% de edetato disódico (EDTA), y agua e hidróxido de sodio para el ajuste del pH (pH 7.0 – 8.5).^{1,2}

Las características físico-químicas de las emulsiones, como la composición lipídica, el tipo de agente emulsificante, las dimensiones y el nivel de organización de las partículas, como el potencial de superficie y el pH, están directamente relacionadas con el desempeño de la formulación e incluso con el comportamiento farmacocinético y dinámico del activo incorporado.²

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

El propofol es químicamente 2-6-di-isopropilfenol y su acción terapéutica es anestésico general de acción corta que se administra por vía intravenosa. Terminada la acción anestésica, los pacientes se recuperan rápidamente, con baja incidencia de vómito. El propofol es una sustancia liposoluble, pero su mecanismo de acción es poco conocido, igual que en el caso de otros anestésicos. Por ser una sustancia altamente liposoluble, pasa la barrera hematoencefálica y va hacia el sistema nervioso central. Los pacientes que reciben propofol durante la anestesia, generalmente tienen una recuperación rápida y con baja incidencia de náusea, vómitos y cefaleas después de la intervención quirúrgica.^{3,4}

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

El Propofol se absorbe rápidamente, la acción sobre la pérdida de la conciencia se inicia aproximadamente a los 30 segundos. La disminución de la concentración después de ser administrada ya sea en bolo o por infusión, se ha descrito como un modelo de tres compartimentos.^{3,4}

En la primera fase la distribución es rápida, entre 2-4 minutos. Su vida media de acción es de 30 a 60 minutos, considerada como segunda fase y la tercera fase o fase final de eliminación lenta, de los tejidos poco perfundidos. El propofol se metaboliza principalmente en el hígado y los metabolitos inactivos se eliminan por la orina. Las concentraciones de propofol en el torrente sanguíneo son proporcionales a la velocidad de administración del propofol. Generalmente se observa disminución en la presión arterial y algunos cambios en la frecuencia cardiaca. Otra observación durante la administración de propofol es que reduce el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneal y el metabolismo cerebral.^{4,5}

Parámetros farmacocinéticas:

Unión proteica 95 a 99%

Metabolismo Hepático

Vida media 30 a 60 min

Excreción Renal

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

El Propofol es un anestésico general inyectable de acción corta, con un comienzo de acción rápida de aproximadamente 30 segundos y una recuperación anestésica rápida. Su uso está indicado en Anestesia general (inducción y mantenimiento). Sedación: en procedimientos quirúrgicos de corta estancia y pacientes en unidades de cuidados intensivos; así como técnicas diagnósticas.⁵

CONTRAINDICACIONES

El PROPOFOL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Propofol o a cualquiera de sus excipientes. PROPOFOL contiene aceite de soya; si un paciente es alérgico a los cacahuates o la soya, debe informar a su médico al respecto. En este caso, no se debe usar el medicamento. Niños menores de 1 mes de edad. ⁴ - Precauciones generales PROPOFOL debe ser administrado por anestesistas o médicos especializados en cuidados intensivos. La administración de PROPOFOL no se recomienda en niños menores de un mes de edad. Si se presentan dificultades durante la administración del medicamento, se recomienda terapia de oxígeno (suministro de oxígeno) y tomar otras medidas adecuadas para mantener los signos vitales. Es muy importante que antes de administrar el producto, el paciente informe a su médico sobre cualquier problema de salud, en particular: - Si ha tenido alguna vez convulsiones o ataques. - Si ha tenido niveles muy altos de grasas en la sangre o alteraciones hepáticas. - Si está deshidratado, es decir, falta de agua en el cuerpo. - Si presenta problemas de salud: insuficiencia renal, hepática, cardíaca o respiratoria. - Si está debilitado o con malestar recientemente. Los pacientes con problemas cardíacos o respiratorios graves, así como las personas de edad avanzada deben permanecer bajo la supervisión especial del personal médico. No se debe consumir alcohol por lo menos 8 horas antes de la dosificación y 8 horas después de la administración.

Al comienzo de la administración en un paciente, la disminución de presión arterial y la dificultad transitoria respiración (apnea) puede ser significativa, lo que evitará que el médico administre los fluidos por vía intravenosa causando menos velocidad de administración.

El fármaco puede causar bradicardia, a veces grave, o incluso paro cardíaco, en este caso se debe utilizar otro medicamento por vía intravenosa para contrarrestar estos síntomas. Después utilizar PROPOFOL durante la operación, puede presentarse desinhibición sexual (sensación de excitación sexual). - No administrar - Si es alérgico (hipersensible) a propofol o a alguno de los componentes del medicamento. - Si usted es alérgico a los cacahuates o a la soya, ya que PROPOFOL contiene aceite de soya.⁵ Si está embarazada - Si el paciente no es mayor de 16 años en la unidad de cuidados intensivos.

EFFECTO DE LAS SUSTANCIAS HIPNÓTICAS EN EL SNC

En las primeras épocas de la práctica anestésica, la profundidad de la hipnosis se evaluaba por parámetros clínicos, entre los cuales el movimiento era uno de los más importantes. La introducción de los relajantes neuromusculares aumentó la dificultad de la valoración de la profundidad anestésica. Otros datos que pueden indicarnos el estado de hipnosis del paciente son los derivados de la monitorización habitual. El creciente interés por disminuir la incidencia de despertar intraoperatorio ha propiciado la aparición de nuevos aparatos que, a través del análisis de la actividad eléctrica cerebral (espontánea o evocada), pueden aproximarnos aún más a la adecuada valoración del estado de hipnosis de nuestros pacientes.⁵

Los parámetros clínicos utilizados tradicionalmente para apreciar el efecto de los hipnóticos sobre el cerebro carecen de correlación con la profundidad anestésica según la observación directa de los anesthesiólogos experimentados. El monitor BIS, permite valorar de forma objetiva los efectos de los anestésicos sobre la actividad cerebral y dosificarlos de forma apropiada según los cambios en la estimulación quirúrgica y las condiciones del paciente durante la cirugía.^{6,7} El BIS puede ser utilizado durante todo el acto anestésico para proporcionar el efecto hipnótico deseado, evitando tanto la infra como la sobredosificación de anestésicos, que conlleva efectos deletéreos para el paciente (aumento de morbilidad y, quizás, también de mortalidad).

En la actualidad, la **NORMA Oficial Mexicana NOM-006-SSA3-2011, Para la práctica de la anestesiología**, recomienda la monitorización de la profundidad anestésica en todos los pacientes a través del índice bispectral.¹¹

La preocupación por conseguir un nivel adecuado de profundidad anestésica es una constante entre los anesthesiólogos, ya que administrar una dosis insuficiente o excesiva de anestésicos conlleva efectos deletéreos para los pacientes. La infradosificación de anestésicos puede desencadenar un episodio de despertar intraoperatorio (DIO) y, además, acompañarse de estimulación del sistema nervioso simpático (taquicardia, hipertensión, aumento de las hormonas de estrés, aumento del consumo de oxígeno, etc.). Por otro lado, la administración de una dosis excesiva de anestésicos puede provocar náuseas y vómitos, retrasar el despertar y la recuperación del paciente y aumentar los costos del procedimiento. Asimismo, se han publicado estudios que indican, también, un aumento de la mortalidad a medio plazo asociado a anestesia profunda.^{7,9}

Para determinar la dosis adecuada de anestésicos que deben administrarse se han utilizado tradicionalmente signos vitales como la tensión arterial, frecuencia cardiaca, tamaño y reactividad pupilar, piloerección, sudoración o sialorrea. Sin embargo, estos signos están mediados por múltiples factores, por lo que no siempre se correlacionan de forma adecuada con la profundidad anestésica. Entre estos factores podemos destacar el estado cardiovascular del paciente, el uso de fármacos que afectan a las respuestas autonómicas del paciente (anticolinérgicos, betabloqueantes, antihipertensivos, etc.) y las interacciones entre múltiples anestésicos.^{9,10}

Otro método que nos puede guiar en la administración de anestésicos es la medición teleespiratoria (end-tidal) del anestésico inhalatorio o, en caso de hipnóticos intravenosos, los sistemas computarizados de concentración plasmática "diana". Aunque estos sistemas mejoran la precisión de las técnicas anestésicas, no siempre consideran factores como la edad, las respuestas individuales por variaciones farmacogenéticas, las interacciones farmacológicas, el impacto de enfermedades coexistentes o los cambios en la estimulación quirúrgica. Es decir, estos métodos obvian el hecho de que la misma concentración de anestésico (tanto inhalatorio como intravenoso) puede producir distintos efectos en pacientes diferentes, e incluso en el mismo paciente, si consideramos momentos con diversos grados de estimulación quirúrgica.^{11,12}

El BIS (índice bispectral) es el primer monitor de profundidad anestésica validado clínicamente que permite la valoración objetiva del efecto de los anestésicos sobre la actividad cerebral y el efecto de la estimulación quirúrgica sobre el nivel de profundidad anestésica. Obtenido tras el filtrado y computo de datos electroencefalográficos, el índice BIS es un dígito sin dimensiones, con valores comprendidos entre 0 y 100. Los pacientes conscientes no premedicados tienen un BIS mayor o igual a 93.^{13,14}

Conforme se administran dosis crecientes de sedantes o hipnóticos, el valor del índice BIS disminuye, de forma que la posibilidad de recuerdo disminuye por debajo de 75. Cifras entre 40 y 60 se consideran adecuadas para la anestesia quirúrgica y pueden evitar episodios de despertar. En 1994 la FDA norteamericana aprobó la indicación del BIS para disminuir la incidencia de DIO. Sin embargo, cada vez hay más estudios que relacionan su utilización con otros efectos beneficiosos.^{15,16}

MONITORIZACIÓN BIS DURANTE LA ANESTESIA GENERAL

El monitor BIS permite evaluar la profundidad de la hipnosis y dosificar los fármacos de forma precisa según la intensidad de los estímulos durante todas las fases del acto anestésico:

A. Inducción:

La inducción de la anestesia general tiene la finalidad de producir inconsciencia de forma rápida, facilitar el manejo de la vía aérea en el paciente inconsciente minimizando la estimulación cardiovascular y establecer las condiciones adecuadas para la cirugía. La administración de un bolo de anestésico provoca un rápido descenso del valor BIS. Hay que enfatizar que, con el fin de evitar fluctuaciones excesivas del índice, este se calcula con los datos recogidos en los últimos 15-30 segundos, por lo que si hay cambios bruscos, como sucede en la inducción, el descenso del BIS tiene un retraso de unos 15 segundos con respecto a la observación clínica (de forma similar a la pulsioximetría donde el valor, en un paciente con apnea, tarda en recuperarse varios segundos después de que se ha restaurado la oxigenación).

La relación entre el BIS y el nivel de respuesta clínica ha sido casi idéntica para distintos hipnóticos ensayados o cuando se combinaron diferentes fármacos. Una vez conseguida la inconsciencia, se procede a controlar la vía aérea (habitualmente mediante la inserción de un tubo endotraqueal o una mascarilla laríngea). La intubación oro traqueal (IOT) provoca un aumento transitorio del BIS que a menudo no se correlaciona con cambios en los parámetros hemodinámicos. Un valor BIS tras la inducción, alrededor de 50, ha demostrado proporcionar una estabilidad adecuada para estas maniobras, aunque no asegura que no puedan producirse al menos de despertar.

La administración de analgésicos de tipo opioide puede disminuir la estimulación que produce la IOT. En caso de dificultades para la intubación o inserción de mascarilla laríngea, el BIS puede ayudarnos a mantener un plano hipnótico adecuado durante los intentos de intubación prolongados, en los que se puede producir una disminución del efecto hipnótico.

B. Mantenimiento

Normalmente ésta es la fase más prolongada del acto anestésico, en la que el BIS puede guiarnos para dosificar de forma adecuada los anestésicos. La anestesia controlada por BIS permite al anestesiólogo interpretar la respuesta del SNC a los agentes anestésicos de forma independiente al sistema cardiovascular, facilitando el diagnóstico y la toma de decisiones que permitan restaurar la homeostasis.^{14,16}

EL ÍNDICE BIESPECTRAL (BIS)

Es una interpretación estadística basada en un algoritmo matemático complejo sobre datos extraídos del EEG de individuos sanos sometidos a anestesia general, que calcula un valor que resulta de procesar una señal de electroencefalografía frontal. Dicho valor adimensional proporciona una medida del nivel de consciencia del paciente. Este dispositivo convierte un canal único del EEG frontal en un dígito (índice biespectral) con valores entre 0 y 100. Los valores del índice biespectral entre 40 y 60 se consideran como un nivel de anestesia adecuado, con baja probabilidad de recuerdo.

Este algoritmo considera múltiples variables en el dominio temporal (periodos de supresión (SR) o tasa de supresión (TS)) y en el dominio de la frecuencia (potencia espectral, análisis biespectral).

ANALISIS DE DOMINO TEMPORAL

Tasa de Supresión (TS): Calcula la relación entre los períodos con presencia de señal en el EEG y los períodos en que aparece trazado isoelectrico en el último minuto (potencia no supera los $\pm 5 \mu\text{v}$). En casos de anestesia muy profunda se correlaciona con el BIS (BIS 0-30).

El valor de la TS es 0 en individuos despiertos, sedados o con una anestesia quirúrgica adecuada. La aparición de tasa de supresión en estos casos puede constituir una señal de isquemia cortical. En los casos de muerte encefálica el BIS es de 0 y la TS es de 100.

ANALISIS DE DOMINIO DE FRECUENCIA

• Análisis espectral: consiste en analizar pequeños fragmentos del EEG y descomponerlos en trenes de ondas con frecuencia y amplitud determinados. Incluye:

- *Potencia espectral*: es el cuadrado de la amplitud de cada una de las frecuencias que componen el fragmento del EEG. Para este cálculo se utiliza la Transformación rápida de Fourier, que convierte el trazado del EEG en un histograma de amplitudes en función de la frecuencia y permite una interpretación más eficiente de los datos. Este tipo de análisis tiene el inconveniente de no caracterizar de forma adecuada las situaciones en que se llega a un trazado isoelectrico (patrón tasa de supresión).

- *Potencia delta relativa*: describe el porcentaje de potencia del EEG en el rango de las frecuencias delta (0,5- 4 Hz) en relación con la potencia espectral de todas las frecuencias.

- Límite espectral 95% (LE95%): es el valor de la frecuencia por debajo de la cual está contenido el 95% del total de la potencia del espectro.

• Análisis bi espectral: analiza el grado de coherencia entre las fases de las ondas, incrementando la información sobre los cambios que aparecen en el EEG.^{14,16,17}

BRAQUITERAPIA EN LA UNIDAD DE RADIOTERAPIA

La braquiterapia (*brachy* del griego a corta distancia) consiste en colocar fuentes radiactivas selladas muy cerca o en contacto con el tejido blanco o el tejido a tratar. Debido a que la dosis absorbida cae rápidamente al incrementar la distancia de la fuente, se pueden otorgar dosis altas de forma segura en una región muy localizada y en un corto tiempo.

De acuerdo con la clasificación de la braquiterapia, la que se utiliza de forma rutinaria en la unidad es: De acuerdo con la forma de colocación, intracavitaria, temporal, de carga manual y de baja tasa de dosis.

La colocación intracavitaria consiste en colocar los aplicadores (que posteriormente serán cargados con la fuente radiactiva) en una cavidad corporal, usada de forma genera para el tratamiento de neoplasias ginecológicas localizadas, todos los aplicadores son temporales, es decir se dejan en el paciente por el tiempo necesario para otorgar la dosis prescrita, durante la aplicación temporal, el paciente se mantiene en un área blindada dentro de la unidad para mantener la seguridad de la exposición del ambiente a la radiación que se encuentra cerca de donde está el implante.

En cuanto a las tasas de dosis, se considera baja tasa porque se otorgan de 40-200 cGy/h, lo que requiere tiempos de tratamiento de 24 a 144 horas, tiempo en el cual el paciente debe permanecer dentro de la sala de tratamiento blindada.

Las fuentes radiactivas que se colocan a la paciente se encuentran encapsuladas lo que previenen que haya fuga de material radiactivo hacia la paciente, el material o el personal a cargo, así mismo permite que el tejido absorba radiación no penetrante.

Los aplicadores consisten en la colocación de sonda intrauterina, y dos ovoides o colpostatos vaginales que se acomodan en los fondos de saco, en pacientes con anatomía estrecha se puede preferir únicamente la colocación de la sonda intrauterina, en pacientes postoperadas de histerectomía los aplicadores son únicamente el par de colpostatos vaginales y finalmente en pacientes postoperadas con anatomía estrecha se coloca un cilindro vaginal Figura 1.

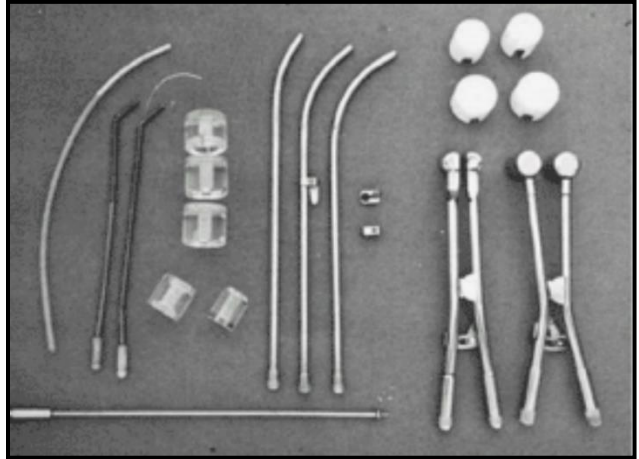


Figura 1. Sistema aplicador de Fletcher-Suit Se observa de izquierda a derecha, fuentes ficticias, fuentes de colpostatos, cilindros vaginales, 3 sondas intrauterinas curvas, minicolpostatos Delclos y colpostatos vaginales con tapas pequeñas y medianas. Abajo a la izquierda un implantador de semillas cervical. .

Las indicaciones clínicas para otorgar braquiterapia ginecológica son:

- a) Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer Cervicouterino locoregionalmente avanzado que ya han recibido una primera fase de radioterapia externa, como complemento a esta.
- b) Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer Cervicouterino operadas que hayan presentado factores de riesgo para recurrencia locoregional en reporte de patología como complemento a la radioterapia externa.
- c) Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer Cervicouterino sometidas a cirugías no oncológicas como complemento a la radioterapia externa.
- d) Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio en etapas tempranas como única modalidad posterior a la realización de cirugía ó en etapas locoregionalmente avanzadas posterior a cirugía como complemento a la radioterapia externa.¹⁸

PALABRAS CLAVE

Propofol, BIS, Braquiterapia, Cáncer cervicouterino, Cáncer endometrial, anestesia oncológica, anestesia corta estancia, anestesia endovenosa, BIS en anestesia oncológica.

DESARROLLO DEL PROYECTO

Planteamiento del problema

Existen varias formulaciones de propofol para uso clínico a disposición del anestesiólogo (al menos 4 en nuestro mercado). A pesar de las rígidas normas del ente regulador nacional de la materia, los clínicos observan diferencias subjetivas en los efectos farmacodinámicos producidos entre las distintas marcas de los medicamentos existentes además refieren que el efecto farmacodinámico deseado solamente se alcanza con dosis distintas entre las presentaciones comerciales disponibles.

Justificación

Dada la experiencia de los anestesiólogos usuarios del propofol quienes afirman *que* existe diferencia del efecto clínico de este medicamento en relación a su presentación comercial, sería de vital importancia cuantificar tales diferencias y según el caso poder ajustar las dosis de cada una de las presentaciones para obtener el efecto deseado, minimizando los riesgos y aumentando el beneficio para los pacientes.

Hipótesis

Los efectos farmacodinámicos de tres marcas comercializadas de propofol genérico no son diferentes del Diprivan®, por lo tanto el promedio aritmético así como intervalos de confianza de los productos genéricos se distribuirán dentro del intervalo de confianza de 95% del Diprivan® en relación al tiempo inicio del efecto y profundidad del efecto anestésico. No mostrarán diferencias en cuanto al tiempo de alcanzar el índice bispectral (BIS) de 60, el tiempo de recuperación del BIS 80, el valor mínimo del BIS así como el área bajo la curva del BIS de 40.

Metodología

Se analizarán 4 grupos de 20 sujetos cada uno, de manera ciega y aleatoria se administrará el propofol de patente o sus genéricos durante el procedimiento anestésico y se evaluarán parámetros de BIS de acuerdo a tiempos y dosis descritas más adelante. Al completar la muestra calculada se realizara un análisis estadístico descriptivo y se formularan los resultados.

Justificación

Dada la experiencia de los anestesiólogos usuarios del Propofol quienes afirman constantemente que existe diferencia del efecto clínico de este medicamento en relación a su presentación comercial, sería de vital importancia cuantificar tales diferencias y según el caso poder ajustar las dosis de cada una de las presentaciones para obtener el efecto deseado, minimizando los riesgos y aumentando el beneficio para los pacientes.

Hipótesis

Los efectos farmacodinámicos de tres marcas comercializadas de propofol genérico no son diferentes del Diprivan®, por lo tanto el promedio así como intervalos de confianza de 80% de los genéricos se distribuirán dentro del intervalo de confianza de 80% del Diprivan® en relación al tiempo inicio del efecto y profundidad del efecto anestésico. No mostrarán diferencias en cuanto al tiempo de alcanzar el BIS 60, el tiempo de recuperación del BIS 80, el valor mínimo del BIS así como el área bajo la curva del BIS de 40.

Objetivos:

- Determinar si existen diferencias farmacodinámicas con el uso del propofol de patente y 3 de sus genéricos, en términos de tiempo inicio del efecto, en relación al tiempo inicio del efecto, profundidad del efecto anestésico y dosis necesaria para obtener efecto hipnótico deseado.
- Describir efectos adversos entre las diferentes marcas.
- Analizar, de forma sistemática y comparativa, el efecto farmacodinámico (hipnosis) y clínica del fármaco de referencia del propofol (Diprivan® – AstraZeneca), y 3 formulaciones genéricas.

METODOLOGIA

Diseño del estudio: Ensayo clínico controlado ciego aleatorizado.

SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con edad entre 30 y 60 años.
- Mujeres
- Programados para braquiterapia en el HGM
- Que tengan índice de masa corporal clasificando a los pacientes en peso normal o sobrepeso
- Con clasificación de ASA de II o III
- Pruebas de laboratorio realizadas máximo 30 días antes del procedimiento dentro de límites normales y que sean realizadas en el laboratorio central del HGM
 - Biometría hemática completa [BH];
 - QS de 5 elementos.
 - TP, TPT, INR

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Antecedentes de hipersensibilidad a propofol o a los componentes de la formulación.
- Infección sistémica activa.
- Antecedente de enfermedad renal, hepática, cardíaca, pulmonar, gastrointestinal, endocrina, neuromuscular, neurológica, hematológica, o genitourinaria, que contraindique la administración de propofol o el procedimiento quirúrgico o alguna condición que muestre espasmo bronquial.
- Cualquier condición médica que a juicio del investigador sea razón para excluir al paciente del estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Presencia de signos y síntomas de hipotensión arterial grave que lleve a la presencia de síncope o shock.
- Perdida de dos o más evaluaciones clínicas, durante la fase de medición de la eficacia y seguridad del propofol.
- Reacción adversa a medicamentos, grave o por otro tipo de riesgo que ponga en un nivel crítico la seguridad del paciente y que comprometa la salud o la vida del mismo. Se incluye en la evaluación de la seguridad del medicamento.
- Cualquier situación que obligue a cambio de técnica anestésica.

VARIABLES DE ESTUDIO:

Variables demográficas

Edad (años)

Sexo

Peso (Kg)

Estatura (metros)

Índice de masa corporal (Kg/ m²)

Diagnóstico definitivo

Procedimiento quirúrgico

Variables de estudio, para establecer eficacia:

- BIS
- Presión arterial (mm Hg)
- Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)
- Latencia del efecto inductor (minutos)
- Necesidad de dosis subsecuentes de propofol, para alcanza el efecto inductor

Variables de estudio para identificar seguridad

- Tipo de reacciones adversa
- Signos vitales: Presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria
- Pruebas de laboratorio: biometría hemática, Química sanguínea, TP, TPT, INR

PROCEDIMIENTO Y DESARROLLO DEL ESTUDIO

Los pacientes que están programados para braquiterapia en la unidad de Radioterapia (U-111) y cumplan los demás criterios para participar en este ensayo, se realizara el acto anestésico descrito a continuación, Ingreso a preoperatorio donde se canalizará una vía intravenosa con Punzocat® de 22 o 20G, solución fisiológica al 0.9% 500ml, y se tomarán signos vitales basales así como se tomarán medidas preventivas antitrombóticas como la colocación de medias TED y administración de Clexane® 40 mg SC.

Una vez realizado lo anterior, se pasa el paciente a la sala quirúrgica iniciando con brindar oxígeno a 3lts por minuto a través de mascarilla facial (FiO2 60%), monitoreo que consiste en medir FC (frecuencia cardiaca), PNI (presión arterial no invasiva), Oximetría de pulso (SatO2%), ECG (electrocardiografía) y profundidad anestésica (BIS). Posteriormente se iniciará la administración de medicamentos adyuvantes como ranitidina 50mg y ketorolaco 30mg IV, continuando con la administración de anestésicos intravenosos: Fentanilo a dosis de 2 mcg/kg de peso (lo anterior mientras el médico tratante prepara al paciente para su intervención: posición litotomía, lavado del área genital, colocación de sonda urinaria Foley y campos quirúrgicos estériles.), una vez que se nos indique que está todo listo para iniciar el procedimiento, se administra inductor anestésico, propofol intravenoso a dosis de 2mg/kg de peso.

Mantenimiento: O2 3lts por minuto con mascarilla facial, ventilación manual, frecuencia respiratoria 16 por minuto y dosis subsecuentes de propofol si así lo requiriera la paciente (basándonos en BIS y duración del procedimiento terapéutico), así como dosis subsecuentes de opioide (fentanilo) en caso de dolor.

Se obtendrá del monitor de signos vitales el registro de los parámetros FC, HTA no invasiva, Capnografía, BIS, ETC, medidos y almacenados para su análisis. El medico anesthesiologo responsable consignara en un log diseñado para tal fin los hitos anestésicos relevantes, al igual que dosis utilizada, tiempo de inicio y finalización y demás información que considere relevante, además de llenar el formato anestésico convencional.

Posteriormente se espera a la emersión del paciente, trasladándolo al área de recuperación, donde se volverá a monitorizar y proporcionará O2 3lt por min a través de puntas nasales, al mismo tiempo que se le cuestionará por algún evento adverso, recuerdo, dolor o cualquier otro síntoma ocurrido en relación al procedimiento anestésico.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADISTICO PROPUESTO

Se incluirá a 20 pacientes voluntarios por cada grupo de tratamiento, siendo un total de 80 voluntarios, del sexo femenino (ver racional a continuación).

Se realizará estadística descriptiva con promedios, desviación estándar e intervalos de confianza al 95% empleando valores de una distribución de t de Student y de acuerdo a los grados de libertad.

Se calculará un corredor del BIS obtenido con el verum con intervalos de confianza del 95% y luego los promedios de los otros medicamentos genéricos.

Para evaluar solo a 10 pacientes en cada uno de los grupos y considerando una distribución que podría tener desviación hacia la izquierda, se consideró una simulación con método de Montecarlo y empleando una distribución de probabilidad beta para lo que se consideró valores para el parámetro **alfa** entre 2 y 7 de acuerdo a los tiempos medidos cada dos minutos. El parámetro beta se consideró con valor de 2 (**beta=2**). Como se trata de un procedimiento controlado, se calculó los límites de la distribución beta con un promedio esperado más y menos 10 unidades de BIS.

En la figura 2 se muestra el corredor del comparador obtenido por la simulación. La caída de BIS deberá ser rápida y con pendientes negativas importantes. Esta figura muestra algunos puntos de corte clínicamente relevantes: El valor de BIS de 60 define eficacia en dominio del tiempo del propofol para alcanzar la inducción del sueño.

El BIS de 80 es para el periodo de recuperación, mientras que no es deseable que un paciente se encuentre por debajo de BIS de 40. Los tiempos en alcanzar estos puntos serán evaluados:

Tiempo de alcanzar BIS 60.

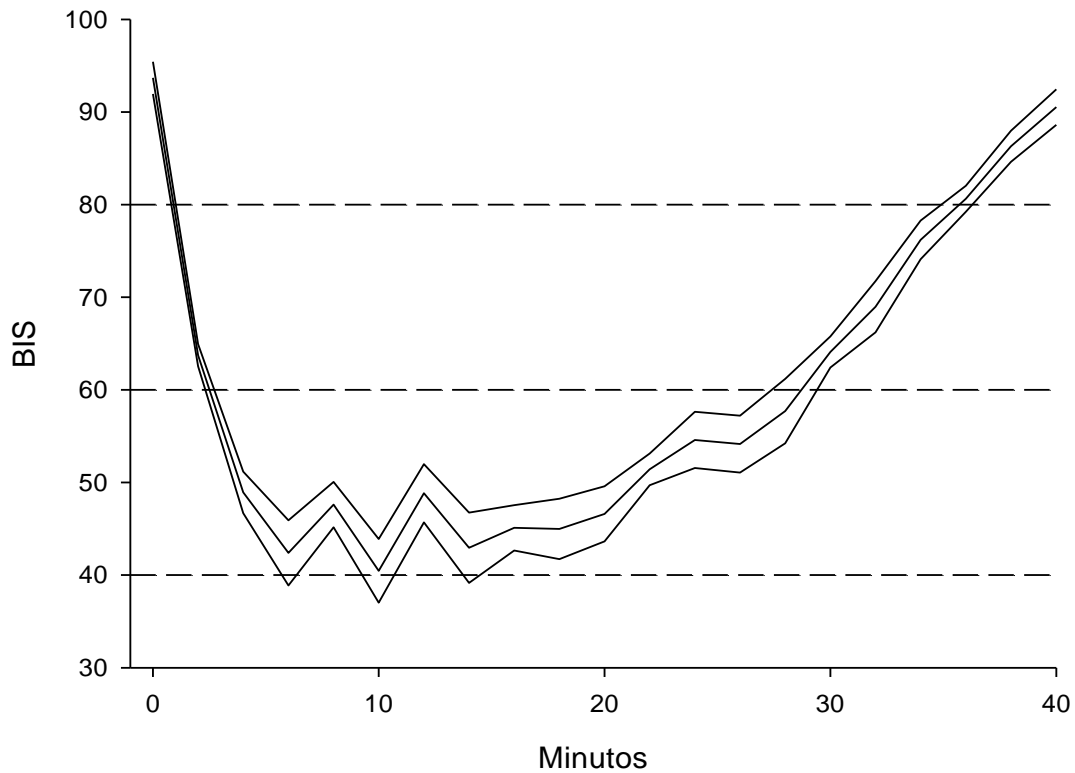
Tiempo de alcanzar BIS de 80.

Área bajo la curva que se encuentra por debajo de BIS 40.

Tiempo para alcanzar el BIS mínimo, así como el valor del BIS mínimo.

El contraste se hará con los promedios utilizando una prueba de contrastes como t de Student, en caso de que hubiera diferencias en las variables de edad o IMC se empleará un contraste de ANCOVA o ANOVA considerándolas como covariables y manteniendo a los tratamientos como factores fijos.

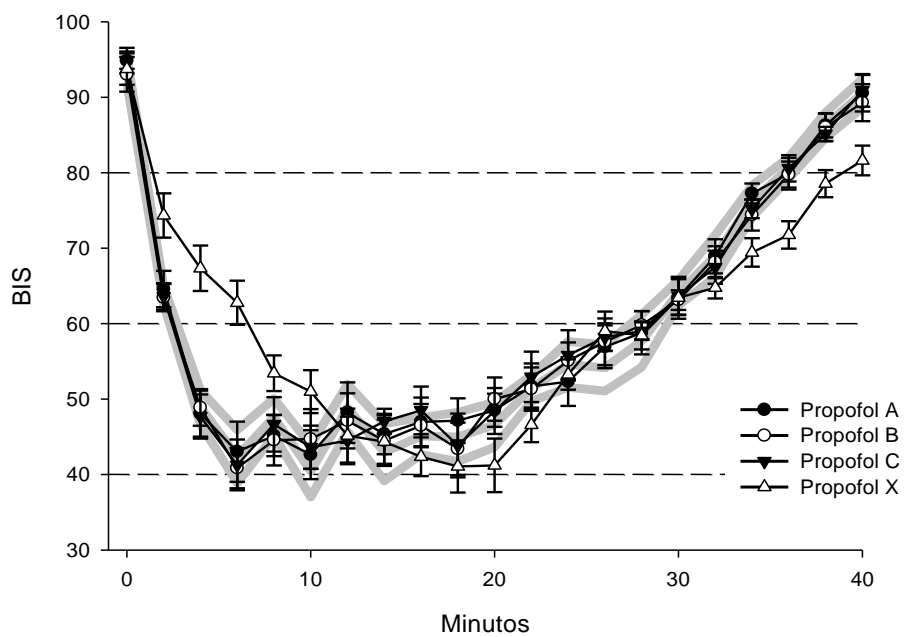
Figura 2. Muestra el corredor del Diprivan® de acuerdo a simulaciones con 10 pacientes y con intervalo de confianza del 95%. Las líneas de guiones medios muestran puntos clínicamente importantes para las definiciones de la eficacia del BIS. El primero es el tiempo en llegar a una calificación de BIS de 60, luego el tiempo del valor mínimo del BIS. El tiempo en el que se alcance BIS de 80 estará definiendo la recuperación. Finalmente, se considerará el área negativa bajo la curva que el paciente estuvo por debajo de BIS de 40.



Al sobreponer los promedios e intervalos de confianza de cada Propofol genéricos con el corredor del comparador podremos obtener algunos propofol que por la aleatoriedad tendrán puntos que salen del corredor, pero el promedio, así como el intervalo se sobrepondrán al corredor.

Si alguno de los propofoles genéricos mostrara diferencias importantes se podrá observar en la función sobrepuesta (figura 3).

Figura 3.

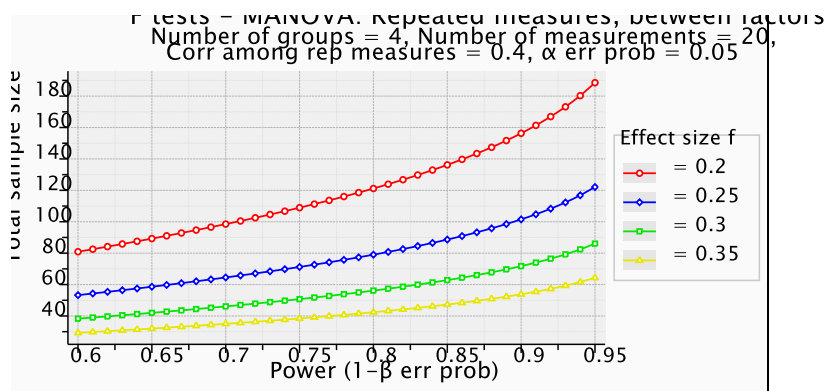


De acuerdo a las simulaciones y lo esperado para un análisis de ANCOVA o ANOVA para muestras repetidas y considerando que el promedio marginal para ser considerado como significativamente fuera del corredor corresponde a un tamaño de efecto $f=0.25$, con número de mediciones de 20 y con cuatro tratamientos. Utilizando el algoritmo de O'Brien-Shieh implementado en el G-Power versión 3.1.9.2. (2014) se calculó 20 sujetos por cada uno de los grupos de estudio. Si el tamaño de efecto es mayor de 0.30, se obtendrá una potencia estadística cercana a 95%. (cuadro 1 y figura 4).

Cuadro 1. Muestra los parámetros utilizados para el cálculo del tamaño de muestra.

Método:	Pillai V, O'Brien-Shieh Algorithm	
Análisis:	A priori: Cálculo de tamaño de muestra	
Datos:	Tamaño de efecto f	= 0.25
	Probabilidad de error α	= 0.05
	Potencia ($1-\beta$)	= 0.8
	Número de tratamientos	= 4
	Número de mediciones	= 20
	Correlación entre mediciones repetidas	= 0.4
Resultado:	Parametro λ de no centralidad	= 11.628
	Valor F crítico	= 2.725
	gl del numerador	= 3
	gl del denominador	= 76
	Muestra total	= 80
	Potencia real	= 0.806

Figura 4. Gráfica que muestra el tamaño de la muestra total en función de la potencia estadística y la obtención de diferentes tamaños de efecto (f).



ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

El presente protocolo de investigación corresponde a un Ensayo clínico controlado de tipo prospectivo, en el cual se incluyó una muestra de 80 pacientes femeninos con diagnóstico de cáncer cervicouterino y endometrial, a quienes como parte de su tratamiento oncológico se administró braquiterapia.

Dicho procedimiento se realizó bajo anestesia general endovenosa que consta de analgesia basal con Fentanilo y un agente inductor Propofol de patente y 3 agentes genéricos que contienen propofol, para los cuales se realizó un análisis comparativo de estos cuatro agentes asignados por grupos de pacientes.

Para el análisis estadístico y obtención de resultados se decidió aplicar la prueba ANOVA en vez de ANCOVA ya que no se encontraron diferencias entre las covariables demográficas (Edad, Peso, Talla e IMC), esta prueba basada en un método matemático efectuó el análisis de varianza entre los 4 grupos de estudio para los valores del BIS (índice biespectral) de los cuatro grupos.

La asignación por grupos fue de manera ciega y aleatoria. Nuestros criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con edad entre 30 y 60 años.
- Mujeres
- Programados para braquiterapia en el HGM
- Que tengan índice de masa corporal clasificando a los pacientes en peso normal o sobrepeso
- Con clasificación de ASA de II o III
- Pruebas de laboratorio realizadas máximo 30 días antes del procedimiento dentro de límites normales y que sean realizadas en el laboratorio central del HGM
 - Biometría hemática completa [BH];
 - QS de 5 elementos.
 - TP, TPT, INR

Dentro de nuestros parámetros que consideramos en la dosificación y administración farmacológica, se obtuvo el promedio para los cuatro grupos de nuestras principales variables:

- Edad
- Peso
- Talla
- IMC

El total de la muestra fue de 80 pacientes de los cuales 66 pacientes con diagnóstico de Cáncer Cervicouterino y 14 pacientes para Cáncer Endometrial.

Analgesia basal con Fentanilo

Para cada grupo de la muestra se les proporciono analgesia basal con Fentanilo con dosis inicial de 2 mcg por kilo de peso.

A continuación, se muestran los resultados del análisis estadístico por grupo de fármaco utilizado durante el procedimiento.

Análisis sobre el empleo de Propofol

Posterior a la analgesia del procedimiento administramos el fármaco en estudio (Propofol), para ello se hicieron cuatro grupos de 20 pacientes cada uno, asignados al azar, administrando una marca diferente de Propofol en cada uno de estos, al que corresponde Grupo 1 (Recofol ®) Grupo 2 (Fresofol ®), Grupo 3 el Gold Estándar Diprivan® como agente de referencia y Grupo 4 (PLOFED-20®). A continuación, se describen los resultados obtenidos por grupo.

Promedio de dosis inicial por grupos:

Grupo 1:

Dosis media de 126.75 mg con una desviación estándar (SD) de 28.6207. Para el cual se empleó una dosis mínima de 90mg y dosis máxima de 200mg.

Grupo 2:

Dosis media de 111.6 mg con una desviación estándar (SD) de 11.10. Para el cual se empleó una dosis mínima de 90mg y dosis máxima de 130mg.

Grupo 3:

Dosis media de 118.95 mg con una desviación estándar (SD) de 15.25. Para el cual se empleó una dosis mínima de 95mg y dosis máxima de 150mg.

Grupo 4:

Dosis media de 104.5 mg con una desviación estándar (SD) de 14.132. Para el cual se empleó una dosis mínima de 104.5mg y dosis máxima de 140 mg.

De los cuatro grupos hubo la necesidad de administrar dosis adicionales, cuyas frecuencias fueron las siguientes:

Grupo 1: Una frecuencia de 10 correspondiente al 50% de los casos.

Grupo 2: Una frecuencia de 12 correspondiente al 60% de los casos.

Grupo 3: Una frecuencia de 6 correspondiente al 30% de los casos.

Grupo 4: Una frecuencia de 7 correspondiente al 35% de los casos.

En seguida se observan 3 tablas que corresponden a la primera, segunda y tercera dosis adicional de propofol por grupos.

Tabla 1 Frecuencia de casos que ameritaron una primera dosis adicional de propofol

. tabulate Da1P grupo

Da1P	grupo				Total
	1	2	3	4	
0	10	8	14	13	45
30	4	4	2	2	12
35	0	1	0	1	2
40	4	7	2	4	17
45	1	0	1	0	2
50	0	0	1	0	1
60	1	0	0	0	1
Total	20	20	20	20	80

Tabla 2 Frecuencia de casos que ameritaron una segunda dosis adicional de propofol

Da2P	grupo				Total
	1	2	3	4	
0	18	16	19	20	73
30	1	2	1	0	4
40	1	2	0	0	3
Total	20	20	20	20	80

Tabla 3 Frecuencia de Casos que ameritaron una tercera dosis adicional.

Da3P	grupo				Total
	1	2	3	4	
0	19	20	20	20	79
40	1	0	0	0	1
Total	20	20	20	20	80

Durante el análisis se demostró para el grupo 4 solo ameritaron una primera dosis adicional (34%) para lograr objetivos clínicos terapéuticos normados y verificados a través del BIS. El resto de los grupos necesitaron una segunda dosis adicional y únicamente al grupo uno la administración de una tercera dosis adicional para lograr objetivos clínicos.

Promedios de las dosis totales de Propofol por grupo:

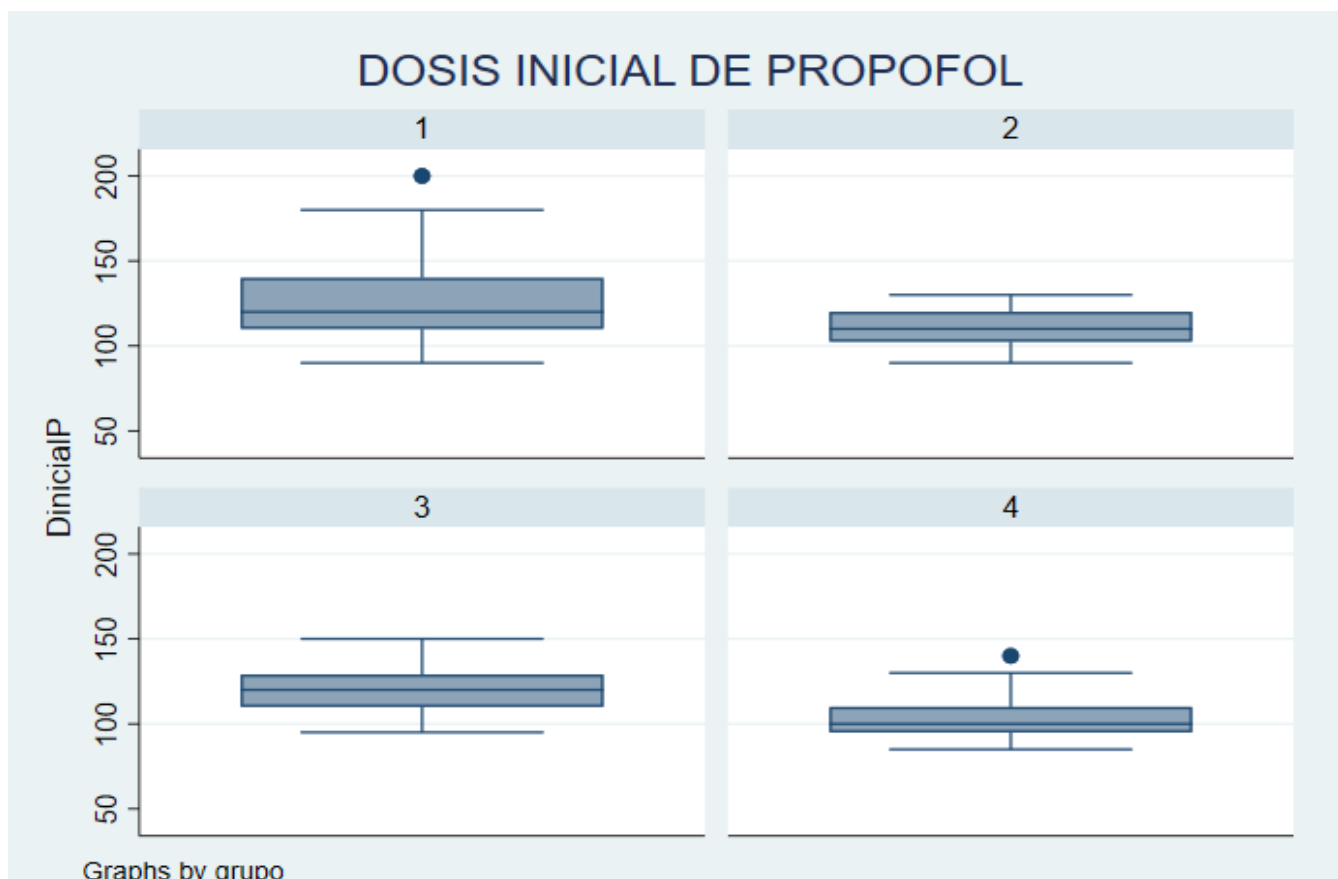
Grupo 1: Se calculo una dosis media total de 151.5 mg, para cuya desviación estándar fue de 40.20016, con un valor mínimo de 110 y máximo de 240 dosis total.

Grupo 2: Se calculo una dosis media total de 140.35 mg, para cuya desviación estándar fue de 29.4659, con un valor mínimo de 95 y máximo de 200 dosis total.

Grupo 3: Se calculo una dosis media total de 132.2 mg, para cuya desviación estándar fue de 26.69831, con un valor mínimo de 95 y máximo de 200 dosis total.

Grupo 4: Se calculo una dosis media total de 117.25 mg, para cuya desviación estándar fue de 26.03009, con un valor mínimo de 85 y máximo de 170 dosis total.

Logrando analizar el empleo de una menor dosis total (170mg) del agente Propofol del grupo 4 versus el resto de los grupos. El agente Propofol que amerito una mayor dosis total (240mg) corresponde al grupo uno, véase (Gráfica 1).



Gráfica 1 Dosis Inicial de Propofol

También se realizó la comparación de los promedios del valor BIS por grupos:

Grupo 1: 66 con un intervalo de confianza (63.5-68.4)

Grupo 2: 70 con un intervalo de confianza (68.14-72.70)

Grupo 3: 67 con un intervalo de confianza (65.05-70.54)

Grupo 4: 62 con un intervalo de confianza (60.01-65.12)

Se puede afirmar que los valores son muy homogéneos, siendo un intervalo que implica a los cuatro grupos dentro de objetivos clínicos (hipnosis), sin embargo, dentro de dichos intervalos existen diferencias que pueden tener superioridad intergrupala, de ahí el calcular los promedios de las diferencias entre grupos para valores de BIS, de las cuales se encontraron un valor de $n=121$.

Promedio de las diferencias entre los grupos para valores BIS

Grupo 1-2: Promedio -4.9, con intervalo de confianza (-4.9 a -3.8)

Grupo 1-3: Promedio -1.7, con intervalo de confianza (-2.49 a -1.05)

Grupo 1-4: Promedio 3.4, con intervalo de confianza (2.8 a 4)

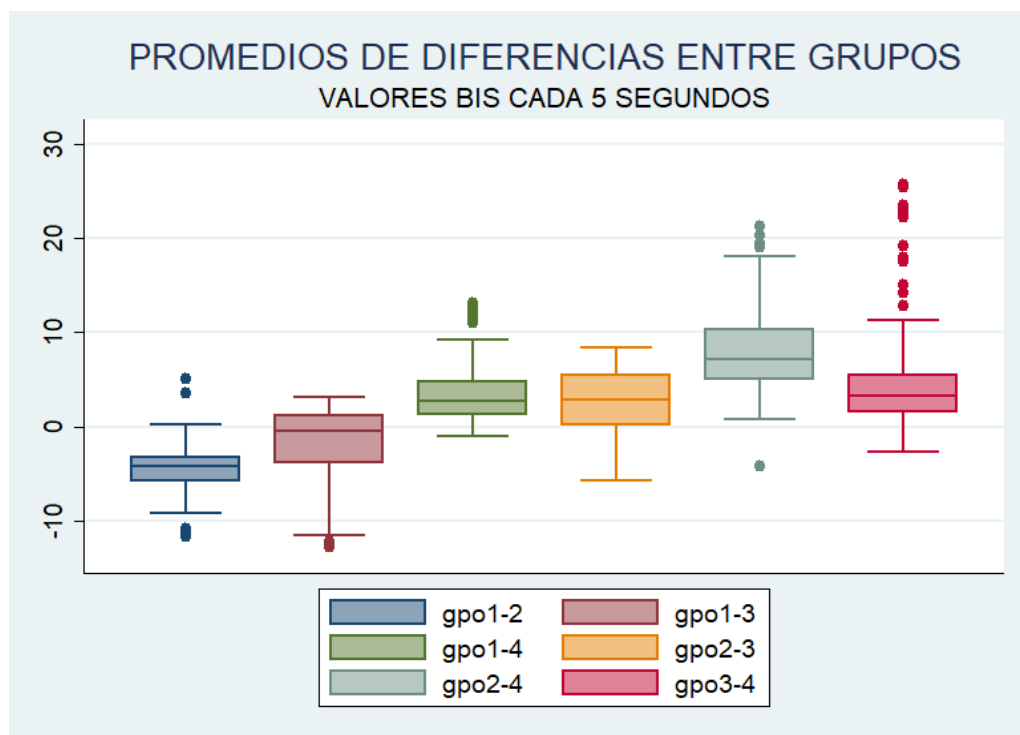
Grupo 2-3: Promedio 2.6, con intervalo de confianza (2 a 3.2)

Grupo 2-4: Promedio 7.8, con intervalo de confianza (6.9 a 8.7)

Grupo 3-4: Promedio 5.2, con intervalo de confianza (4.1 a 6.3)

Lo anteriormente descrito se traduce en que los cuatro grupos de Propofol muestran un intervalo de confianza IC del 95%, siendo para los grupos (2-4) y (3-4) un IC >95%, lo cual nos indica que este grupo de pacientes alcanzaron niveles de profundidad anestésica esperados en mayor proporción que el resto de los participantes.

Ver el siguiente diagrama de caja (Gráfica 2) se observa una importante diferencia para los grupos (2-4) y (3-4), confirmando la superioridad para el agente Propofol para el grupo 4 (PLOFED-20).



Gráfica 2 Promedios de Diferencias entre Grupos

Sujetos con valor de Tasa de Supresión (RS) positivo.

Durante la monitorización y toma de registro del valor RS, se identifico presente para el grupo uno Recofol®(1) y cuatro PLOFED-20® (2) total 3 casos positivos. Estos registros no alcanzaron valores que están documentados en asociación para isquemia cortical. Este valor no fue significativo dentro de nuestro análisis.

Evaluación tiempo-objetivo clínico de los diferentes agentes de Propofol

Considerando las propiedades farmacológicas del Propofol como agente inductor de acción rápida, cuyo rango de inicio de acción oscila en 30 a 60 segundos, logrando una perdida completa del estado de conciencia a los 60 a 90 segundos, seguido de una fase de distribución rápida de 2-4 minutos, periodo en el que se distribuye en los órganos con una elevada tasa de perfusión (cerebro, corazón, riñones, etc) alcanzando así los objetivos clínicos deseados (hipnosis) posterior a una dosis de carga o inducción.

Es por lo que se decidió evaluar dicho efecto farmacológico de manera cronometrada para cada uno de los grupos, tiempo correspondiente a la inducción.

Relación tiempo-número de eventos con BIS <= 60

El primer registro con objetivo BIS menor a 60 corresponde al grupo 4 con 4 casos en un tiempo de un minuto con veinticinco segundos. Posteriormente agregándose nuevos casos para el grupo 1 y 4 con un total de 9 casos con BIS menor a 60 con un retraso de tiempo de 10 segundos, la manifestación para los cuatro grupos con un BIS menor a 60 fue a los dos minutos con veinte segundos con un total de 25 casos, de los cuales 13 pertenecían al grupo 4. La relación tiempo-caso de BIS <60 fue máxima en los 4 grupos para el minuto 3, con un total de 41 casos, siendo el máximo de casos para el grupo 4 (PLOFED-20) seguido del 1, 3 y 2.

La diferencia máxima de tiempo-eventos con BIS <60, tomando como referencia el primer registro objetivo clínico al minuto con veinticinco segundos para el grupo 4, se demora en tiempo versus el grupo 1 en 30 segundos, y de 1m 10 segundos para los grupos 2 (Fresofol®) y 3 (Diprivan®) respectivamente.

La frecuencia de casos de BIS <60 para el grupo 4 no se ve superada por ninguno de los otros tres grupos. En la tabla (4), se muestra el número de ocasiones en las que se presentó un objetivo clínico BIS <60 en con el intervalo de tiempo estudiado para la inducción.

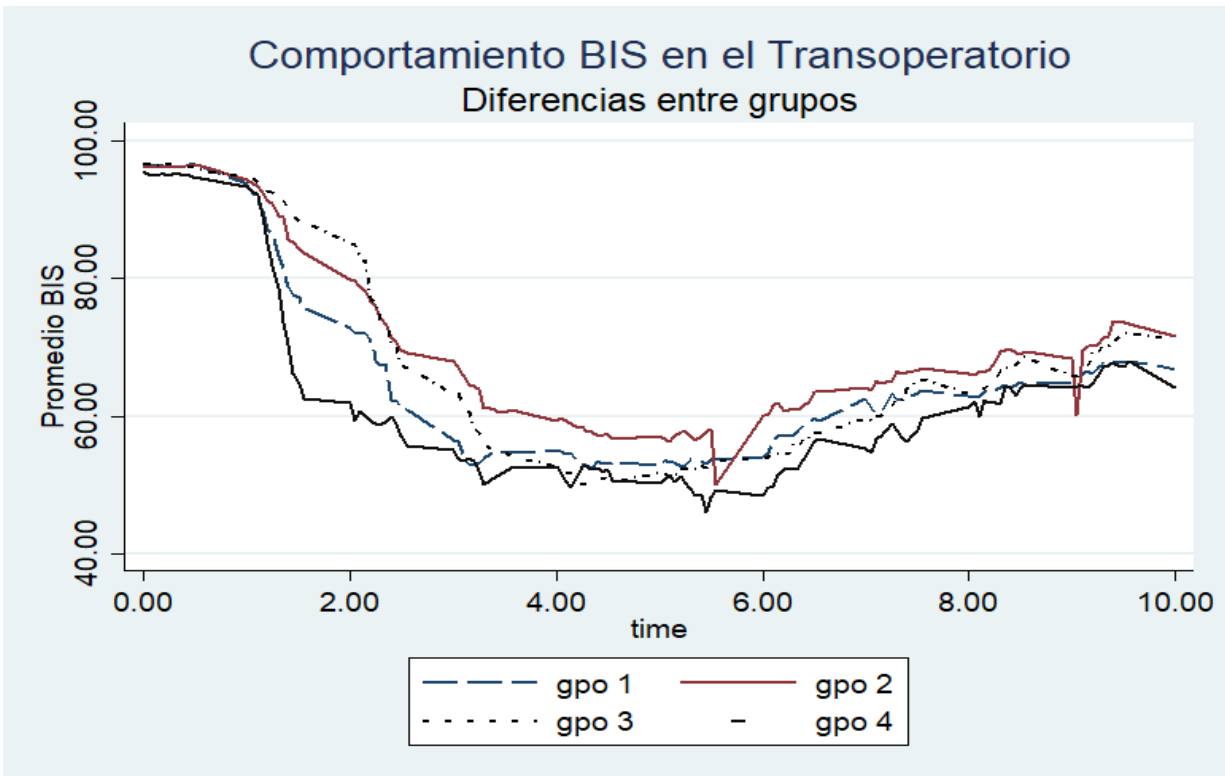
Tabla 4 Frecuencia de Casos BIS <60

GRUPO 1	48
GRUPO 2	24
GRUPO 3	47
GRUPO 4	71

Se efectuó la comparación de promedios para los cuatro grupos donde el grupo 4 con un promedio de 64.81 y error estándar 0, los grupos 3 con un promedio de 70.03 y error estándar de 0.059 e IC95% 70.15, grupo 2 con un promedio de 72.03 y error estándar de 0.038 e IC95% 72.4, grupo 1 con un promedio de 68.09 y error estándar de 0.0298 e IC95% 68.15, por lo que se establece una alta precisión de la estimación realizada entre los cuatro grupos de estudio. En complemento a este análisis se incluyó la prueba de Hotelling para probar que los promedios son iguales, con un valor de Hotelling T2= 449.02 y Hotelling F= 147.18 con Prob >F = 0.0000, valor que anula la probabilidad que dichos resultados sean debidos al azar.

La prueba de R cuadrada ajustada para el análisis de varianza de las mediciones repetidas de BIS siendo 0.9563 define un alto nivel de significancia de correlación entre las variables, añadiendo el valor de la prueba Greenhouse-Geisser de 0.0002 demostrando una diferencia entre los grupos muy significativa para los efectos clínicos objetivos durante la fase de inducción.

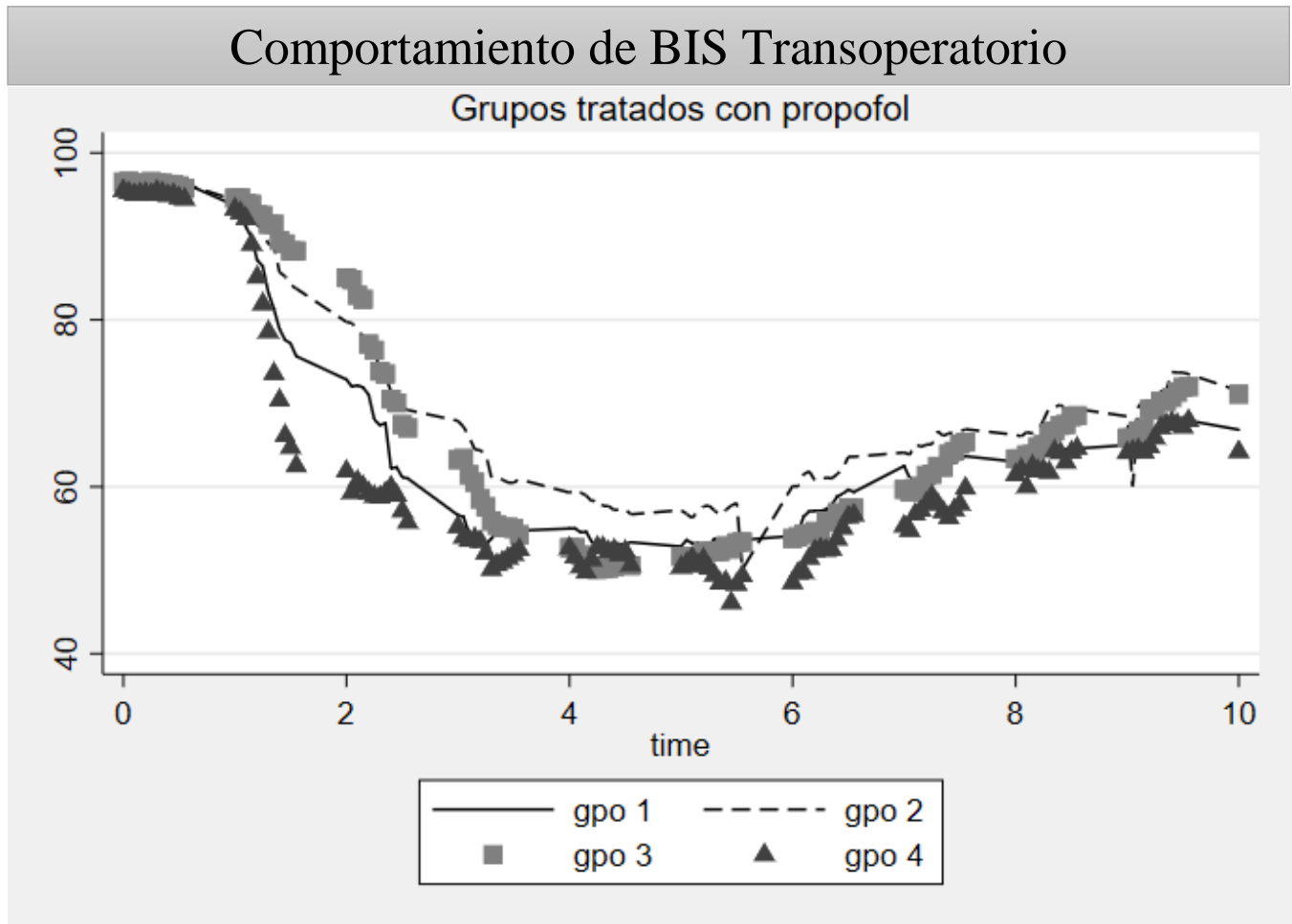
En la Gráfica 3 se muestra el comportamiento de las tendencias de valores BIS para los cuatro grupos de agentes que contienen Propofol, donde se grafica el valor de BIS en el eje de las Y versus su comportamiento en el tiempo en el eje de las X. Se pudo demostrar que el objetivo clínico (BIS <60) de inicio de acción para el agente del grupo 4 es el más rápido (1m 25sec), seguido por los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. Todos los grupos muestran una distribución logarítmica con un comportamiento homogénea dentro del intervalo de tiempo. También se demuestra la velocidad de inducción farmacológica por los cuatro agentes que contienen propofol, siendo superior para el agente del grupo cuatro (PLOFED-20®).



Gráfica 3 Comportamiento BIS en el Transoperatorio, Diferencias entre grupos

Comportamiento de BIS Transoperatorio

En la Gráfica 5, se muestra el comportamiento transoperatorio de la profundidad anestésica para los cuatro grupos de propofol, observando al correr los resultados de cada grupo, que el grupo 4 sigue siendo superior sobre los demás, logrando un BIS por debajo de 60 con una duración superior de la profundidad y mantenimiento anestésico para el rango recomendado (BIS 60-40).

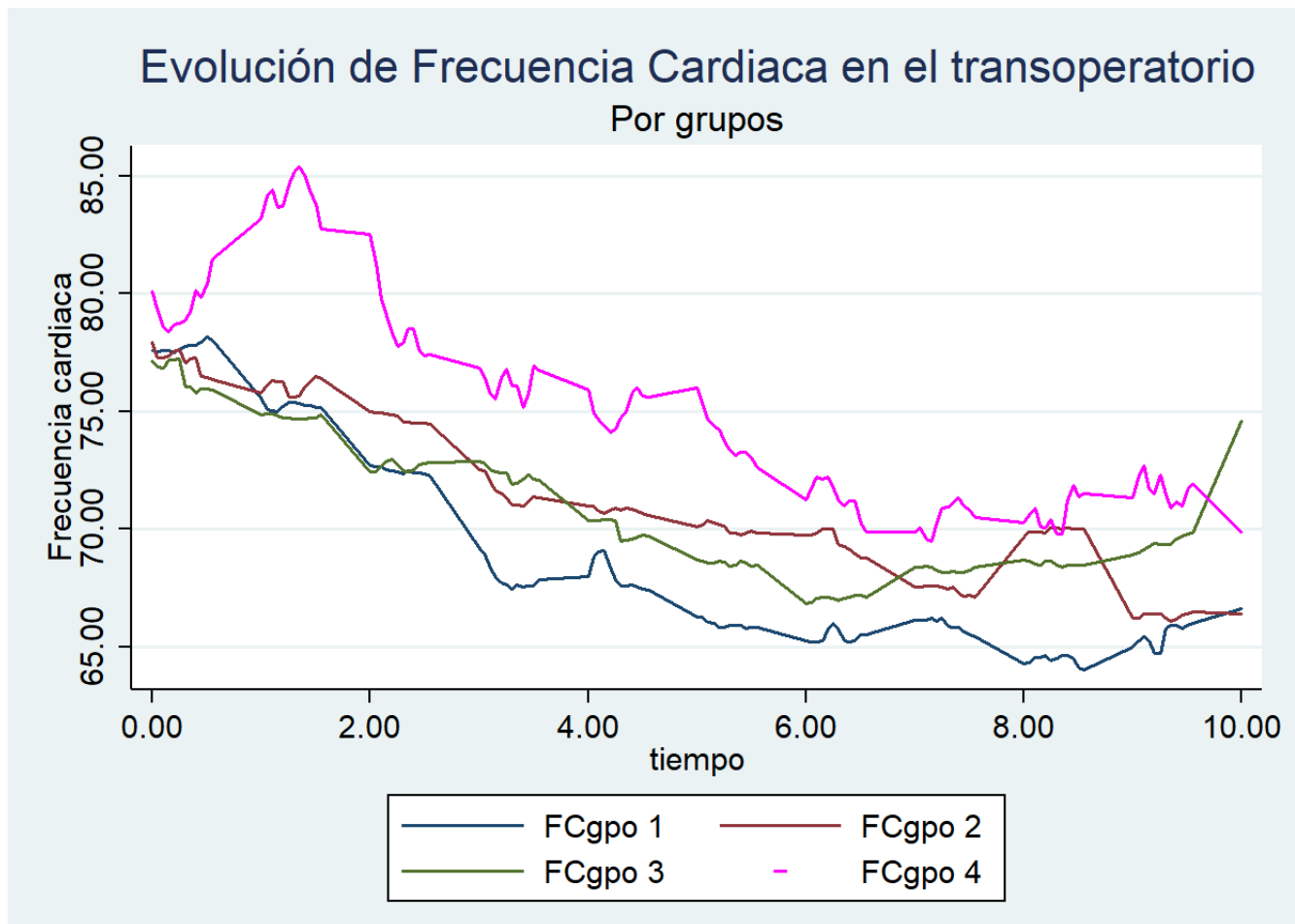


Gráfica 4 Comportamiento de BIS transoperatorio

Frecuencia Cardiaca

En este apartado los resultados para la prueba de R cuadrada ajustada para el análisis de varianza de las mediciones repetidas de Frecuencia Cardiaca (FC) siendo 0.8928 define un alto nivel de significancia de correlación entre las variables, añadiendo el valor de la prueba Greenhouse-Geisser de 0.0003 demostrando una diferencia entre los grupos muy significativa para los efectos clínicos durante la fase de inducción.

En Gráfica 5 se expresa que existe una mayor preservación de la frecuencia cardiaca para el agente propofol del grupo 4 (PLOFED-20), dato que puede también correlacionarse con el mantenimiento de una presión arterial media perfusoria ideal a una dosis adecuada del fármaco, esto como una variable determinante del gasto cardiaco. El Propofol es un inductor que puede generar disminución de la frecuencia cardiaca, como uno de sus efectos sobre la hemodinamia del paciente, en el siguiente gráfico observaremos la diferencia entre estos cuatro agentes para ocasionar dicho efecto.

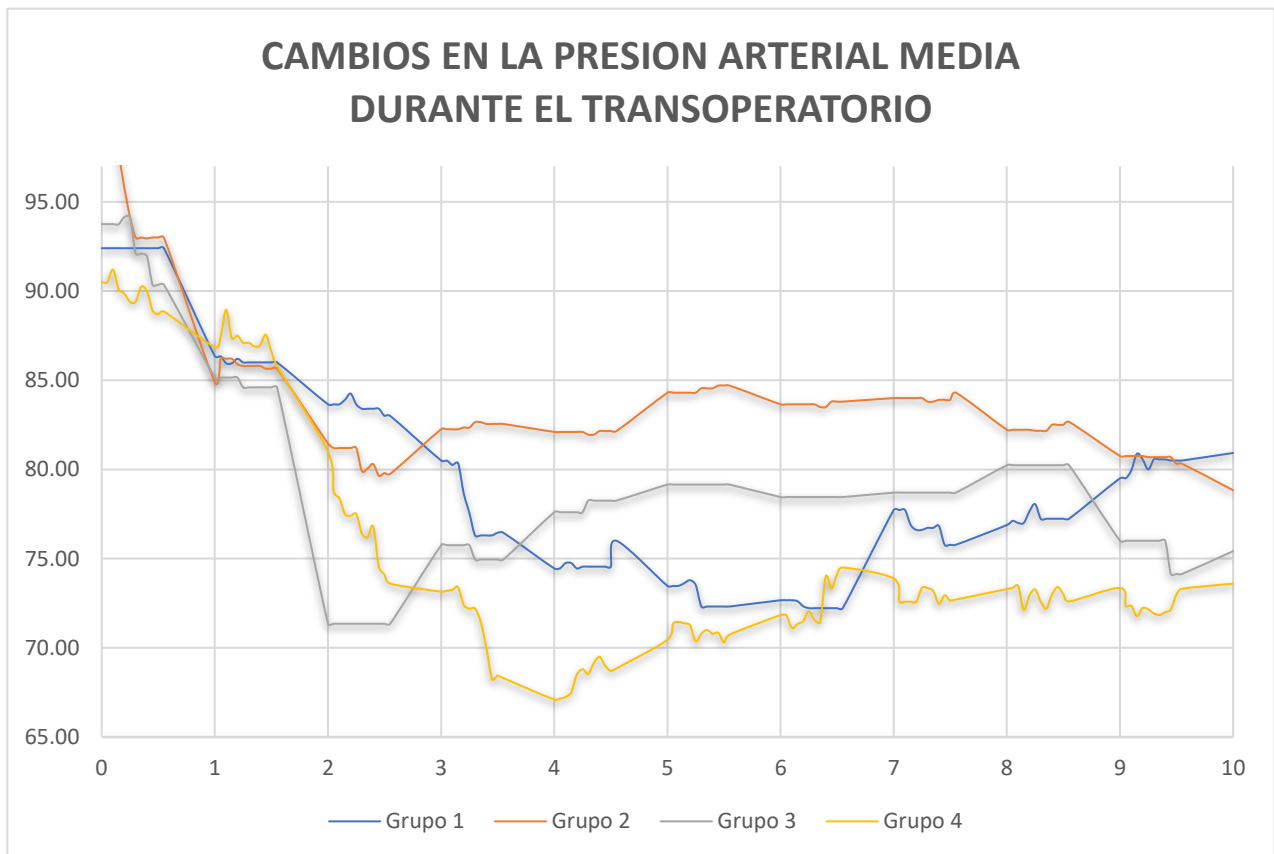


Gráfica 5 Evolución de la Frecuencia Cardiaca en el Transoperatorio

Presión Arterial Media

En este apartado los resultados para la prueba de R cuadrada ajustada para el análisis de varianza de las mediciones repetidas para PAM fue de 0.8086 lo que define un alto nivel de significancia de correlación entre las variables, añadiendo el valor de la prueba Greenhouse-Geisser de 0.0027 demostrando una diferencia entre los grupos muy significativa para los efectos clínicos durante la fase de inducción.

En la Gráfica 6 se expresa para el grupo 1, 2 y 3 una caída súbita de los valores de PAM, siendo para el grupo 4 (PLOFED-20 ®) una disminución progresiva y escalonada en relación al tiempo de la inducción de los valores de PAM, se evidenció que para este grupo también se encuentran mayores observaciones en las que la PAM disminuye más su valor en relación a los tres grupos anteriores, esto se relaciona de manera directa con el estado de profundidad anestésica y la respuesta autonómica ante el estímulo quirúrgico, sinónimo de un mejor plano anestésico para el agente del grupo 4 con dosis equivalentes de opioide, sin ser el estímulo nociceptivo un modificador directo de la respuesta hemodinámica. Es importante destacar que los cuatro grupos mantienen cifras de PAM mayores a 65 mmHg.



Gráfica 6 Cambios en la Presión Arterial Media durante el transoperatorio

Efectos adversos encontrados

Los principales efectos adversos encontrados fueron para el grupo 2 (Fresofol®), en el cual las pacientes presentaron lo siguiente:

- **Recuerdo del transoperatorio**
- **Recuperación del estado de alerta sin automatismo ventilatorio**
- **Ventilación irregular posterior a la emersión farmacológica**
- **Nausea y vomito**

Para el resto de los agentes no se encontraron manifestaciones antes descritas, se observó un despertar progresivo con respuesta y ventilación autónoma esperados.

Conclusiones

El propofol es un agente inductor empleado en diversas áreas de trabajo por los anesthesiólogos, internistas e intensivistas dentro del área médica, ha sido el agente de elección por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, en pacientes que ameritan una inducción rápida, mantenimiento y emersión farmacológica más predecible.

Los estudios sobre el Propofol (Diprivan®) desde su llegada a la práctica hospitalaria han sido extensos, sin embargo pocos estudios se han centrado en el análisis y estudio de sus genéricos. El empleo de marcas genéricas de Diprivan®, es una practica común en países en vías de desarrollo debido a los altos costos del fármaco de patente y la creciente demanda por parte de los servicios de salud, parte de ahí el empleo de marcas genéricas, con las que se pueden llevar a cabo las tareas de dichos centros hospitalarios, con la finalidad de no descuidar la seguridad de los pacientes y con el objetivo de brindarles un mayor beneficio, se ha expuesto en este trabajo las diferencias que muestran los agentes genéricos de Propofol y poder emitir una recomendación mas segura para el empleo de los mismos.

A través de nuestro análisis, podemos demostrar los siguientes aspectos:

El agente del grupo 4 PLOFED-20® logra objetivos clínicos de BIS en tiempo más rápido, también asegura una disminución progresiva y sostenida de las variables Frecuencia cardiaca y Presión arterial media sin modificaciones abruptas que pueden ocasionar un insulto a órgano blanco tanto en pacientes sanos como en estado crítico, las dosis empleadas de PLOFED-20® fueron menores comparadas con los otros grupos así como las dosis adicionales del mismo, situación que resulta beneficiosa para los pacientes e instituciones de salud, basado en el empleo de dosis y efectos óptimos que no ameriten un consumo mayor al estipulado por los estudios en pacientes.

Los efectos adversos presenciados fueron el despertar intraoperatorio con abolición del automatismo ventilatorio, ventilación irregular a la emersión y recuerdo transoperatorio, encontrados en los pacientes pertenecientes al grupo 2 (Fresofol®). Estos efectos pueden propiciar el sustento de problemas psicológicos futuros como el trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad, trastorno de fobia específica y de la personalidad, aunado a las cuestiones sociales complejas y relacionadas al ámbito médico-legal, que pudiera ocasionar la invalidez del paciente y la necesidad de asegurar económicamente a dichos pacientes que se vieron afectados por parte de la institución de salud involucrada.

El agente PLOFED-20®, muestra clínicamente un perfil con mejor eficacia y potencia farmacológica en relación a sus congéneres genéricos y de patente.

ASPECTOS ETICOS

Justificación del estudio:

Los anestesiólogos usuarios del Propofol (medicamento que se utiliza para dormir durante la cirugía) refieren que existe diferencia del efecto clínico causado por este medicamento según su marca comercial, por lo que sería muy importante medir estas y según el caso poder ajustar las dosis de cada una de las presentaciones para obtener el efecto deseado, minimizando los riesgos y aumentando el beneficio para usted.

Objetivo del estudio:

Determinar si existen diferencias clínicas en el paciente con el uso del propofol de patente y 3 de sus genéricos, en términos de tiempo inicio del efecto, duración, tiempo de finalización del efecto, profundidad anestésica, y dosis necesaria para obtener efecto hipnótico deseado

Procedimientos del estudio:

Usted ya está programada para braquiterapia en la unidad de Radioterapia (U-111), que se realizará bajo anestesia total, será sometida a lo siguiente:

Colocación de vía endovenosa (suero), y subcutánea de una medicamento (clexane) que junto con unas medias especiales reducirán el riesgo de presentar coágulos en las piernas, esto será en la sala de perioperatorio (antes de entrar al quirófano).

Pasará a quirófano y se lo colocara oxígeno y se monitorizaran los signos vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno) y índice biespectral (que mide la profundidad del sueño generado por la anestesia).

Se le colocaran medicamentos indicados para reducir las molestias como náusea y dolor, y posteriormente se iniciara con los medicamentos anestésicos (lo anterior mientras el médico tratante la prepara para su intervención: lavado del área genital, colocación de sonda).

En el momento de inicio el procedimiento, se administra anestésico por la vena y se continua el oxígeno por la mascarilla, se continua monitoreo mientras se realiza el procediendo y hasta que este termine.

Posteriormente se espera al terminar que despierte y sea trasladada a al área de recuperación, donde se continua con el monitoreo y proporcionará oxígeno al mismo tiempo que se le pregunta de algún recuerdo que hubiera tenido durante el procedimiento o por cualquier molestia que usted presente como: dolor o cualquier otro síntoma ocurrido en relación al procedimiento anestésico. La duración del procedimiento en total será de aproximadamente 20 minutos y se desarrolla de forma convencional.

Como parte del estudio se usaran 4 diferentes marcas del mismo medicamento anestésico, entre ellas un producto nuevo cuyo registro se encuentra en trámite. La asignación del medicamento es completamente al azar y cegado lo que quiere decir que el medico anestesiólogo no sabrá cuál es la que se usara en el momento.

Riesgos y molestias potenciales:

Ya que 3 de los medicamentos propuestos se usan en la práctica clínica habitual desde hace tiempo pues poseen los permisos para ello y el cuarto está en proceso de aprobación por la autoridad regulatoria y posee permiso de comercialización en otros países, se consideró no existe aumento de los riesgos para los sujetos participantes con relación al procedimiento realizado fuera del protocolo ya que este se desarrollara de forma usual para estos casos.

Los riesgos y efectos secundarios que se pueden atribuir a la braquiterapia propiamente serán explicados por su medico tratante y será consentidos por usted utilizando otro documento.

Los efectos propios de otros medicamentos utilizados como: ranitidina, fentanilo, clexane, ketoroloco y metamizol deberán ser diferenciados de los efectos del propofol. Para ello su medico antestesioologo aclarara todas sus dudas.

El propofol es bien tolerado, aunque uno de sus efectos secundarios más comunes es dolor en el sitio de aplicación. También se ha reportado presión arterial baja, depresión respiratoria durante el periodo de inducción y mantenimiento de la anestesia. En algunas ocasiones se presenta náusea y vómito durante la fase de recuperación.

Beneficios posibles para los participantes del estudio:

Con el uso de este medicamento usted no presentara molestias durante el procedimiento.

No habrá un beneficio directo adicional para usted por el hecho de participar en este estudio más que el del procedimiento realizado de forma convencional.

Alternativas a su participación:

Usted puede elegir NO participar en el estudio.

Declaración de los investigadores:

Usted puede solicitar una segunda opinión acerca de la atención que recibe a otro médico no relacionado con el proyecto, antes o durante su incorporación al estudio. No tiene obligación para participar en este u otros estudios que lleve a cabo su médico tratante.

Pago por su participación:

Todos los procedimientos del estudio no tienen costo para los participantes, con lo cual no realizará ningún desembolso económico de su parte, pero tampoco, no se dará remuneración alguna por su participación.

Información acerca del estudio: Cualquier duda, aclaración y/o decisión se podrá comunicar con la

Dra. Carla Yunuén Barbosa García

Cargo Médico especialista

RFC: BAGC 8005263S1

Teléfono: 27892000 EXT 4150, 4160

Correo Electrónico: drabarbosa@live.com.mx

Obligaciones financieras: No se cargará costo alguno a usted o su compañía de seguros en su caso por su participación en el estudio.

Cuidados en caso de urgencia y compensaciones por daños relacionados a su participación en el estudio: Cualquier tratamiento de algún efecto medico causado sin duda por los medicamentos o procedimientos del estudio será realizado en las instalaciones del HGM sin costo para usted.

Privacidad y confidencialidad: Los datos del estudio serán tratados de forma confidencial, y su utilidad será para investigación médica. Los resultados de este estudio de investigación podrán ser presentados en reuniones de investigación científica o en publicaciones médicas. En estos casos su identidad no será revelada en ninguna de esas presentaciones.

Participación y retiro del estudio: Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Hospital General de México o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin perjudicar su atención en el Hospital General de México.

Identificación de los investigadores: Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con Dra Carla Barbosa García, al teléfono 27892000 ext #4150 y #4160, celular 5529095355 el cual se encontrará disponible las 24 hrs del día, o con la Dra. Estela García Elvira, presidenta de la comisión de ética, al teléfono 27892000 ext. 1330.

Aclaraciones:

- La decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria y personal
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de no aceptar la invitación en relación a su asistencia medica
- Si decide participar y en el transcurso del estudio desea retirarse, lo puede hacer, su decisión será respetada
- No tendrá gasto extra alguno durante el estudio, es decir, no se le pedirá realizar pagos extras ó comprar algún material, pero tampoco se le pagara por ningún concepto.
- Toda información obtenida y proporcionada por usted se mantendrá con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores
- Cualquier duda usted está en la libertad de preguntar al cuerpo médico.

ANEXOS

Cronograma de actividades

ACCION/MES	2015				2016			2017		2018		
	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO - DICIEMBRE	ENERO - MAYO	JUNIO - DICIEMBRE
ELABORACION DEL PROYECTO	■	■	■	■	■	■						
SOMETIMIENTO Y APROBACION DE CEI Y CI							■					
SOMETIMIENTO Y APROBACION COFEPRIS								■	■			
EJECUCION DEL PROYECTO										■		
ANALISIS DE DATOS											■	
RESULTADOS Y PUBLICACION												■

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Viviani X. Propofol. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Anesthesie-Reanimation, 36-305-A-10,1998, 11p.
- 2 Diprivan Professional Information Brochure, Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware, 1994.
- 3 Davidowicz A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. Anesthesiology 2000;93:992-997.
- 4 Siddik-Sayyid SM, Taha SK, Aouad MT, Abdallah FW, Al Alami AA, Kanazi GE. Propofol 2 mg/kg is superior to propofol 1 mg/kg for tracheal intubation in children during sevoflurane induction. Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55: 535-538.
- 5 Miller RD, ed, Anesthesia, 4th ed., Churchill Livingstone, NY. 1994.
- 6 Ghoneim M. Drugs and Human Memory (part 1). Anesthesiology 2004;100:987-1002.
- 7 Biescas-Prat J. Análisis de la memoria implícita durante la hipnosis farmacológica con propofol. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2000;47:458-463.
- 8 Logginidou H. Propofol suppress the cortical somatosensory evoked potential in rats. Anesthesiology 2003;97:1784-1788.
- 9 Tung A. Recovery from sevoflurane deprivation occurs during propofol anesthesia. Anesthesiology 2004;100:1419-1426.
- 10 Egan T. Target-controlled infusions for intravenous anesthetics. Anesthesiology 2003;99:1039-1041.

- 11 Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. *Anesthesiology*. 2006; 104 (4): 847-64.
- 12 Bowdle, TA. Depth of anesthesia monitoring. *Anesthesiology Clin*. 2006; 24 (4): 793-822.
- 13 Kelley SD. Monitoring consciousness. Using the Bispectral Index™ during anesthesia. 2nd ed. Aspect Medical Systems, Inc; 2007.
- 14 Myles P, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan M. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004 May;363(9423):1757–1763.
- 15 Bottros MM, Palanca BJA, Mashour GA, Patel A, Butler C, Taylor A, et al. Estimation of the bispectral index by anesthesiologists: an inverse turing test. *Anesthesiology*. 2011 May;114(5):1093–1101.
- 16 American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2006 Apr.;104(4):847–864.
- 17 Monk TG, Weldon BC. Anesthetic depth is a predictor of mortality: it's time to take the next step. *Anesthesiology*. 2010 May;112(5):1070–1072.
- 18 Edward C. Halperin, Carlos A. Pérez. Et al. Pérez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5ª edición. Lippincott and Williams, 2009.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Servicio de Anestesiología en la Unidad 111 Oncología. Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación conducido por la investigadora Carla Barbosa García del Hospital general de México.

Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

FIRMAS

Declaración del paciente:

Yo, _____ **declaro** que es mi decisión participar en el estudio Comparación de la profundidad anestésica entre 4 productos farmacéuticos que contienen propofol durante anestesia endovenosa en pacientes sometidos a braquiterapia como tratamiento de Cáncer cervicouterino y de endometrio.

Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Hospital General de México y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito.

Si ud. tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra Carla Barbosa 27892000 ext #4150 y ext # 4160

. Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con la presidenta del Comité de Investigación Biomédica en Humanos Dra. Estela García Elvira al teléfono 27892000 ext. 1330.

Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas.

Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción.

He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del participante	firma	Fecha (DD/MM//AAAA)
_____	_____	_____

Nombre de quien explica el documento y firma	Fecha (DD/MM//AAAA)
_____	_____

Nombre y firma de testigo 1	Fecha (Mes/Día/Año)	Relación
_____	_____	_____

Dirección

Nombre y firma de testigo 2	Fecha (Mes/Día/Año)	Relación
_____	_____	_____

Dirección
