



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**“ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO, PROSPECTIVO DOBLE CIEGO
DE EFICIENCIA Y SUPERIORIDAD DEL PROPANIDIDO AL
COMPARARLO CON EL PROPOFOL EN PACIENTES QUE RECIBEN
SEDACIÓN AMBULATORIA EN EL SERVICIO DE COLONOSCOPIA EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y LA NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA
DRA. ANALUCÍA DOMÍNGUEZ FRANCO

TUTOR
DR. RAFAEL PAULINO LEAL VILLALPANDO

CIUDAD DE MÉXICO, 2018



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.

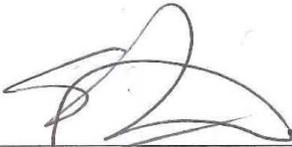
“ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO, PROSPECTIVO DOBLE CIEGO DE EFICIENCIA Y SUPERIORIDAD DEL PROPANIDIDO AL COMPARARLO CON EL PROPOFOL EN PACIENTES QUE RECIBEN SEDACIÓN AMBULATORIA EN EL SERVICIO DE COLONOSCOPIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y LA NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN”



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“DR. SALVADOR ZUBIRÁN”



Dr. Sergio Ponce de León Rosales

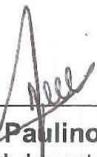
Director de Enseñanza INCMNSZ

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Víctor Manuel Acosta Nava

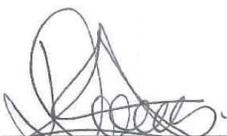
Director del departamento de Anestesiología



Dr. Rafael Paulino Leal Villalpando

Profesor Adjunto al departamento de Anestesiología

Tutor de Tesis



Dra. Analucía Domínguez Franco

Residente de tercer año de Anestesiología

Índice:

<i>1 Introducción</i>	4
<i>2 Planteamiento del Problema</i>	5
<i>3 Pregunta de Investigación</i>	6
<i>4 Objetivos</i>	6
<i>5 Justificación</i>	8
<i>6 Delimitación</i>	9
<i>7 Hipótesis</i>	9
<i>8 Marco Teórico</i>	10
<i>9 Población de referencia y estudio</i>	15
<i>10 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación</i>	15
<i>11 Tamaño de la muestra</i>	16
<i>12 Diseño del Estudio</i>	16
<i>13 Planeación del Estudio</i>	16
<i>14 Variables</i>	18
<i>15 Análisis de Datos</i>	20
<i>16 Resultados</i>	21
<i>17 Discusión</i>	29
<i>18 Conclusión</i>	31
<i>19 Referencias</i>	32
<i>Anexo 1</i>	33
<i>Anexo 2</i>	34

1. Introducción

Durante los últimos 170 años se ha perfeccionado la técnica anestésica intravenosa. Su uso y sus indicaciones se han individualizado para cada paciente y procedimiento, sin embargo la búsqueda del anestésico ideal continúa . Este estudio surge con la necesidad de encontrar nuevos fármacos para procedimientos anestésicos ambulatorios, específicamente en el área de colonoscopia , teniendo como objetivo encontrar el medicamento ideal para realizar una sedación eficaz, con un margen de seguridad ventilatoria y cambios mínimos hemodinámicos, logrando un pronto despertar para consecuentemente obtener un tiempo mínimo de estancia en el área de recuperación y por lo tanto ahorrar costos. El propanidido es un hipnótico que actúa nivel de los receptores GABA surgido en los 60's, el cual presenta propiedades únicas que lo califican como un fármaco ideal para procedimientos ambulatorios donde el mantenimiento de la ventilación espontánea y la protección de la vía aérea es clave. El hecho de que en la actualidad no existan en nuestro medio estudios recientes sobre el uso y las bondades de este derivado Eugenol, genera la necesidad de estudiar sus efectos en el paciente que acude a procedimientos ambulatorios en el área colonoscopia y compararlos con el medicamento “ Gold Standard” actual, es decir con el propofol.

2 Planteamiento del Problema

Los servicios ambulatorios son áreas de atención en las cuales el paciente no requiere hospitalización ni internamiento dando la posibilidad de realizar estudios o procedimientos de índole diagnóstico y terapéutico a un gran volumen de la población sin saturación de los nosocomios. Actualmente en México los servicios de salud se encuentran saturados, ocasionando la necesidad de encontrar medicamentos que disminuyan el tiempo de recuperación y de estancia en el área de recuperación. El uso estandarizado del propofol en sedación profunda para procedimientos endoscópicos ambulatorios presenta ciertas desventajas tales como el progreso rápido y poco predecible hacia una anestesia general, compromiso hemodinámico, como hipotensión, alteraciones ventilatorias que en muchas ocasiones condicionan hipoxemia y necesidad de utilizar dispositivos que van desde mascarilla facial, cánula orofaríngea hasta intubación orotraqueal para lograr asegurar la vía aérea; teniendo como consecuencia una alza en los costos, permanencia prolongada en el área de recuperación y mayor saturación de los servicios de salud.

Por lo tanto surge la necesidad de demostrar la eficacia del propanidido frente al propofol como agente anestésico en sedación en procedimientos ambulatorios en el área de colonoscopia, ya que se ha descrito dentro de su farmacodinamia mayor estabilidad hemodinámica con un mínimo número de apneas y con mayor perfil de seguridad en cuanto al aspecto ventilatorio.

3 Pregunta de Investigación

¿El Propanidido es capaz de dar una sedación más eficaz al presentar menor numero de eventos de apneas y desaturaciones al compararlo con el propofol?

¿ El Propanidido presenta menor necesidad de usar dispositivos de apoyo en la vía aérea al compararlo con el propofol?

4 Objetivos:

General.

Demostrar que el propanidido presenta un menor numero de efectos adversos sobre ventilación en comparación al propofol al administrarlo para sedación en pacientes sometidos a colonoscopia realizada en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Comparar la eficacia del propanidido con la del propofol en procedimientos ambulatorios en el área de colonoscopia realizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición Salvador Zubirán.

Específicos.

- Comparar el número de episodios de apnea entre los dos grupos de estudios
- Determinar la presencia de desaturación de oxígeno (definida como una pulsioximetría menor a 90 %) en los dos grupos de estudio.
- Comparar la necesidad el uso de dispositivos de apoyo de la vía aérea debido a depresión de la ventilación entre los grupos de estudio.
- Conocer la dosis inicial y el tiempo que tarda en alcanzar un plano adecuado de sedación (PSI entre 55-65) del propanidilo.

- Evaluar cambios de la presión arterial (hipotensión: presión arterial media menor a 60 por más de 5 min, o disminución de la presión arterial de más del 20% la presión basal, o el uso de dos o más dosis de efedrina) en los dos grupos de estudio.
- Comparar el tiempo de recuperación del propanidido vs el del propofol una vez suspendida la infusión y terminando el procedimiento (PSI a los 3 min y a los 15 min) .
- Conocer el valor del PSI y tiempo de respuesta a seguir ordenes verbales, una vez suspendida la infusión de propanidido y compararlo con propofol .

5 Justificación

Hoy en día cada vez existe una mayor tendencia a la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos de forma ambulatoria, tal es el caso de la colonoscopia donde los pacientes al finalizar el estudio pasan al área de recuperación hasta recuperar el estado de alerta y encontrarse hemodinámicamente estables para poder ser egresados. Lo anterior ocasiona la necesidad como anestesiólogos de buscar el agente ideal con un margen de seguridad amplio donde se asegure la estabilidad hemodinámica y ventilatoria así como la pronta recuperación. Actualmente no existen estudios en nuestro país donde se evalué el uso del propanidido como agente de elección en sedación para colonoscopia, lo cual crea la necesidad de estudiar a fondo este agente y plantearlo como una opción factible de uso rutinario en sedación para este tipo de procedimientos. En la mayoría de los servicios donde se realizan procedimientos ambulatorios el propofol es el agente de elección, presentando la desventaja de que de acuerdo con su cinética de distribución a dosis altas e infusiones prolongadas el paciente presenta un tiempo de recuperación poco predecible. De acuerdo con la literatura el propanidido presenta características farmacocinéticas y farmacodinámicas que lo convierten en un agente anestésico intravenoso ideal que puede ser utilizado con seguridad en las áreas de procedimientos ambulatorios.

6 Delimitaciones

Geográficas.

Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el área de endoscopia-colonoscopy, en Ciudad de México.

Temporales.

El tiempo estimado para la realización del presente trabajo de investigación será comprendido entre abril de 2018 a noviembre de 2018.

7 Hipótesis

La sedación con propanidido presenta menos eventos de desaturación y apneas al comparlo con el propofol en procedimientos de colonoscopia ambulatorios.

Hipótesis Nula.

La sedación con propanidido presenta más eventos de desaturación y apneas al comparlo con el propofol en procedimientos de colonoscopia ambulatorios.

Hipótesis Alterna.

El propanidido presenta menor numero de eventos de hipotensión y necesidad de vasopresor, al compararlo con propofol.

8 Marco Teórico

Actualmente el propofol es conocido como el anestésico de elección utilizado para sedación en pacientes ambulatorios que acuden al servicio de colonoscopia tanto a nivel institucional como a nivel mundial . Sin embargo existen múltiples preocupaciones en cuanto a los efectos hemodinámicos y respiratorios adversos que se presentan con una sedación profunda con propofol. Diversos agentes han sido comparados con el propofol pero ninguno ha logrado sustituirlo; desde benzodiazepinas, opioides hasta barbitúricos. Lo cierto es que es un reto realizar una sedación en el ámbito ambulatorio ya que diversos factores entran en juego en cuanto al manejo y la seguridad del paciente en especial el aspecto ventilatorio y el manejo de la vía aérea ; dichos factores van desde las comorbilidades del paciente hasta la posición del mismo hasta la duración del procedimiento. En cuanto a la sedación con propofol la principal preocupación es la apnea, la hipotensión y el efecto acumulativo que presenta ocasionando un despertar prolongado. ¹

Propanidido

El propanidido un anestésico intravenoso no barbitúrico conocido desde la década de 1960, por su acción ultracorta y una recuperación completa del estado de conciencia. El propanidido derivado de los eugenoles, es metabolizado rápidamente por esterasas plasmáticas en metabolitos sin actividad anestésica, lo que le confiere su acción ultracorta. ²

El panitol y el AZD-3043 se consideran moduladores alostéricos positivos que contienen una sustitución por un éster metabólicamente lábil; lo cual le confiere una acción clínica más corta ; Propanidido ((4-diethylcarbamoylethoxy-3-methoxy-phenyl) es un agente sedativo de acción corta surgido en 1960-1970 . Originalmente se encontraba diluido en Cremephor EL al 20%, vehículo que desencadenaba múltiples reacciones anafilácticas mediadas por complemento , IgG e IgM, presentándose inclusive sin exposición previa, por lo que en los 80s dejó de utilizarse en el medio sin salir del mercado. En la actualidad existe una preparación diluida en Solutol HS

15, el cual presenta una liberación de histamina mínima, la cual no se ha reportado con relevancia clínica ni eventos adversos mayores; dejando un amplio margen de seguridad para su uso en pacientes ambulatorios y en anestesia general. El propanidido es un compuesto de baja toxicidad siendo su DL50 reportada en algunos ensayos de 80mg/kg en ratas y conejos sin producir cambios patológicos en bazo, riñones, pulmones, tiroides, suprarrenales y cerebro de los animales estudiados. En recientes estudios Se ha propuesto la liberación histaminérgica secundaria a la administración de propanidido, la cual es únicamente significativa de forma clínica en pacientes con reporte de atopia o alergias previas ^{3, 5}

En un estudio de 200 pacientes llevados a cirugía menor (ortopedia, cirugía general, sigmoidoscopias y reducción de fractura de tabique nasal) Clark y Swerdlow describieron que la dosis inicial de 6mg/kg para mujeres y 7mg/kg en hombres era suficiente para realizar el procedimiento con adecuada hipnosis y analgesia. Dentro de esta serie únicamente se reportan como evento adverso en 2 pacientes la presencia de náusea, en 3 pacientes el vómito, 2 pacientes hipo y en 2 espasmos faciales. ⁶

Por otro lado en 1964 Dundee y Clark reportaron la equipotencia al compararlo con el tiopental cuando se administraban ambos inductores un bolo de 4mg/kg, a pesar de tener características similares destacaba el rápido despertar y la recuperación completa al ser comparado con los barbitúricos, ellos mismos refirieron el uso del propanidido como de elección para pacientes ambulatorios ya que tras dosis repetidas no presentaba efecto acumulativo ⁶

Efectos en Sistema Nervioso Central

A nivel de SNC se han descrito cambios electroencefalográficos asociados a la pérdida del estado de conciencia tales como ondas de alta voltaje y lenta frecuencia de 4-5 Hz, con espigas características de 12- 14 Hz con actividad irregular a diferentes niveles de sedación siendo de hasta 1-2 Hz en sedación profunda. ³

Doenicke et al. En 1966 describieron los cambios electroencefalográficos que se presentaban en diversos inductores incluyendo el propanidido hasta 24 hrs posteriores a la administración, en todos los pacientes continuaban refiriendo sueño con el trazo típico electroencefalografico, mientras que en los pacientes que recibieron propanidido se observaba el trazo similar al del

paciente despierto y en estado de alerta. ⁸

Efectos respiratorios

Se ha descrito un efecto bifásico , el cual inicia con un periodo de hiperventilación el cual se presenta conforme inicia la pérdida del estado de conciencia y dura aproximadamente 30 segundos, subsecuentemente inicia un periodo de hipoventilación corto, Payne y Wright en 1962 no pudieron relacionar dichos efectos respiratorios a los cambios que ocurren con la presión arterial , y descubrieron que únicamente podrían ser prevenidos con la vagotomía lo cual sugería la presencia de ciertos receptores en los pulmones y que la respuesta podría estar relacionada con una vía aferente. Otras teorías se relacionan con receptores desensibilizados en los pulmones independientemente de la hipocapnia. ^{6,7}

Efectos cardiovasculares

Diversos estudios en animales han documentado una caída en la TA la cual se encuentra relacionada con la dosis administrada así como la velocidad de administración. Wirth y Hoddmeister en 1965 demostraron hasta una caída de 30mmHg en la presión sistólica y en la diastólica; dicha hipotensión tiene una duración aproximada de 2-3 min y se acompaña de una taquicardia . Sankawa en 1965 realizó diferentes mediciones en el flujo sanguíneo aórtico en perros y reportó una disminución en el índice cardíaco después de 20-15mg/kg de propanidido, dicha disminución presentaba una recuperación de hasta un 35% por arriba del valor previo a la administración de propanidido. En cuanto a la taquicardia se ha reportado hasta en un 74% posterior a la administración. Diversos estudios han comparado la incidencia de arritmias a la administración de propanidido versus tiopental y el resultado no fue estadísticamente significativo con una $p < 0.60$. Radney en una serie reportó una incidencia de hasta 90% , clasificando la taquicardia como una FC mayor a 100 latidos por minuto. Dentro de estudio Radney analizó en ocho pacientes con cambios electrocardiográficos previos a la inducción con propanidido, resultando mejoría en 7 de ellos y únicamente deterioro en uno de ellos. ^{5,6}

Efectos adversos

Schneider y Köster en 1965 describieron hasta en 28% de sus pacientes la presencia de vómito de probable origen central posterior a la administración del propanidido , Dundee en 1965

reporto un 25% de vómito la cual podría disminuirse con una premedicación antiemética. En 1970 Lubke Reporto una incidencia de 4 en 3000 de reacciones de hipersensibilidad secundario a la administración de propanidido, Kay en 1972 reporto 3 en 5000 casos. ^{3,4}

PSI

Históricamente se ha guiado la sedación y la técnica anestésica con la clínica obtenida de las respuestas autonómicas y somáticas, siendo demostrado que dichos parámetros clínicos son indicadores pobres debido a que existen múltiples factores tales como los relajantes musculares, los antihipertensivos que pueden modificar dichas respuestas y tener una falsa identificación clínica del grado de profundidad anestésica. ⁹

El "Patient State Index" o PSI por sus siglas en ingles es una forma validada para medir el efecto de la anestesia y sedación. El PSI se calcula por medio de un algoritmo de alta resolución que por medio de un monitor de 4 canales electroencefalográficos estudia los cambios que presenta el trazo posterior a la administración de diversos agentes antesésicos presentando una adecuada sensibilidad de 96% y una especificidad de 84%, con un área bajo la curva ROC de 0.9687. Los valores de PSI van desde 0: silencio cortical hasta 100 representando el estado de despierto, el valor descrito para una hipnosis óptima durante una anestesia general varía de 25-50 y para una sedación profunda de 70-50 ^{9, 10, 11 15}

Existen multiples estudios en donde se ha titulado el nivel de sedación mediante el uso de PSI, Drover et al , lo usaron en un grupo de 347 , formando 112 pacientes el grupo monitorizado con PSI utilizando infusión con propofol-alfentanil y oxido nitroso como el protocolo descrito por Gan et al. Los resultados arrojaron que los tiempos de emergencia, de extubación, y de alta del área de recuperación eran menores cuando se monitorizaba con el PSI ($p < 0.001$) , además que las dosis de anestésicos empleados eran menores al compararlos con los no monitorizados ($p < 0.01$) ¹⁰

En otro estudio prospectivo Ramsay et al comparan los niveles de sedación de acuerdo a la escala de Ramsay, el valor del PSI y las complicaciones que presenta el paciente durante una sedación profunda. Y comprobó que a menor PSI ($p < 0.001$) con mayor puntaje en la escala de Ramsay ($p < 0.001$) los pacientes necesitaban mayor asistencia de la vía aérea estando

expuestos por lo tanto a mayores efectos adversos hemodinámicos, a mayor depresión respiratoria

9 Población de Referencia y de Estudio

Pacientes de 18 a 65 años, sin alergias, que acudan a un procedimiento electivo de colonoscopia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

10 Criterios inclusión, exclusión, eliminación

Inclusión.

Pacientes mayores de 18 hasta 65 años que acudan de forma ambulatoria a realizar un procedimiento endoscópico

Pacientes mayores de 18 hasta 65 años que den su consentimiento informado para participar en el protocolo

Exclusión.

Pacientes en los cuales el procedimiento endoscópico sea de urgencia.

Pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica que requieran apoyo de aminas o vasopresores

Pacientes que no otorguen su consentimiento

Pacientes que requieran intubación orotraqueal

Pacientes que tengan reacción alérgica y/o atopia, reportada a algún medicamento, esto por la relación con la liberación de histamina.

Pacientes embarazadas y menores de edad.

Paciente con algun tipo de encefaloptía

Criterios de eliminación.

Si durante el estudio se llegase a presentar algún evento adverso que requiera convertir la sedación en una anestesia general balanceada, requiriendo por lo tanto instrumentación de la vía aérea e intubación orotraqueal.

Si el paciente por criterio del médico endoscopista requiere algún otro procedimiento endoscópico con sedación al finalizar la colonoscopia. Ej CPRE , Panendoscopia, USTE.

11 Tamaño Muestral y Procedimiento de Muestreo

El porcentaje de eventos de hipoventilación durante sedación con propofol varia entre un 20 a 30% de individuos; con propanidido no hay un reporte claro al momento de eventos de hipoventilación, pero proponemos que este de acuerdo a su capacidad de hiperventilación sea máximo de un 5%. Entonces la tasa de eventos en el grupo control (propofol) es de 25%, la tasa de eventos en el grupo en tratamiento (propanidido) de 5%, con una potencia 1-beta de 95% y alfa (error tipo 1) 0.05, de acuerdo a la formula de Schultz K.F. el reclutamiento blanco seria de 154 pacientes, 77 pacientes por grupo. Estos números son obtenidos después de realizar un estudio piloto con 20 pacientes (10 de cada grupo), lo cual corresponde con los datos reportados en la literatura

- **12 Diseño del Estudio**

Prospectivo, doble ciego, experimental y aleatorizado

- **13 Planeación del Estudio**

Una vez que el paciente haya sido seleccionado y cuente con los criterios de inclusión para el estudio ; se le dará a firmar el consentimiento informado, se le explicara y se le solicitará que resuelva el cuestionario de TCN-A (Test de seguimiento de numeros, el tiempo que el paciente demore en resolver el test es la basal). El investigador encargado de realizar el procedimiento anestésico abrirá los sobres cerrados para aleatorizar a los pacientes y asignar el grupo de estudio al que pertenecerán.

La aleatorización se realizará de la siguiente manera: siendo un total de 154 sobres cerrados, los cuales estarán conformados por 77 pertenecientes al grupo 1 y 77 pertenecientes al grupo 2. Para asignar a los pacientes se tomaran 5 sobres de cada grupo , teniendo como un total de 10 sobres, los cuales serán colocados en una caja . Cada vez que se vaya a incluir a un paciente al estudio el investigador que realizará el procedimiento tomara uno de los sobres y asignara al

sujeto al grupo correspondiente, de esta manera se asegura que el orden sea de forma aleatorizada y equitativa el mismo numero de pacientes de cada grupo

Una vez que ingresa el paciente a sala de colonoscopia se coloca un monitoreo tipo 1 el cual se realiza de forma rutinaria en los pacientes que acuden a colonoscopia; dicha monitorización esta conformada por electrocardiograma de 3 derivaciones, frecuencia cardiaca, Pulsioximetría, presión arterial no invasiva ciclando cada 5 min así como medición de la frecuencia respiratoria por impedancia. Como parte del estudio para obtener una medición objetiva de la profundidad anestésica se usará el PSI del monitor SEDLine, la cual requiere de la colocación de una diadema en la región frontal misma que se le colocará a todos los pacientes del estudio. Se acomodará al paciente en decúbito lateral en una posición cómoda tanto para el paciente como para el endoscopista a realizar el estudio. Se colocan en todos los casos puntas nasales y se preoxygena a un flujo de 3lt/min. En ambos grupos de estudio la inducción será igual con fentanilo 1mcg/kg, lo único que varía como a continuación se especifica es la infusión del medicamento “hipnótico” de mantenimiento.

Grupo 1 : Pacientes bajo sedación con propanidido

- Preoxigenación y monitorización
- Inducción. Fentanilo 1 micogr/kg, propanidido 7 mg/kg
- Mantenimiento: Propanidilo se iniciara a una infusión de 600 microg/kg/min y se titulara el resto del procemiento para mantener PSI 50 a 65
- Si el paciente presenta datos de dolor de admistrara fentanil .5 micgr/kg IV en bolo
- Se suspendera la infusión al momento de terminado el procedimiento

Grupo 2 : Pacientes bajo sedación (convencional) propofol.

- Preoxigenación y monitorización
- Inducción fentanilo 1microg/kg, propofol 1mg/kg
- Mantenimiento: Propofol se iniciara a una infusión de 100 micr/kg/min y se titulara el resto del procedimiento para mantener PSI entre 50 y 65
- Si el paciente presenta datos de dolor de admistrara fentanil .5 micgr/kg IV en bolo
- Se suspendera la infusión al momento de terminado el procedimiento

Al terminar el procedimiento anestésico se medira el tiempo en que toma en seguir ordenes verbales y el PSI que se registra en ese momento, el PSI a los 3 min de suspender la infusión y el PSI a los 15 minutos de finalizar la infusión. Posteriormente pasará al área de recuperación

donde de forma habitual los pacientes continúan con puntas nasales con oxígeno a 3 litros y vigilancia por parte del personal de enfermería. Una vez cumplidos los 30 minutos de finalizado el procedimiento anestésico se le solicitará al paciente nuevamente contestar el test TCN-A, el cual servirá como comparación con el tiempo que se obtuvo en el cuestionario inicial.

El Investigador que se encargará de revisar los datos en ningún momento tendrá conocimiento del grupo al que pertenece cada paciente, será ajeno a las maniobras que se realizarán para cada grupo de estudio y únicamente analizará los datos.

14 Variables

Variables de seguimiento a estudiar:

<i>Variable</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Cuantitativa Discreta</i>	<i>Cuantitativa Continua</i>	<i>Unidad de Medición</i>
Tiempo en alcanzar PSI < 65		X		Minutos
TCN-A BASAL Y A LOS 30 MIN		X		Segundos
Tiempo de inicio del procedimiento		X		Minutos
Tiempo en despertar		X		Minutos
Tiempo en seguir órdenes verbales		X		Minutos
Estado neurológico basal		X		Test seguimiento de números
Estado neurológico a los 30 min		X		Test de seguimiento de números
Dosis total de medicamentos			X	Miligramos
Hipotensión	X			mmHg
BradicardiaM	X			Latidos por minuto
PSI 55-65		X		Rangos de PSI
Apnea	X			Impedancia Respiratoria, Observación
Hipoxemia	X			% SatO ₂

Necesidad de apoyo ventilatorio	X			Uso de Bain, Canula oral, Mascarilla facial o laríngea
Satisfacción del endoscopista	X			Pregunta al endoscopista
Satisfacción del paciente	X			Preguntar al Paciente

Tabla 1. Variables a analizar en el estudio

Variabes Conceptuales:

- Tiempo en despertar (Dependiente). Es el tiempo en minutos que demora el paciente en recobrar el estado de conciencia posterior a la sedación.
 - Dosis total de medicamentos (Independiente). Es la dosis total en mg de los medicamentos usados.
 - Hipotensión (Dependiente). Se define como presión arterial media menor a 60 mmHg por más de 5 minutos o disminución de la presión arterial de más del 20% la presión basal o el uso de dos o más dosis de efedrina.
 - Bradicardia (Dependiente). Definida como una frecuencia cardiaca menor a 55 latidos por minuto.
 - Taquicardia (Dependiente) : Definida como una frecuencia cardiaca mayor a 150 latidos por minuto
 - PSI (Dependiente). Parámetro de monitorización neurológica que mide la profundidad anestésica, la cual se considera como sedación un valor entre 50-65
- De igual forma se evaluará el valor de PSI a los 3 min, a los 15 min de finalizado
- PSI a los 3 min (Dependiente) Valor que tendrá de PSI a los 3 min de finalizar el procedimiento
- PSI a los 15 min (Dependiente) Valor de PSI a los 15 min de finalizar el procedimiento
- PSI al momento de seguir órdenes verbales (Dependiente) Valor de PSI al momento de seguir órdenes verbales .

- Apnea (Dependiente). Definida como la interrupción de la respiración por al menos 10 segundos

▪ **15 . Análisis De Datos.**

Se reclutaran 77 pacientes por grupo. Se reportaran resultados en medias \pm desviación estandar, el análisis estadísticos será mediante prueba de t de dos muestras independientes para variables numéricas, prueba de Chi cuadrada para comparar variables categóricas, prueba exacta de Fisher para variables no continuas de distribución normal. El análisis se realizara con el paquete estadístico SPSS versión 22. Se considerara como estadísticamente significativo una $p < 0.05$

Recolección de Información.

Se realizara mediante una hoja de recolección de datos (Anexo 1) y con el TCN-A (anexo

16 Resultados

Fueron aleatorizados 113 pacientes, se eliminaron 15 pacientes (13.2%), quedando una muestra de 98 pacientes.

De estos 46 (46.9%) pacientes correspondientes al grupo en que se administró propanidilo y 52 (53.1%) al grupo de pacientes cuya sedación fue propofol.

La indicación para realizar la colonoscopia fue muy variable pero la mayoría de los pacientes fue por estudio de escrutinio o tamizaje.

No existieron diferencias significativas entre los grupos en las características generales de los pacientes:

			Grupo		Total
			Propanidilo	Propofol	
Genero	Femenino	Recuento	28	30	58
		% dentro de Grupo	60,9%	57,7%	59,2%
	Masculino	Recuento	18	22	40
		% dentro de Grupo	39,1%	42,3%	40,8%
Total		Recuento	46	52	98

Tab. 2 análisis del número de pacientes dependiendo del genero

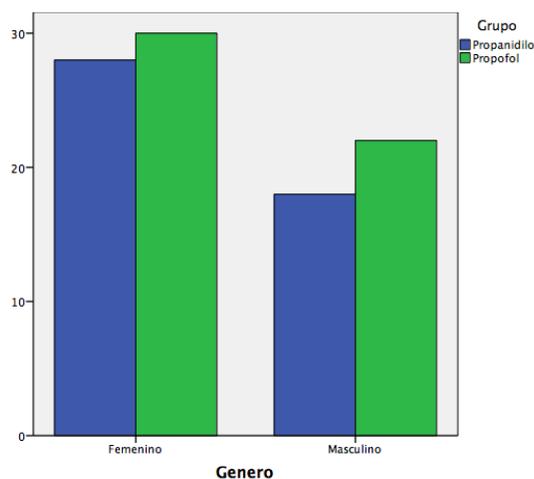


Fig. 1 análisis del número de pacientes dependiendo del genero

Tampoco se encontraron diferencias en el número de pacientes de acuerdo a la clasificación de el ASA:

ASA	Propofol	Propanidido	Total
1	12	8	20
2	30	35	65
3	4	9	13
total	46	52	98

Tabla 3. Población de acuerdo a la clasificación ASA

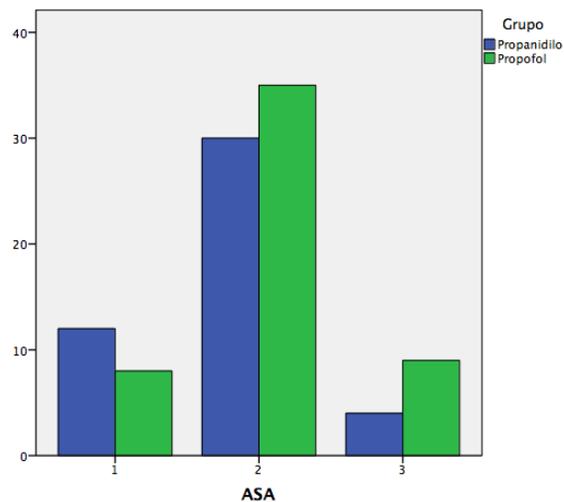


Fig. 2 Gráfica del número de pacientes acuerdo a la ASA

En relación a los hallazgos encontrados en la endoscopia tampoco hubo diferencias, De la misma forma no existieron diferencias en relación a la experiencia del endoscopista que realizó la colonoscopia.

Tiempo en alcanzar un PSI menor de 65

El tiempo en alcanzar un PSI menor de 65 fue significativamente menor en el grupo de propanidilo. A pesar de la media de tiempo entre la administración del medicamento y el inicio de la colonoscopia fue menor en el grupo de propanidilo no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. entre el tiempo de administración del medicamento y el inicio de la endoscopia

	Grupo	N	Media	Media de error estándar
Tiempo en alcanzar PSI < 65% (seg)	Propanidido	46	146.6	14.4
	Propofol	52	190.8	14.3
Tiempo inicio procedimiento (min)	Propanidido	46	16.6	8.2
	Propofol	52	28.4	13.7

Tab. 4 Se muestra el tiempo en lograr PSI < 65, y tiempo de inicio de procedimiento

Se realiza la prueba de t para la diferencia de medias, con una sig. (bilateral) estadísticamente significativo ($p < 0.05$)

Tiempo en alcanzar un PSI > 65, Seguir órdenes verbales, a los 3 y a los 15min.

Una vez terminado el procedimiento el tiempo en alcanzar un PSI > 65, en seguir ordenes verbales, el PSI con que el paciente siguió ordenes verbales fue similar para ambos grupos. Igualmente el grado de sedación medido de acuerdo a PSI a los 3 y 15 minutos después de terminado el procedimiento.

	Grupo	N	Media	Media de error estándar
Tiempo en alcanzar PSI > 90%	Propanidido	46	14.1	.52
	Propofol	52	14.2	.49
Tiempo en seguir ordenes verbales (min)	Propanidido	46	4.9	.67
	Propofol	52	5.0	.41
PSI% con el que sigue ordenes verbales	Propanidido	35	64.2	1.7
	Propofol	43	61.9	1.9
PSI 3 min después terminado medicamento	Propanidido	32	64.2	2.8
	Propofol	37	61.5	2.5
PSI 15 min después terminado medicamento	Propanidido	45	86.2	1.1
	Propofol	52	86.3	1.2

Tab. 5 Se muestra el tiempo en alcanzar PSI > de 90, tiempo en seguir órdenes verbales, PSI a los 3min, PSI a los 15min.

Durante el procedimiento no se existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grado de sedación de acuerdo a PSI entre los grupos. Pero clínicamente en el grupo de propofol se evidencio mayor numero de eventos de despertar por paciente (definiendo este como la presencia de movimientos de retiro o de falta de comodidad durante el procedimiento sin necesidad de estar o no consiente el paciente).

Saturación de Oxígeno y número de apneas

La media de saturación de oxígeno a los 3 minutos de iniciado el procedimiento, así como el nivel de saturación más bajo de oxígeno durante la colonoscopia, y la diferencia de estos con relación a la saturación basal fue significativamente mejor en el grupo con propanidilo comparado con el grupo de propofol. Igualmente la media de eventos de apnea como la media de eventos de disminución de saturación de oxígeno por paciente durante el estudio

	Grupo	N	Media	Media de error estándar
SpO2 más baja	Propanidido	45	96.7	.42
	Propofol	51	91.8	1.01
SpO2 3 min post inducción	Propanidido	46	97.6	.33
	Propofol	52	95.4	.72
Diferencia max SpO2	Propanidido	45	1.9	.33
	Propofol	51	5.8	.91
Diferencia SpO2 induc- 3min post	Propanidido	46	1.08	.28
	Propofol	52	2.1	.67
Numero de apneas	Propanidido	46	.00	.00
	Propofol	52	.40	.07
Número de eventos de desaturación < 85%	Propanidido	46	.00	.00
	Propofol	52	.29	.06

Tab. 6. Se muestra la saturación de oxígeno (SpO2) más baja, a los 3 min de inducción, diferencia de StO2 máxima y mínima, número de apneas y número de eventos de desaturación (SpO2 < 85%)

Ningún paciente en el grupo de propanidido presento algún evento de apnea o disminución de requerimientos de oxigenación. Se realizó la prueba de t para la diferencia de medias obteniendo significancia bilateral estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

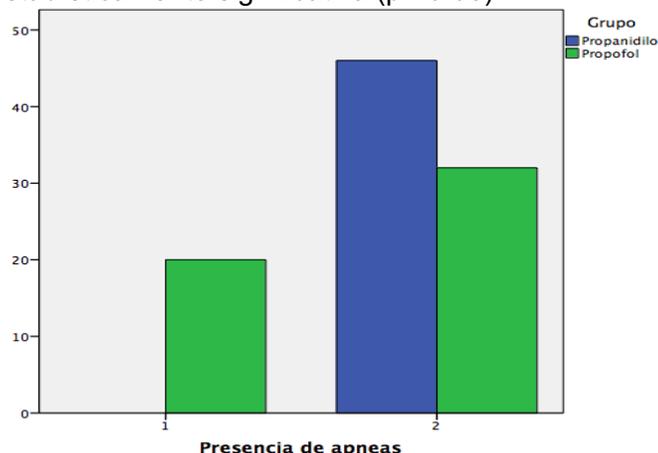


Fig. 3 Gráfica donde se muestra la presencia de apneas. Grupo 1: sí, Grupo 2: No.

		Grupo		Total
		Propanidido	Propofol	
Presencia de apneas	Sí	0 (0%)	20 (38.5%)	20 (20.4)
	No	46 (100%)	32 (61.5%)	78 (79.6)

Tab. 7 Se reporta el número y porcentaje de apneas dentro del grupo

		Propanidido	Propofol	total
Presencia de disminución SpO2	Si presentaron SpO2 <90%	0 (0,0%)	14 26,9%	14 14,3%
	No presentaron SpO2 <90	46 100,0%	38 73,1%	84 85,7%
Total		46	52	98

Tab. 8. Se muestra el número de pacientes que presentan disminución de la SPO2 y el porcentaje que representa dentro del grupo

Con una estimación de riesgo para el grupo de propofol de 2.21 con IC 95%(1.74-2.79) para presentar apneas y saturación menor al 90%.

		<i>Propanidido</i>	<i>Propofol</i>	<i>Total</i>
Necesidad de apoyo de vía aérea	Si	2	18	20
		(4,3%)	(34,6%)	(20,4%)
	No	44	34	78
		(95,7%)	(65,4%)	(79,6%)
Total		46	52	98

Tab. 9. Número de pacientes que requirieron apoyo de vía aérea dependiendo del grupo al que pertenecieron

Se aplicó la prueba de Chi cuadrada resultando estadísticamente significativo ($p < 0.05\%$) RR de 2.06 para pacientes en el grupo de propofol con IC 95%(1.5-2.76)

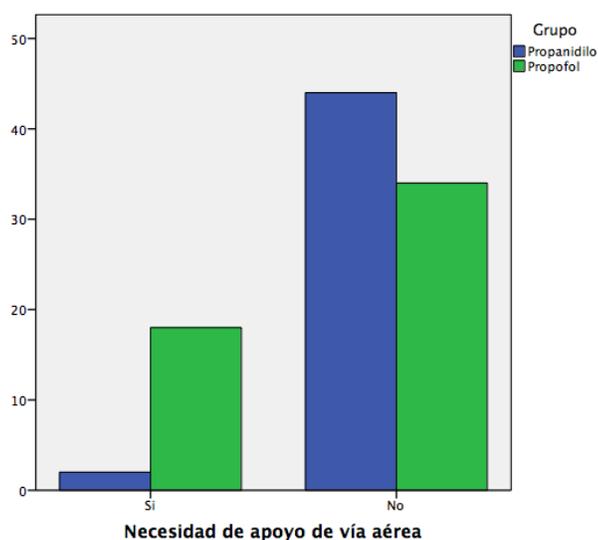


Fig. 4 Gráfica donde se muestra la necesidad de apoyo de vía aérea

Ninguno de los pacientes en ambos grupos necesitó intubación endotraqueal o colocación de algún dispositivo supraglótico.

Parámetros hemodinámicos

No se demostraron diferencias significativas en las medias de presión arterial durante el procedimiento para ambos grupos

La media de eventos de hipotensión como el número de pacientes que presentó hipotensión durante el procedimiento fue mayor aunque la media de necesidad de vasopresor (efedrina) fue similar para ambos grupos.

La media de FC a los 3 minutos de administrado el medicamento, como la media más alta y más baja de frecuencia cardíaca fueron significativamente mayores en el grupo de propanidilo.

Eventos Adversos

No se reportaron eventos adversos durante el procedimiento. Se reporta la presencia de vértigo post procedimiento en pacientes del grupo de propanidido.

		<i>Grupo</i>		<i>Total</i>
		<i>Propanidido</i>	<i>Propofol</i>	
<i>Vértigo</i>	Si	9	0	9
	No	37	52	89
<i>Total</i>		46	52	98

Tab. 10 Número de pacientes que presentaron vértigo post procedimiento

Con una prueba de chi cuadrada estadísticamente significativa ($p < 0.05$) y con una estimación de riesgo para propanidido de 2.45 con IC 95% (1.8-3).

TCN-A

En ninguno de ambos grupos se encontraron diferencias significativas entre el el basal y a los 30 min de finalizado el procedimiento. Siendo para propanidido una media de 71 segundos y para propofol 73 segundos TCN-A basal. A los 30 min propanidido 84 segundos y propofol 72 segundos.

Se realiza la prueba de t para diferencia de medias encontrando una diferencia de error estándar de 0.14.

Patrón de electroencefalograma

		<i>Grupo</i>		<i>Total</i>
		<i>Propanidido</i>	<i>Propofol</i>	
<i>Patrón EEG</i>	Delta	7	50	57
	Teta	1	1	2
	Desorganizado	38	1	39
<i>Total</i>		46	52	98

Tab. 11 patrón del EEG observado durante el estudio

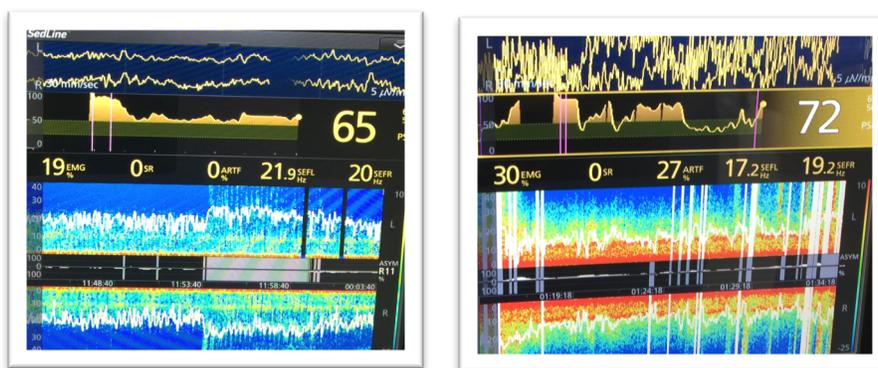


Fig. 5. Lado izquierdo monitor con onda delta característica de sedación bajo sedación con propofol, imagen del lado derecho muestra un patrón de onda desorganizado característico de la sedación con propanidido.

17. Discusión

En cuanto a los resultados que se obtuvieron durante el estudio se pudo observar que los pacientes que son sedados con propanidido no presentan apneas durante el procedimiento y por lo tanto la saturación de oxígeno se mantiene estable durante el estudio sin necesidad de utilizar dispositivos supraglóticos o mascarillas faciales. La incidencia de apneas en el grupo del propofol fue ligeramente mayor en comparación a la reportada en la literatura 38.5% vs 25%. Por lo que la saturación de oxígeno en este grupo de pacientes es menor llevando a la necesidad de usar dispositivos supraglóticos o mascarila facial. En cuanto eficiencia al comparar propanidido con propofol nos habla de que en sedaciones ambulatorias podríamos utilizarlo con mayor seguridad en pacientes con antecedente de SAOS, obesos o algun otro predictor de vía aérea difícil. Faltan muchos estudios pero este dato nos orienta a que se pueda emplear en intubación con paciente despierto manteniendo en todo momento la ventilación espontanea y por lo tanto garantizando la oxigenación

Dentro de los resultados llama la atención el tiempo transcurrido para alcanzar un PSI menor a 65% es menor en el grupo de propanidido con 146 seg vs 190 seg para propofol, lo anterior resulta ser estadísticamente significativo a favor del propanidido. En toda la bibliografía se hace incapie de la farmacocinetica característica de ser un hipnótico de acción ultracorta con menor tiempo en despertar y poder realizar actividades motoras finas, este resultado nos abre la interrogante de plantear la efectividad del propanidido en procedimientos que requieran secuencia de inducción rápida por ejemplo.¹⁵

El PSI reportado al momento de seguir órdenes verbales en nuestro estudio fue para el propofol de 61% y para el propanidido de 64 % , el cual es menor al reportado en la literatura donde se estima un PSI 80% (± 13).

Los eventos adversos como nausea o vértigo encontrados en nuestra población son similares a lo reportado en la literatura (8-10%) las características de un vértigo de probable origen central probablemente no relacionado con el tiempo de infusión pero si con la dosis empleada y la

profundidad anestésica en todos los casos mejoro con la administración de difenidol 20mg dosis única.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de despertar, probablemente este relacionando a que en ambos grupos se mantenía un PSI por arriba del valor de 55% lo cual se lograba titulado la infusión de ambos medicamentos y se evitaba “sobreanestesiar” a los pacientes manteniendo una concentración plasmática estable que asegurara un despertar más predecible y en menor tiempo.

Los diferentes patrones de EEG son la muestra de que dependiendo del sitio de acción el medicamento representa el tipo de onda que genera en el EEG, aún falta mucho por investigar en este aspecto pero sin duda alguna la monitorización transanestésica mediante EEG son herramientas para poder garantizar un plano adecuado y disminuir complicaciones atribuibles a una Burst Supresión tales como el delirium.

En cuanto a las reacciones anafilácticas reportadas anteriormente con el uso del propanidol no se presentó dentro del estudio ningún caso de reacción alérgica o anafiláctica. Debido a que nuestra población no incluía a los pacientes con antecedentes de atopia o alergia previa a algún medicamento o sustancia es otro aspecto que aún queda por esclarecer. Por lo pronto su uso se puede hacer con seguridad en pacientes sin reacciones alérgicas reportadas.

18 Conclusiones

Aún falta mucho por estudiar para poder encontrar al anestésico ideal para sedación en procedimientos ambulatorios, sin embargo el propanidido ha demostrado ser un agente útil en pacientes en procedimientos en los cuales se necesita mantener una ventilación espontánea con adecuada saturación de oxígeno evitando la instrumentalización de la vía aérea.

Aunque el estudio no demostró que con el propanidido se lograba menor tiempo de recuperación al compararlo con el "Gold Standard" si presenta mayor eficiencia en cuanto al aspecto ventilatorio y que a diferencia de propofol los pacientes que reciben sedación con propanidido no presentan apneas después de un bolo de 7mg/kg.

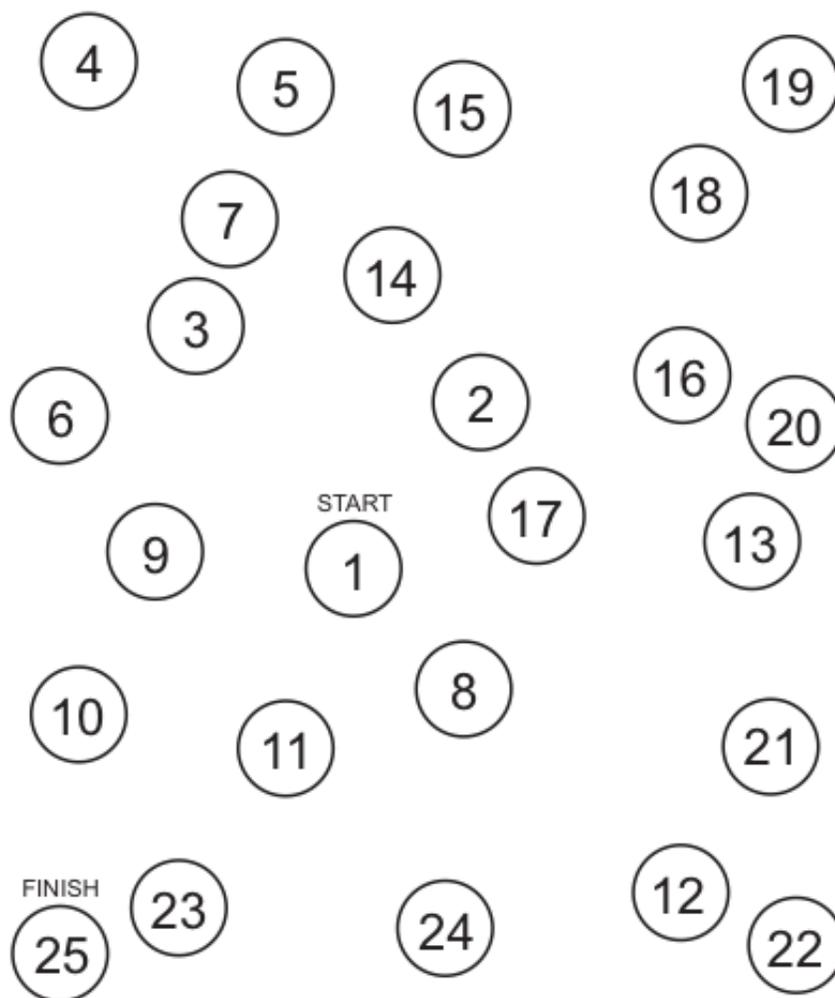
La sedación guiada/titulada mediante dispositivos como el SEDline PSI son una herramienta que va en incremento, conocer su uso y saber interpretar el EEG deberá ser parte de la formación de todo anestesiólogo, estudiar el trazo electroencefalográfico y el espectro que presentan a nivel cerebral cada uno de los agentes anestésicos empleados es un tema el cual en los últimos años ha cobrado interés y continuará en aumento.

19 Bibliográfia

1. Basavana G, MD, Farid, N What Is the Optimal Airway Management in Patients Undergoing Gastrointestinal Endoscopy? , Chapter 17; Section III , Perioperative Management, *Evidence-Based Practice of Anesthesia, 3rd Edition*
2. Conway C; Ellis D ; “Propanidid” The British Journal of Anesthesia 42, 249, 1970
3. Clark , R. “Adverse Effects of Intravenously Administered Drugs Used in Anaesthetic Practice” *Drugs* 22: 26-41 (1981)
4. Clark M., Swerdlow M. “The use of propanidid for minor surgery” The British Journal of Anesthesia , 38, 823, 1966
5. Talmage D. Egan, AZD-3043: A Novel, Metabolically-Labile Sedative/Hypnotic Agent with Rapid and Predictable Emergence from Hypnosis, *Anesthesiology* 2012, Jun, Vol. 116, 1267-1277
6. Dundee, J. W. Comparison of side effects of methohexital and thiopentone with propanidid. *Acta anaesth. scand., Suppl.* 17, 55. , 1965
7. Conway C; Ellis D ; “Propanidid” The British Journal of Anesthesia 42, 249, 1970
8. Salamenperä A. Scharlin M, Eerola R. “ Electrocardiographic changes during induction with thiopental and propanidid” *Acta Anesth, Scandinav* 1967, 11, 319-325
9. Drover D., Patient State Index, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* Vol. 20, No. 1, pp. 121–128, 2006
10. Lee K, Kim Y, Sung Y, Oh M, The Patient State Index is well balanced for propofol sedation, *HIPPOKRATIA* 2015, 19, 3: 235-238
11. Ramsay et al. Sedation levels during propofol administration for outpatient colonoscopies, *roc (Bayl Univ Med Cent)* 2014;27(1):12–15
12. Sear J et al David (Propofol Wannabes) Versus Goliath (Propofol): AZD-3043 Goes Up Against the Giant. *Anesthesia-Analgnesia* . October 2015 Volume 121-Number 4.
13. Schulz KF. *Lancet*. 2005 Apr 9-15;365(9467):1348-53
14. Gan T et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting, *Society for Ambulatory Anesthesiology Anesth Analg* 2014;118:85–113
15. Chen et al . Patient State Index vs BIS values during general anesthesia; Technology, Computing, and Simulation. *Anesth Analg* 2002;95:1669–74

Anexo 1: TCN-A test de seguimiento de números

Instrucciones: el siguiente test consiste en unir con una línea los números del 1 al 25 en orden ascendente en el menor tiempo posible, puede despegar la pluma si así lo requiere.



Anexo 2: Hoja de recolección de datos

Paciente No. _____ Grupo: _____

Edad: _____, Sexo _____, Talla: _____, ASA: _____

Indicación del procedimiento: _____

Enfermedades asociadas:

Diagnóstico al final del procedimiento:

Otros procedimientos durante el estudio:

Historia de alergias: _____ Cuales: _____

Experiencia del endoscopista: _____

Duración del procedimiento: _____

Tiempo entre el inicio a lograr PSI < 65% _____

Tiempo entre inicio medicamento e inicio procedimiento: _____

PSI 3 min de terminado: _____, PSI 15 min: _____, PSI 30 _____

Tiempo entre el fin del procedimiento y PSI >90% : _____

Tiempo entre el fin y seguir ordenes verbales : _____, PSI con el que sigue ordenes verbales: _____

Tiempo entre el fin y egreso de endoscopia: _____

Tiempo entre el fin e inicio de caminar : _____

Tiempo entre el fin y alta de recuperación: _____

SpO2 basal: _____, Saturación mas baja: _____

SpO2 3 min después de inducción: _____:

Eventos de apnea: _____, desaturación < 85%: _____, apoyo VA: _____

Intubación o vía supraglótica: _____

PAM basal: _____, PAM mas baja: _____, PAM mas alta: _____.

PAM 3 min después de la inducción: _____.

Eventos de hipotensión: _____, Efedrina: _____.

FC basal: _____, FC baja: _____, FC alta: _____.

FC 3 min después de inducción _____.

Eventos >50X': _____, 120 X': _____.

PSI 3 min después de inducción: _____, PSI bajo: _____, PSI alto: _____.

No eventos de despertar: _____.

Necesidad de vagolíticos: _____, Dolor posterior: _____.

Pesadillas o delirio post: _____.

Patrón EEG: _____.

Dosis total del fármaco: _____, Ámpulas: _____.

Dosis de fentanyl: _____.

TCN- A Basal: _____ 30 min post _____.

Reacciones adversas:

Comentarios.