

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

EVALUACIÓN DE SPI COMO MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA NOCICEPTIVA DURANTE LA ANESTESIA GENERAL

Tesis doctoral presentada por : Itxaso Merino Julián

Dirigida por : Dr. Alberto Martínez Ruiz y Dr. Pedro Bilbao Zulaica

Bilbao, 2016

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento al Dr Alberto Martínez Ruiz, profesor de Patología Quirúrgica de la Universidad del País Vasco y Jefe del Departamento de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del Hospital Universitario de Cruces, por la co-dirección y supervisión de esta Tesis Doctoral. Sin su ayuda en la consecución de todo el material necesario y su apoyo para la realización del trabajo, este estudio no habría sido posible.

Quiero extender mi agradecimiento al Catedrático Pedro Bilbao Zulaica, Jefe de Departamento de Radioterapia del Hospital Universitario de Cruces y co-director de esta Tesis, por haber formado parte de este trabajo, aportando sus consejos y orientaciones.

También deseo mostrar mi agradecimiento a los profesionales del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Cruces al haber permitido llevar a cabo en sus quirófanos la recogida de datos para la elaboración de esta tesis.

Debo agradecer a la empresa General Electric el haber puesto a mi disposición los recursos materiales que se le han solicitado.

Finalmente, agradezco a mi familia por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	P.8
1.1 DEFINICION DE LA ANESTESIA Y SUS COMPONENTES	P.9
1.1.1: Inmovilidad	P.10
1.1.2: Amnesia e inconsciencia	P.13
1.1.3: Control hemodinámico y endocrino	P.14
1.2 DEFINICIÓN DE ANALGESIA Y NOCICEPCIÓN	P.14
1.2.1 : Vías de nocicepción	P.15
1.2.2 : Neurotransmisores implicados en el dolor	P.17
1.2.2.1 : Sistema noradrenérgico	P.18
1.2.2.2 : Sistema serotoninérgico	P.19
1.2.2.3 : Sistema dopaminérgico	P.20
1.3 RELACIÓN ENTRE ANALGESIA Y ANESTESIA	P.21
1.4 RESPUESTA AL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON LA ANALGESIA Y LA ANESTESIA	P.22
1.4.1 : Factores modificadores de la respuesta al estrés	P.24
1.5 MÉTODOS DE LA MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA DEL DOLOR	P.25
1.5.1 : Escalas clínicas	P.28
1.5.2 : Sistema autonómico y el dolor : respuestas hemodinámicas	P.28
1.5.3 : Electromiograma (EMG) y el dolor	P.30
1.5.4 : Reflejos nerviosos alterados por el dolor	P.31
1.5.4.1 : Supresión del barorreflejo cardíaco	P.31
1.5.4.2 : Pupilometría	P.32
1.5.4.3 : Umbral reflejo RIII, o reflejo de retirada	P.32
1.5.5 : Pletismografía y el dolor - SPI	P.33
1.5.6 : Parámetros derivados del electroencefalograma (EEG)	P.35
1.5.6.1 Análisis espectral del EEG	P.37
1.5.6.1.1 : Límite espectral 95	P.38
1.5.6.1.2 : Ratios de potencia relativa o absoluta	P.39
1.5.6.1.3 : Amplitud de señal del EEG	P.40
1.5.6.2 : Análisis biespectral (BIS) del EEG	P.40
1.5.6.3 : Entropía espectral balanceada en tiempo y frecuencia	P.43
1.5.7 : Concentración de analgésicos	P.45
1.6 RESPUESTAS SOMÁTICAS Y SU RELACIÓN CON EL DOLOR	P.45
1.7 USO DE LA MASCARILLA LARÍNGEA Y LA ANALGESIA	P.46
1.8 USO DE LA LAPAROSCOPIA Y SU RELACIÓN CON LA ANALGESIA	P.47
1.9 TIEMPOS DE EDUCCIÓ N ENTRE DIFERENTES ANÉSTESICOS GENERALES, EL PROPOFOL Y EL DESFLURANE	P.48
1.9.1 : Propofol	P.49
1.9.2 : Desflurane	P.50
1.9.3 : Uso de sistemas de infusión continua, según concentración en el lugar de efecto (TCI)	P.52

ÍNDICE

2 HIPÓTESIS DE TRABAJO	P.56
3 OBJETIVOS DEL TRABAJO	P.58
4 MATERIAL Y MÉTODOS	P.60
4.1 INFORMACIÓN GENERAL	P.61
4.2 DURACIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO	P.61
4.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA	P.61
4.4 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	P.61
4.4.1 : Criterios de inclusión	P.61
4.4.2 : Criterios de exclusión	P.62
4.5 NÚMERO DE SUJETOS PREVISTO	P.62
4.6 DESARROLLO DEL ESTUDIO CLÍNICO	P.63
4.6.1 : Preoperatorio	P.63
4.6.2 : Intraoperatorio	P.64
4.6.2.1 : Inducción anestésica	P.68
4.6.2.2 : Mantenimiento quirúrgico	P.69
4.6.2.3 : Recuperación anestésica	P.70
4.7 RECOGIDA DE DATOS	P.71
4.7.1 : Medición de las variables objeto del estudio	P.72
4.7.1.1 : Variables principales de evaluación y tiempo de medición	P.72
4.7.1.2 : Variables secundarias de evaluación y tiempo de medición	P.73
4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	P.73
4.8.1 : Análisis descriptivo	P.73
4.8.2 : Análisis comparativo	P.74
5 RESULTADOS	P.77
5.1 ESTADÍSTICA DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO	P.78
5.2 MODELO LINEAL GENERALIZADO	P.82
5.3 COMPARACIÓN DE DOSIS DE REMIFENTANILO	P.86
5.3.1 : Análisis de la duración de la intervención quirúrgica, según el tipo de mantenimiento (con propofol o con desflurane)	P.86
5.3.2 : Análisis de la dosis total de remifentanilo, según la técnica quirúrgica	P.87
5.3.3 : Análisis de la dosis total de remifentanilo, según el tipo de manipulación de la vía aérea	P.88
5.3.4 : Análisis de la dosis total de remifentanilo, según el tipo de mantenimiento anestésico (propofol versus desflurane)	P.89
5.4 COMPARACIÓN DE LOS TIEMPOS DE EDUCIÓN, ENTRE EL GRUPO DE DESFLURANE Y EL DE PROPOFOL. COMPARACIÓN SPI, HR Y BIS ENTRE MASCARILLA LARÍNGEA E INTUBACIÓN	P.91
5.4.1 : T-Student entre propofol y desflurane, en tiempo de apertura ocular	P.92
5.4.2 : T-Student entre propofol y desflurane , y respuesta a ordenes	P.92
5.4.3 : T-Student entre propofol y desflurane, para extubación	P.93
5.4.4 : T-Student entre propofol y desflurane, para inicio de conversación normal.....	P.94
5.4.5 : T-Student para comparar la diferencia en los niveles de SPI, entre el grupo de pacientes en las que se colocó una mascarilla laríngea y aquellas que requirieron una intubación endotraqueal	P.95
5.4.6 : T-Student para comparar la diferencia en los niveles de HR (frecuencia cardíaca), entre el grupo de pacientes en las que colocó una mascarilla laríngea y aquellas que requirieron una intubación endotraqueal	P.96
5.4.7 : T-Student para comparar la diferencia en los niveles de BIS entre el grupo de las pacientes en las que se colocó una mascarilla laríngea y aquellas que requirieron una intubación endotraqueal	P.97

5.5 REALIZACIÓN DE CURVAS COR-ROC	P.99
5.5.1 : Curvas ROC para el estímulo de la manipulación de la vía aérea	P.99
5.5.1.1 : Curvas ROC para manipulación de la vía aérea con ML	P.101
5.5.1.2 : Curvas ROC para manipulación de la vía aérea con IOT	P.102
5.5.2 : Curvas ROC para estímulo de incisión quirúrgica	P.103
5.5.3 : Curvas ROC para las variables de interés en la colocación del primer trocar de laparoscopia	P.105
5.5.4 : Curvas ROC para las variables de interés durante la insuflación del neumoperitoneo	P.106
5.5.5 : Curvas ROC para las variables estudiadas durante la administración del beta-agonista efedrina	P.108
5.5.6 : Curvas ROC para las variables estudiadas de interés en la aparición de respuestas somáticas de las pacientes	P.109
5.5.6.1 : Capacidad de detección de respuestas somáticas si la manipulación de la vía aérea se realizó con mascarilla laríngea (ML)	P.111
5.5.6.2 : Capacidad de detección de respuestas somáticas si la manipulación de la vía aérea se realizó mediante intubación (IOT)	P.112
5.6 CORRELACIÓN VARIABLES DE TIEMPO	P.113
5.7 REALIZACIÓN CURVAS KAPLAN MEIER PARA DETERMINACIÓN DE LA DIFERENCIA EN TIEMPOS DE EDUCCIÓN-DESPERTAR SEGÚN EL TIPO DE MANTENIMIENTO	P.114
5.7.1 : Kaplan Meier para la apertura ocular desde el final de la administración de anestésicos, entre el grupo de propofol y desflurane	P.115
5.7.2 : Kaplan Meier para la respuesta a órdenes verbales desde el final de la administración de anestésicos, entre el grupo de propofol y desflurane	P.116
5.7.3 : Kaplan Meier para la extubación-retirada de la mascarilla laríngea desde el final de la administración de anestésicos, entre el grupo de propofol y desflurane	P.117
5.7.4 : Kaplan Meier para el inicio de una conversación normal desde el final de la administración de anestésicos, entre el grupo de propofol y desflurane	P.118
6 DISCUSIÓN	P.120
6.1 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DEL SPI PARA VALORAR NOCICEPCIÓN Y COMPARACIÓN CON EL RESTO DE PARÁMETROS	P.121
6.1.1. : Comparar el parámetro SPI respecto a los parámetros hemodinámicas para predecir la presencia de respuesta ante el estrés	P.126
6.1.2 : Comparar el parámetro SPI respecto a los parámetros electroencefalográficos para predecir la presencia de respuesta ante el estrés	P.130
6.1.3 : Comparar el parámetro SPI respecto a los parámetros electromiográficos (EMG) para predecir la presencia de respuesta ante el estrés	P.132
6.1.4 : Comparar la capacidad del SPI para detectar la presencia de respuestas somáticas, incluidas las respuestas motoras, respecto a los parámetros habituales	P.135
6.2 EVALUACIÓN DE LA DIFERENCIA ENTRE MASCARILLA LARÍNGEA Y LA INTUBACIÓN OROTRAQUEAL EN REQUERIMIENTOS ANALGÉSICOS...	P.135
6.3 EVALUAR DIFERENCIA EN REQUERIMIENTOS ANALGÉSICOS ENTRE CIRUGÍA ABIERTA Y LAPAROSCÓPICA	P.137
6.4 COMPARAR PARÁMETROS INDICADORES DE ANALGESIA, PREVIO Y POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE EFEDRINA	P.139
6.5 VALORAR SI EL USO DE DESFLURANE DISMINUYE LA NECESIDAD DE OPIOIDES FRENTE AL PROPOFOL	P.140
6.6 ESTUDIAR SI EL DESFLURANE REQUIERE MENOR TIEMPO PARA DESPERTAR QUE EL PROPOFOL	P.142

7 CONCLUSIONES	P.144
8 BIBLIOGRAFÍA	P.146
9 ANEXOS	P.167
9.1 COMPARACIÓN CURVAS ROC	P.168
9.1.1 : Manipulación de la vía aérea	P.168
9.1.2 : Preincisión	P.172
9.1.3 : Petrócar	P.176
9.1.4 : Neumoperitoneo	P.180
9.1.5 : Administración de efedrina	P.185
9.1.6 : Respuestas somáticas	P.189
9.1.7 : Curvas ROC – manipulación de la vía aérea con ML	P.193
9.1.8 : Curvas ROC – manipulación de la vía aérea con IOT	P.198
9.1.9 : Curvas ROC, para detección respuestas somáticas SI, manipulación vía aérea con ML	P.202
9.1.10 : Curvas ROC, para detección de respuestas somáticas SI, manipulación vía aérea con IOT	P.206
9.2 MODELO LINEAL GENERALIZADO	P.210
9.2.1 : Pruebas de efectos intra-sujetos	P.211
9.2.2 : Pruebas de contrastes intra-sujetos	P.215
9.2.3 : Pruebas de los efectos inter-sujetos	P.219
9.3 ALEATORIZACIÓN POR BLOQUES	P.221

1 INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN DE LA ANESTESIA Y SUS COMPONENTES

Actualmente, unos 60.000 pacientes en Estados Unidos son sometidos diariamente a un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general. La alta prevalencia de esta práctica choca con la inexistencia de una definición precisa de esta técnica y con el desconocimiento de la fisiología exacta por la cual se produce.

La anestesia general ha sido redefinida en muchas ocasiones a lo largo de su corta historia. Sin embargo, todavía no existe consenso ni tan sólo sobre cuáles son los componentes básicos de la anestesia general.

Hasta el año 1847, año en el que Morton realizó una demostración pública de anestesia con el éter, los pacientes solían estar despiertos durante los procedimientos quirúrgicos y habitualmente sufriendo dolor. No se consideraba que tuvieran que estar inconscientes y se le daba mucha más importancia a la analgesia que a la inconsciencia. Teniendo en cuenta este antecedente, es lógico que pocos pacientes permitieran estar inconscientes, si era posible conseguir la analgesia por otros medios.

Sólo cuando se objetivó que la inconsciencia precedía a la analgesia completa con fármacos como el éter y el cloroformo, se concluyó que la inconsciencia era parte de la anestesia general. La inconsciencia también era importante para el cirujano, dado que garantizaba que el paciente permaneciera en silencio, facilitando la rapidez y la concentración del cirujano.

Snow¹ definió los efectos del éter en estadios, desde la consciencia hasta el coma profundo, la flacidez muscular y la parálisis respiratoria. Más adelante, Guedel² describió los 4 estados del éter, muy similares a los que Snow ya caracterizó.

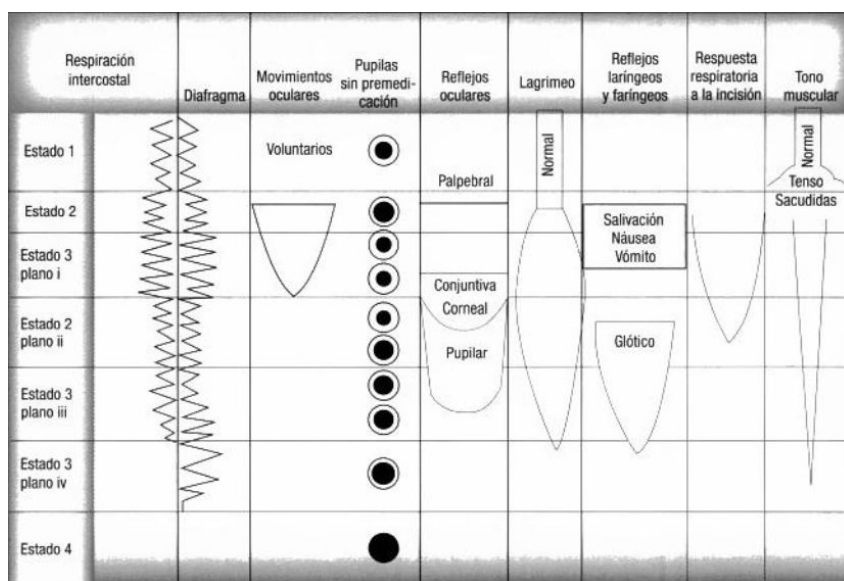


Gráfico 1.1 : Estados del éter según Guedel².

En 1993 Kissin³ definió la anestesia, según el espectro de acciones que producían los anestésicos generales, que incluían la ansiolisis, la amnesia, la inconsciencia. Además, introdujo la protección de los reflejos cardiovasculares, la analgesia y la ausencia de respuesta motora entre sus características. Entendía que el amplio abanico de acciones de los anestésicos generales, depende de sus distintas dianas farmacológicas en diferentes lugares de acción, lo que hace que un mismo agente pueda producir varias acciones diferentes, según la dosificación. Queda claro desde entonces que la anestesia es un conjunto de objetivos a conseguir, más que un estado único.

Barash⁴ define la anestesia como una condición reversible inducida por drogas, que incluye características fisiológicas y comportamentales como son: la inconsciencia, la amnesia, la analgesia y la acinesia o inmovilidad. Adicionalmente, se exige que exista una estabilidad del sistema autónomo, cardiovascular, respiratorio y termorregulador. Esta es una definición muy completa sobre cuáles son los deseos de cualquier anestesiólogo, a la hora proceder a realizar una anestesia general. Pero ¿engloba únicamente aquellos aspectos que son esenciales que se cumplan durante una anestesia general?.

Antognini⁵, tiene más que claro que siguiendo cuestiones meramente prácticas, la anestesia general está formada únicamente por la inconsciencia, la amnesia y la inmovilidad ante un estímulo doloroso. Este autor considera que la analgesia no es esencial en la anestesia general, puesto que los pacientes bajo anestesia general están inconscientes y por lo tanto, no pueden percibir dolor. No obstante, recalca que muchas de las drogas anestésicas son simultáneamente analgésicas y al mismo tiempo ayudan al control hemodinámico del paciente. Más acertado hubiera sido que explicase que algunos anestésicos generales no poseen características analgésicas y aun así, son capaces de producir un estado de anestesia general, como es el caso de muchos de los anestésicos endovenosos(barbitúricos, etomidato, benzodiacepinas....etc)

Los objetivos anestésicos serían, por lo tanto:

1.1.1 : Inmovilidad

En la anestesia, la inmovilidad se define mediante el concepto de **MAC** (minimum alveolar concentration, concentración mínima alveolar) acuñado por Ekel y Eger en 1963⁶. La MAC es la dosis necesaria de un anestésico para causar la supresión del movimiento en el 50% de los humanos o animales ante un estímulo doloroso.

Además de indicar la dosis a la que se inmoviliza al 50% de los sujetos, la MAC fue desarrollada como un método para poder comparar concentraciones equipotentes de anestésicos. Por ejemplo, se sabe que una MAC de sevoflurane de 2% es equipotente a una MAC del 7% de

desflurane o una MAC del 1 % de isoflurane. Estas diferencias pueden ser explicadas mediante la farmacocinética y farmacodinamia de los distintos gases anestésicos.

Más adelante, se definieron distintos tipos de concentración mínima alveolar (MAC) para otros objetivos de la anestesia: **MAC awake** (dosis de anestésico a la que el 50% de los individuos se encuentran inconscientes) o **MAC BAR** (dosis a la que el 50% de los individuos no presentan una respuesta hemodinámica frente a un estímulo doloroso durante la anestesia general).

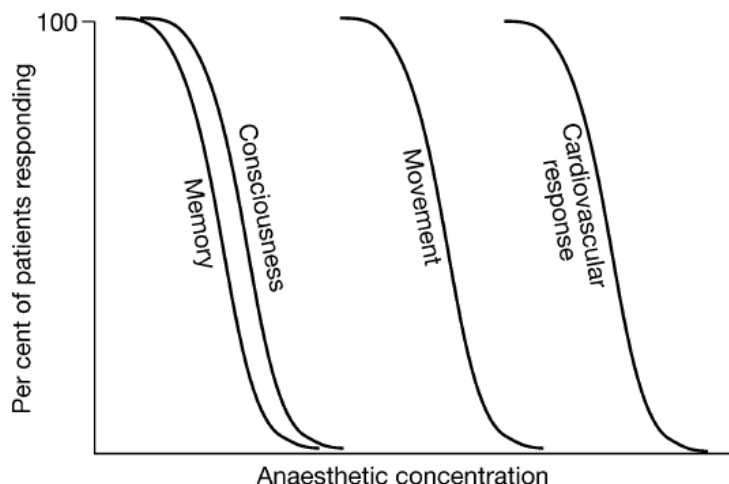


Gráfico 1.1.1.1 : Curvas de respuesta de los pacientes. La dosis efectiva para que el 50% de los pacientes estén inconscientes se denomina MAC awake, que es aproximadamente el 30-40% de la dosis de MAC, concentración a la que el 50% de los individuos no se mueven en respuesta a un estímulo doloroso. La MAC awake suele ser mayor ante un estímulo doloroso. Por último, se encuentra la MAC BAR, que es la concentración anestésica a la cual se bloquea la respuesta cardiovascular secundaria a la estimulación en el 50% de los pacientes.

Durante muchos años se ha sugerido que el cerebro era la única diana de los anestésicos generales, ya que en esta localización se consigue la consciencia, la mneseia (recuerdo) y en muchas ocasiones, el inicio del movimiento.

En 1994, Zbiden⁷ explicó en un estudio que la concentración para impedir la respuesta al movimiento (MAC) es dependiente de la intensidad del estímulo, por lo que la MAC aumentaba si el estímulo doloroso que se producía era de una mayor intensidad.

En el mismo año, Rampil⁸ sugirió que la médula espinal era uno de los lugares de acción de los anestésicos y donde se impedía la generación del movimiento. En su estudio, Rampil evidenciaba que en ratas descerebradas a nivel precolicular (se resecaban las estructuras del encéfalo, por lo que era imposible toda conexión con la médula espinal), la MAC antes y después de la eliminación de dichas estructuras no variaba ante un estímulo doloroso.

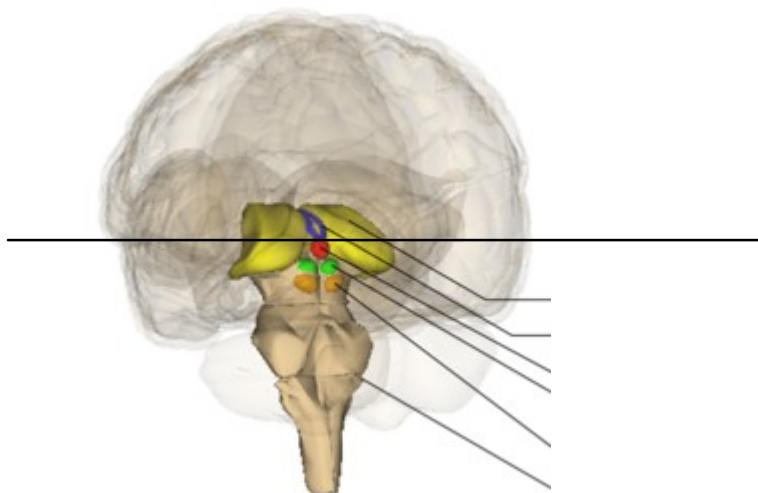


Figura 1.1.1.1: Sección a nivel colicular. Se impide la transmisión de información de la médula espinal hacia el encéfalo y viceversa.

Es decir, las estructuras supraespinales que habían sido resecaadas, no eran los lugares de acción del anestésico y no influían en la MAC.

Otro estudio fue realizado mediante sección hipotérmica de la médula espinal torácica⁹. Se midió la MAC necesaria en los miembros superiores (encima de la lesión) y en los miembros inferiores (por debajo de la lesión) antes y después de la sección. Los resultados indicaron que la MAC en los miembros inferiores no variaba. Concluyeron que la inmovilidad ante el dolor producida por el anestésico se debía a su acción en la médula espinal, ya que en ausencia de influencias supraespinales (tras la sección), la concentración de anestésico necesaria seguía siendo la misma.

Así mismo, hay evidencias que indican que la acción de los anestésicos a nivel espinal (inmovilidad) podría también influenciar otros objetivos supraespinales de los anestésicos, como son la inconsciencia y la amnesia. Parece que la inhibición de la información espinal que asciende al cerebro disminuye las necesidades de anestésico requeridas para impedir el despertar (la vuelta a la consciencia) del paciente. Si disminuimos la información que debe procesar el cerebro, que es lo que acontece al bloquear los impulsos procedentes de la médula espinal, es probable que el cerebro trabaje en condiciones mínimas y por lo tanto, dosis menores de anestésico puedan producir la inconsciencia y la amnesia, ya que hay menos redes neuronales que desactivar :

- a) Se necesita menos dosis de anestésico general para impedir el movimiento por dolor por encima del nivel del bloqueo, conseguido mediante la inyección de anestésicos locales a nivel de la médula espinal (técnica epidural o subaracnoidea). Estas técnicas, inhiben el dolor y el movimiento (al mismo tiempo que originan un bloqueo autonómico) en la zona de la médula espinal en la que se realizan y caudalmente a la misma. Por lo tanto, disminuyen la información que llega a las estructuras encefálicas.
- b) Son necesarias menos dosis de anestésico general para conseguir la sedación de los pacientes , si se ha realizado una técnica epidural o subaracnoidea previamente. Se

supone que estas técnicas inhiben las aferencias que llegan al cerebro desde la médula, reduciendo por lo tanto la probabilidad de arousal-despertar.

- c) Adicionalmente, los anestésicos generales volátiles y endovenosos, bloquean los impulsos aferentes en la médula espinal. Por lo tanto, estos impulsos dolorosos no llegan al cerebro y como se ha comentado anteriormente se disminuye el estado de alerta, siendo más probable la inconsciencia y la amnesia.

1.1.2 : Amnesia e incoscienza

Se define como consciencia la conciencia de uno mismo y del medio ambiente que lo rodea. Depende de la puesta en marcha de procesamientos de alto orden a nivel encefálico, con varias estructuras a este nivel formando parte de dichos procesamientos.

Anestesiológicamente se denomina **MAC awake**, término creado por Stoelting¹⁰, la concentración a la cual el anestésico es capaz de producir la inconsciencia del paciente.

Junto con el término consciencia, durante la anestesia se busca adicionalmente la amnesia, es decir, el no recuerdo de la intervención quirúrgica y de nada que haya acontecido durante la misma. Esta condición es necesaria, puesto que el recuerdo de la experiencia quirúrgica puede dar lugar a un síndrome de stress post-traumático y a un aumento de la morbilidad, lo que se ha denominado el temible “despertar intraoperatorio” y cuya prevención ha merecido las últimas grandes investigaciones sobre anestesia (estudios BE-UNAWARE y BAG-trial) y el desarrollo de los monitores de profundidad anestésica, mediante el procesamiento de la señal electroencefalográfica (EEG).

La memoria se divide para su estudio en dos tipos:

- a) La memoria implícita: aquellos recuerdos que no recordamos de forma exacta, pero que mediante tests específicos se puede evidenciar que la información ha sido retenida. Se pierde antes que la consciencia.
- b) La memoria explícita: lo que habitualmente llamamos recuerdos. Se pierden a la par que la consciencia o incluso antes. Una explicación a estos hallazgos es que la consciencia depende de la actividad cortical, que es más sensible a los anestésicos que la actividad subcortical¹¹.

1.1.3 : Control hemodinámico y endocrino

Se denomina **MAC BAR** a la concentración de anestésico necesaria para bloquear las respuestas adrenérgicas ante el estímulo nociceptivo durante la anestesia general¹².

Se considera una respuesta positiva un incremento de al menos un 10% de la frecuencia cardíaca, la presión arterial o los niveles circulantes de catecolaminas.

Los estudios han indicado que no todos los anestésicos generales son capaces de bloquear las respuestas hemodinámicas ante la estimulación. Esta actuación puede ser debida a que algunos anestésicos no tienen apenas acciones analgésicas y por lo tanto, no pueden eliminar la respuesta autonómica secundaria al estímulo doloroso y otra opción menos plausible, es la incapacidad de acción directa sobre el corazón y los vasos.

Las respuestas hemodinámicas frente a la cirugía están íntimamente relacionadas con el daño tisular y el estrés secundario a la cirugía, que serán ampliamente tratados en el apartado de nocicepción.

1.2 DEFINICIÓN DE ANALGESIA Y NOCICEPCIÓN

Se define **nocicepción** según la IASP (International Association for the Study of Pain) como: “la detección, transducción y transmisión del estímulo doloroso que produce una respuesta autonómica en el paciente a pesar de estar inconsciente” (2008)¹³. Es el proceso neuronal mediante el que se codifican y procesan los estímulos potencialmente dañinos para los tejidos. Es una definición mucho más acertada que la anterior, en la cual sólo se caracterizaba el dolor como “una sensación o una experiencia sensorial incómoda asociada con una daño actual o potencial tisular”.

El dolor es una de las sensaciones más incómodas del ser humano, siendo incluso objetivable en la vida fetal, donde se ha evidenciado que estímulos nociceptivos producen respuestas estresantes, que son detectables con la tecnología actual¹⁴.

La analgesia se define como el alivio del dolor o la ausencia del dolor, en respuesta a una estimulación que normalmente sería dolorosa. Depende de la interacción entre la estimulación dolorosa (y su intensidad) y el estado de antinocicepción y de alerta en la que se encuentre el paciente (si el paciente se encuentra amenazado, es posible que sienta menos dolor del habitual para dicho estímulo, lo cual es un mecanismo para que el dolor no le impida desplazarse y huir).

A pesar de que el dolor es algo subjetivo, actualmente se intenta documentar y cuantificar la presencia de dolor de forma objetiva, mediante la monitorización clínica. No obstante, en la

elaboración de estos métodos de detección, no hay que olvidar lo que Cross¹⁵ decía en 1994: *“los aspectos afectivos-motivacionales del dolor se originan en la periferia y sufrir no sólo es una cuestión del neocórtex, es mucho más anciano y primitivo filogenéticamente, como lo reflejan los tractos y las redes neuronales que están involucrados en todo el sistema nervioso central”*.

Aunque esta afirmación se realizó para los pacientes que se encontraban no anestesiados (despiertos), es necesario tener en cuenta los mecanismos subcorticales a la hora de desarrollar medidores objetivos de analgesia-antinocepción en pacientes anestesiados, ya que también dichos mecanismos filogenéticamente primitivos se ponen en acción durante la inconsciencia producida por la anestesia general.

Además, estas palabras de Cross podría explicar la asociación existente entre la analgesia y la anestesia de forma involuntaria. Ambas dependen de mecanismos corticales y subcorticales, residen en mecanismos neurales muy primitivos, como son la capacidad de recordar y estar despierto y la capacidad de sentir dolor y las respuestas defensivas que lo acompañan. Ambas forman parte de los mecanismos de supervivencia más antiguos: el dolor-nocicepción te avisa de un potencial peligro que te amenaza y el estar despierto y recordar, te ayudará a intentar evitar ese peligro y que puedas luchar contra él llegado el momento.

Sin embargo, durante la anestesia general lo que se debe monitorizar es la nocicepción y tratar mediante fármacos analgésicos, ya que el paciente debe encontrarse inconsciente y por lo tanto no se puede definir como dolor lo que siente.

1.2.1 : Vías de nocicepción

En las vías de la nocicepción se pueden diferenciar tres componentes:

a) Neurona de primer orden, que tiene su cuerpo en el ganglio de la raíz dorsal espinal o en el ganglio trigeminal. Transmite el “dolor”-daño tisular del receptor periférico a neuronas de segundo orden.

Los estímulos térmicos, mecánicos o químicos que alcanzan un rango doloroso y causan un daño tisular, activan fibras nerviosas nociceptivas, que son terminaciones nerviosas libres localizadas en la piel, las mucosas, las membranas, la fascia, los tejidos conectivos, los órganos, los ligamentos, las cápsulas articulares, el periostio, los músculos, los tendones y los vasos arteriales. Estos receptores serían la parte distal de las neuronas de primer orden (sus dendritas).

b) *Neurona de segundo orden*, sita en el asta dorsal de la médula espinal, cuyo axón cruza la línea media y asciende supraespinalmente por el tracto espinotalámico (más nuevo filogenéticamente y más importante) o espino-reticulotalámico, espino-mesencefálico, espino-parabraquio-amigdalario y espino-braquio-hipotalámico, (son los responsables del componente afectivo del dolor, son más ancianos y están llenos de receptores opioides).

Según su diámetro, estructura y velocidad de conducción, las fibras nociceptivas se diferencian en fibras tipo **A δ** , **A β mielínicas** o **C amielínicas**. La mielina aumenta la velocidad de conducción.

Las fibras A β responden a estímulos mecánicos ligeros como el toque. Habitualmente no median la sensación del dolor, pero sí modulan la percepción del mismo y alivian el dolor, porque activan interneuronas inhibitoras en la médula espinal¹⁶⁾.

Las fibras A δ transmiten el dolor agudo, bien localizado provocado por estímulos mecánicos y térmicos.

Las fibras C amielínicas se encargan del dolor sordo mal localizado quemante, producido por un estímulo térmico importante o por presión mecánica sostenida.

Las neuronas de segundo orden pueden ser:

- **Neuronas específicas nociceptivas**, en la lámina I de la médula espinal sólo responden a los estímulos nociceptivos.

- **Neuronas de amplio rango dinámico o WDR** (wide dynamic range), localizadas en lámina IV a VI de la médula espinal. Responden no sólo al dolor, sino que también a estímulos suaves. Reciben la información directamente de las fibras A δ y A β e indirectamente de las fibras C, integrando aferencias dolorosas y otras informaciones inocuas. Las neuronas WDR codifican estímulos dolorosos y están involucradas en mecanismos de supresión medular segmentaria del dolor. También tienen un papel esencial en el fenómeno denominado de "wind up", muy relacionado con los receptores de NMDA y con el desarrollo del dolor visceral¹⁷⁾.

c) Neurona de tercer orden a nivel supraespinal.

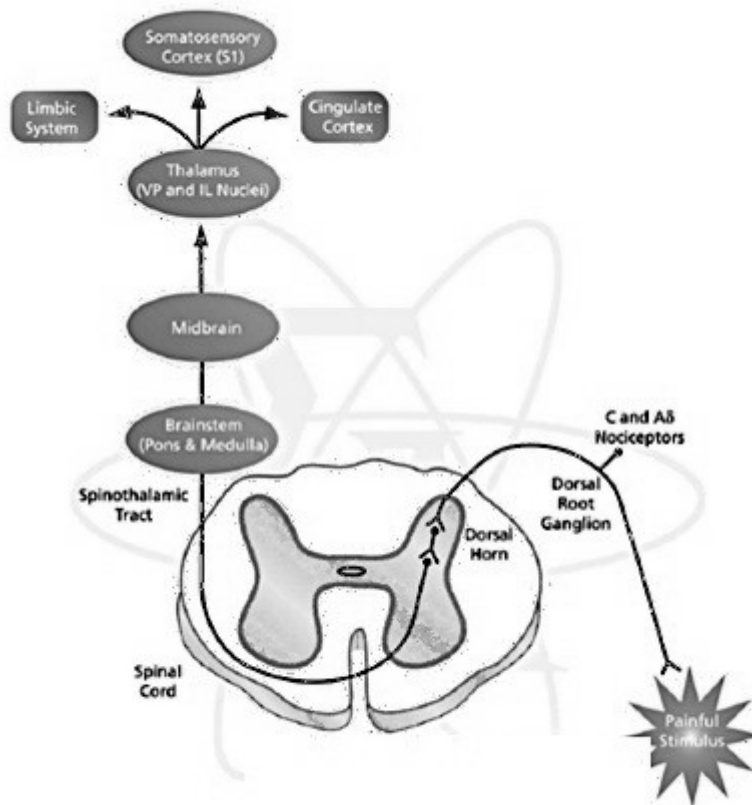


Figura 1.2.1.1 : Esquema de las vías del dolor, donde se objetiva la primera neurona y la segunda neurona espinal. También se observan centros espinales y encefálicos, implicados en la transmisión del dolor¹⁸.

Adicionalmente a estas vías ascendentes del dolor por las cuales las aferencias dolorosas periféricas llegan al sistema nervioso central (médula espinal hasta córtex), existen unas vías descendentes del dolor desde el córtex, el tálamo y el troncoencefalo, que se encargan de modular (intensificar o inhibir) las sensaciones dolorosas.

1.2.2 : Neurotransmisores implicados en el dolor

Múltiples son los neurotransmisores y las sustancias implicadas en la transmisión del dolor, sobre las cuales se puede actuar farmacológicamente (**Figura 1.2.2.1**), para conseguir una correcta analgesia.

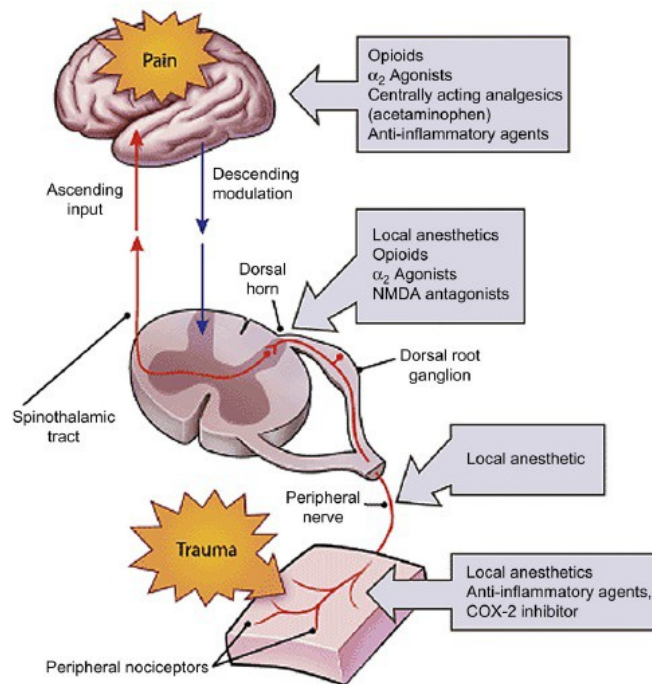


Figura 1.2.2.1 : Agentes farmacológicos y sus posibles dianas en las vías del dolor¹⁹.

Así mismo, son varios los neurotransmisores implicados en las vías del dolor a nivel sub/cortical. Simultáneamente, están involucrados en las vías encargadas de mantener la consciencia y de la formación de la memoria, reforzando la idea de una asociación importante entre las vías del dolor y los lugares en los que actúan los anestésicos generales, siendo estos los mismos neurotransmisores en muchas ocasiones. Aunque solo hablaremos sobre los sistemas de noradrenalina, serotonina y dopamina, hay otros neurotransmisores implicados. Por ejemplo, la acetilcolina, el glutamato, etc., también forman parte de los neurotransmisores que están implicados en los mecanismos de la analgesia y la anestesia.

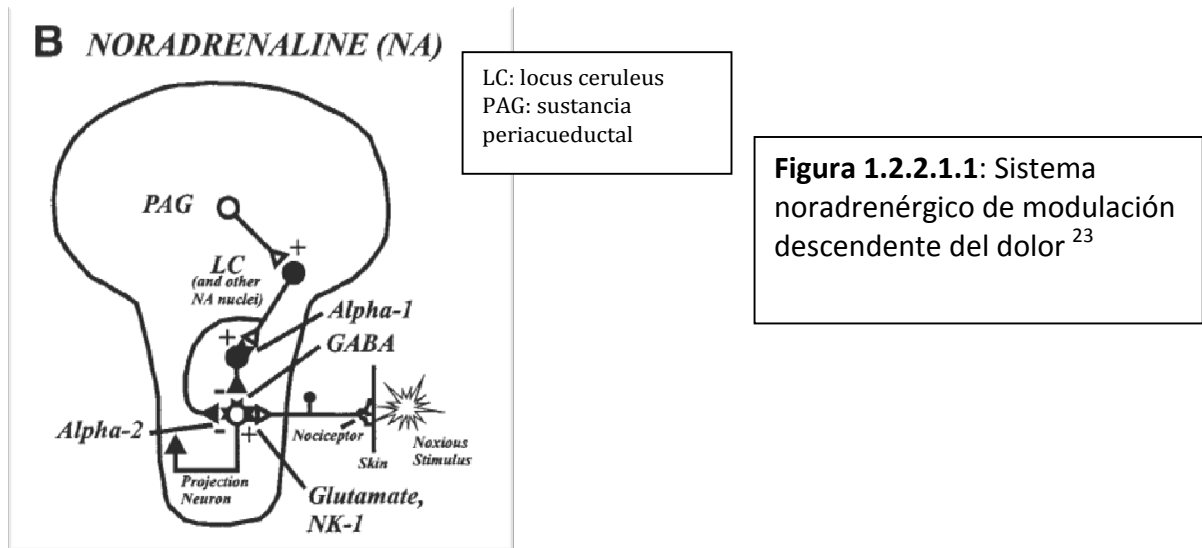
1.2.2.1: Sistema noradrenérgico

La noradrenalina es biosintetizada a partir de la tirosina, neural y extraneuralmente. Las principales fuentes de noradrenalina neurales son el troncoencéfalo y periféricamente los nervios simpáticos. Está involucrada en la modulación de la transmisión nociceptiva y en el control del dolor. Estas vías neurales noradrenérgicas, reciben información directa sobre el dolor, la temperatura y el metabolismo.

Habitualmente, la noradrenalina se encarga de inhibir endógenamente el dolor. Como se encarga de la respuesta del organismo ante una amenaza, es lógico que el dolor se minimice para no obligar a una inmovilidad, que impida al organismo huir. A nivel de la médula espinal, la noradrenalina modula presinápticamente, la actividad de las fibras aferentes y postsinápticamente, tanto las interneuronas inhibitorias como las excitatorias.

El locus ceruleus, núcleo de gran importancia en el sistema noradrenérgico, se encuentra en el puente dorsal y forma parte del sistema inhibitorio descendente del dolor. Así mismo, el locus ceruleus está implicado en el control cardiovascular y en los procesos regulados por el estrés y la emoción²⁰. Adicionalmente, el locus envía proyecciones a otras estructuras como el córtex, el tálamo, la amígdala, la sustancia gris periacueductal (PAG), el hipocampo y el hipotálamo²¹.

Las neuronas noradrenérgicas del LC (locus ceruleus) responden a estímulos externos, ambientales y a funciones comportamentales como la vigilancia, la alarma y la ansiedad. Es más, el estímulo doloroso produce la expresión del protooncogen c-fos en el locus ceruleus²². Esto refuerza la idea de que el dolor es uno de los mecanismos más antiguos de supervivencia del ser humano, puesto que es capaz de activar la señal de un protooncogen como el c-fos.



1.2.2.2: Sistema serotoninérgico

Las células serotoninérgicas se localizan en el troncoencéfalo o cerca de la línea media. Mandan proyecciones al córtex, el tálamo y las regiones estriatales, así como al sistema límbico.

La inervación serotoninérgica de la médula espinal deriva de fuentes supraespinales. Las vías serotoninérgicas descienden a todas las láminas y niveles espinales y actúan sobre neuronas preganglionares simpáticas, parasimpáticas y motoneuronas somáticas. La serotonina también actúa como un neurotransmisor en los nervios simpáticos y sensoriales periféricos²⁴.

De gran importancia es el núcleo rostral ventromedial (RVM) del troncoencéfalo y la adyacente formación reticular²⁵, puesto que estos centros están involucrados en la termorregulación, el control vasomotor, los ciclos de sueño-vigilia y el control motor²⁶.

El RVM contribuye a la modulación y la integración de la información nociceptiva y afectiva, mediante las proyecciones descendentes hacia la médula espinal y las ascendentes hacia el diencefalo. Recibe aferencias somáticas y viscerales²⁷.

Se ha propuesto, que la serotonina tiene *como efecto primario la inhibición de las respuestas nociceptivas espinales*. Es por ello que en el tratamiento del dolor crónico se usan antidepresivos, que son inhibidores de la recaptación de serotonina y de adrenalina.

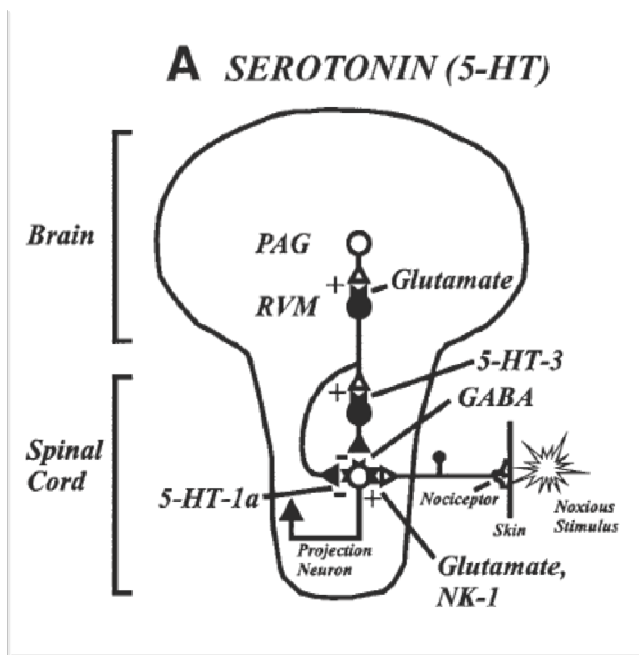


Figura 1.2.2.2.1 : Sistema serotoninérgico de modulación descendente del dolor²³

1.2.2.3: Sistema dopaminérgico

El sistema dopaminérgico, que también tiene como *principal efecto la analgesia*, se localiza en la sustancia negra de los ganglios basales. Tiene un papel en la analgesia natural, mediante la modulación del dolor en múltiples áreas del sistema nervioso central, como son los ganglios basales, la ínsula, el tálamo, la sustancia periacueductal gris (PAG) y la médula espinal²⁸.

A nivel de la médula espinal, tiene una acción antinociceptiva presináptica y postsináptica. En condiciones patofisiológicas, como la inflamación y la neuropatía periférica, se producen cambios en el sistema descendente dopaminérgico.

Las neuronas de la sustancia negra estriada y del núcleo globo pálido de los ganglios basales contribuyen a las respuestas comportamentales que minimizan de forma natural el daño corporal²⁹. La dopamina es un neuromodulador clave en la función de los ganglios basales y de la actividad motora normal.

El efecto antinociceptivo es mediado por los receptores tipo D2²⁸.

1.3 RELACIÓN ENTRE LA ANALGESIA Y LA ANESTESIA

Como ya se ha mencionado anteriormente, la analgesia está muy relacionada con los objetivos de inconsciencia, inmovilidad y amnesia que persigue la anestesia general.

Es indudable que muchos de los centros imprescindibles para la transmisión y modulación del dolor, son al mismo tiempo centros de extrema importancia en el mantenimiento de la consciencia de los individuos, como son la formación reticular o el núcleo medio ventrolateral.

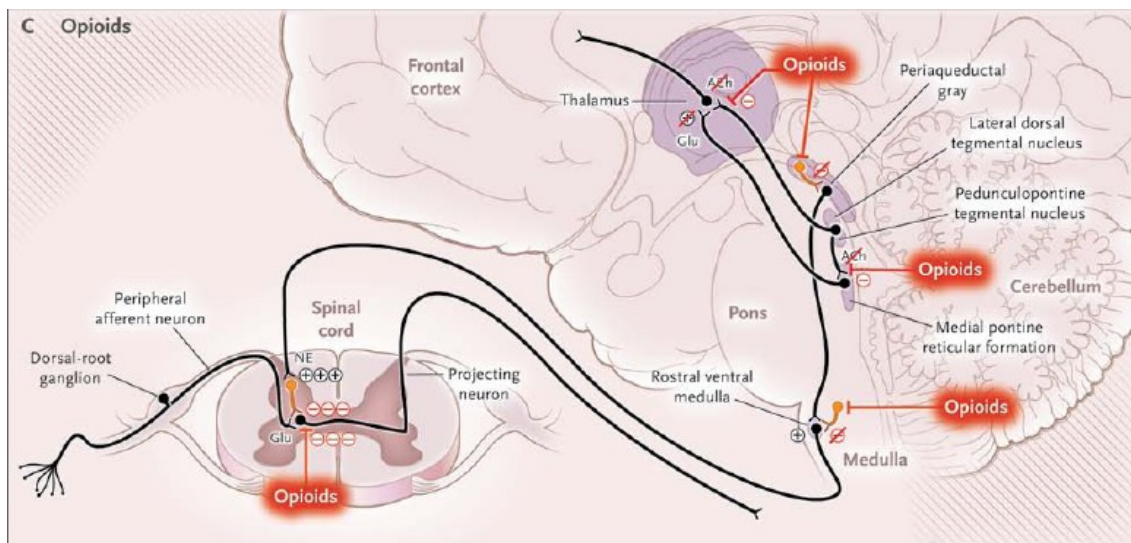


Figura 1.3.1 : centros donde actúan los opioides, para impedir la consciencia de los pacientes⁴.

De lo que sabemos en el momento actual, el tálamo, el córtex y múltiples centros del troncoencéfalo están implicados en la consciencia y en la generación de la anestesia general⁴.

Pero a nadie se le escapa que la administración de cualquier analgésico a dosis habituales no produce la inconsciencia del paciente. Es obvio que cuando nos tomamos un paracetamol no acabamos anestesiados. Puede ser debido a las dianas que tiene dicho analgésico. Pero tampoco hay que olvidar que en los prospectos de muchos analgésicos, nos previenen sobre la posibilidad de producir somnolencia que tienen los mismos.

Dosis elevadas de opioides han sido utilizadas anteriormente como anestésico único durante cirugías de alto riesgo, como la cirugía cardíaca. La estabilidad hemodinámica que proporcionaban era el efecto que se perseguía conseguir a la par que la inconsciencia, la amnesia y desde luego la inmovilidad, erróneamente considerada secundaria a la analgesia.

Por este motivo, durante mucho tiempo los opioides fueron considerados como anestésicos generales.

No obstante, como los opioides actúan primariamente en las vías nociceptivas más que de forma selectiva en los centros de atención y despertar, esta técnica se dejó de utilizar por su alta incidencia de despertares intraoperatorios. El objetivo principal de los opioides no es impedir el despertar y la vuelta a la consciencia y recuerdo de los pacientes, sino conseguir una analgesia. Aunque en un número no tolerable de pacientes no se produjo una adecuada anestesia mediante estos agentes analgésicos, no hay que olvidar que esta técnica se utilizó durante muchos años porque un alto número de pacientes experimentaron una anestesia general, con todos sus objetivos cumplidos³⁰⁻³¹.

Así mismo, cabe realizar una crítica hacia la anestesiología: no es inhabitual que en pacientes hemodinámicamente inestables se disminuyan en exceso las dosis de fármacos anestésicos y analgésicos, olvidando que el estrés que están padeciendo estos pacientes puede provocar el despertar de los mismos y que sean conscientes.

Es indudable que los opioides no alteran la consciencia del paciente si no se utilizan en dosis suficientemente altas, pero tampoco se puede negar que en dosis elevadas pueden producir la inconsciencia, la amnesia y en algunas ocasiones, incluso la inmovilidad ante estímulos dolorosos (véase la sobredosis de mórficos como ejemplo claro).

1.4 RESPUESTA AL ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON LA ANALGESIA Y LA ANESTESIA

El cuerpo reacciona a los estímulos externos de forma local y general. La respuesta general se produce en forma de una reacción endocrina, metabólica y bioquímica³².

Aunque se supone que la respuesta ante el estrés fue desarrollada para permitir que los animales heridos sobreviviesen mediante el consumo de sus reservas energéticas, se debate si esta respuesta es innecesaria en la práctica quirúrgica habitual³³.

La respuesta ante el estrés lleva a una secreción de hormonas mayoritariamente catabólicas, que acelera casi todas las reacciones bioquímicas. Mejora la supervivencia al incrementar las funciones cardiovasculares, aumenta la preservación de fluidos al retener sal y agua dentro del organismo y proporciona una mayor oferta de energía ante la demanda incrementada. Sin embargo, si la respuesta al estrés se prolonga en el tiempo, el estado hipermetabólico produce un agotamiento de las reservas y aumenta la mortalidad de los pacientes.

La respuesta local es de gran importancia para potenciar y defender contra la infección, siempre y cuando no se exceda y provoque una reacción orgánica generalizada, que finalmente sea perjudicial para el paciente (provoque un shock o fallo en la perfusión orgánica).

Es innegable que el desarrollo de la cirugía y la anestesia han buscado un resultado satisfactorio y más seguro para el paciente, lo que se ha reflejado en un descenso en las

últimas décadas de la morbilidad postoperatoria³⁴⁻³⁵, que se ha relacionado con un mejor control y minimización de la respuesta ante el daño tisular. Esta mejora en el pronóstico, a pesar de que actualmente nos enfrentamos a pacientes más añosos y enfermos, se debe a un mayor conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades y la subsiguiente optimización de estos procesos.

Múltiples son los estímulos primarios de la respuesta al estrés como son la hipotensión, la ansiedad o el miedo, los cambios en la temperatura corporal, o el descenso de O₂ y ascenso de pCO₂.

La anestesia incorrectamente administrada y factores dependientes de la cirugía, pueden desencadenar o potenciar una respuesta exagerada ante el estrés³²:

- a) Ciertos anestésicos se encargan de activar el sistema simpático, como es el caso del gas anestésico desflurane.
- b) La laringoscopia y la intubación, requeridas para el control de la vía aérea durante la anestesia general, estimulan el tracto respiratorio superior, lo que potencia la actividad simpática cervical.
- c) El plano anestésico superficial produce una respuesta al estrés durante la cirugía.
- d) Durante los procedimientos quirúrgicos se produce irremediamente un daño tisular, que activa las fibras nerviosas localizadas en ese tejido y que actúan como nociceptores.

Esta activación da lugar al dolor (paciente consciente) o **nocicepción (paciente inconsciente)**.

Los tejidos dañados dan lugar a una típica respuesta inflamatoria local, con liberación de mediadores inflamatorios que aumentan la actividad de los nociceptores. Dichos mediadores inflamatorios darán lugar a una respuesta inflamatoria sistémica, si no se aborta su cascada de expansión por el organismo.

Simultáneamente, la aferencia dolorosa es transmitida hacia centros superiores por las fibras nerviosas, donde se potencia la estimulación del sistema simpático que ya había acontecido periféricamente y se desencadena la liberación de hormonas del eje hipotálamo-hipofisario, que a su vez actuarán a nivel periférico aumentando la secreción de hormonas en cada órgano endocrino.

- e) La cirugía supone crear un daño tisular para el tratamiento de una dolencia. La respuesta al estrés se produce inevitablemente al generarse un daño en el organismo. Es menor si la duración de la cirugía es corta y depende de la localización de la cirugía y de si se produce un procedimiento quirúrgico mayor o menor.
- f) El daño tisular por la incisión quirúrgica activa la inflamación y el sistema de defensa organismo. Cuanto mayor sea la herida quirúrgica, mayor será la respuesta del mencionado organismo.

1 INTRODUCCIÓN

La respuesta al estrés se ha dividido clásicamente en dos fases³²:

A: Fase aguda o de shock: se caracteriza por un estado hipodinámico, una reducción de la velocidad metabólica y una depresión de casi todos los procesos fisiológicos. Es muy precoz y limitada en el tiempo.

B: Fase de flujo: dura días o semanas, según la magnitud del daño quirúrgico y de la existencia de complicaciones. Se trata del período de compensación donde aumenta el metabolismo, la modulación enzimática, la restitución del volumen y la estimulación del sistema inmune.

La respuesta refleja neuroendocrina se caracteriza por la liberación de sustancias como respuesta a la lesión orgánica que se ha producido. Las hormonas y mediadores más importantes que están implicados en la respuesta al estrés se resumen en la tabla 1.4.1.



Tabla 1.4.1 : Marcadores y hormonas del estrés.

1.4.1 : Factores modificadores de la respuesta al estrés

La respuesta al estrés se ha considerado como el mecanismo de defensa homeostático más importante para la adaptación del organismo frente a una agresión. Está implicada en el desarrollo de la resistencia ante los estímulos dolorosos (consciente) o nociceptivos (inconsciente). Pero estos cambios fisiológicos exagerados pueden ser mortales para aquellos pacientes ya enfermos³⁶.

Cada vez hay más evidencias a favor de una correcta optimización preoperatoria, dado que de esta forma, se identifican los posibles riesgos del paciente y se intenta llegar a la cirugía en las mejores condiciones para disminuir la morbimortalidad posterior.

El anestesiólogo también tiene un papel fundamental en la optimización perioperatoria de los pacientes, con la intención de disminuir la respuesta al estrés inevitable con la cirugía.

Es esencial lograr un apropiado balance de fluidos durante el perioperatorio y un correcto manejo de la hemodinámica del paciente, en aras de atenuar la respuesta al estrés.

Aunque la anestesia general limita la percepción de las sensaciones de lesión orgánica, no abole completamente la respuesta a la agresión ya que el hipotálamo reacciona a los estímulos nociceptivos hasta en planos anestésicos muy profundos. No obstante, todos los anestésicos a las dosis normales, tienen un efecto positivo en las funciones endocrinas y metabólicas relacionadas con la respuesta al estrés. Por ejemplo, los opioides pueden inhibir el eje hipotálamo-hipofisario y la secreción de sus hormonas³⁷, aunque no sea de forma total.

La anestesia regional producida mediante inyección de anestésicos locales cerca de la médula espinal o en estructuras nerviosas periféricas, tiene un efecto directo en la respuesta al estrés, aboliéndola casi completamente. Al impedir que la señal nociceptiva local se transmita al sistema nervioso central, inhibe las aferencias y las eferencias nociceptivas, lo que impide la liberación de sustancias tanto a nivel autocrino como paracrino. Esta supresión de la respuesta generalizada al estrés, se producirá siempre y cuando el bloqueo regional sea lo suficientemente extenso como para bloquear las metámeras que se han implicado en el estímulo doloroso e inhibir la secreción por estrés del cortisol y las catecolaminas.

Se ha intentado demostrar que la anestesia epidural mejora los resultados de la cirugía a corto y largo plazo³⁸, pero no se ha podido demostrar a pesar de los meta-análisis el beneficio asociado a esta técnica durante la cirugía mayor abdominal o la ortopedia³⁸⁻⁴⁷.

No obstante, es más que evidente que un completo alivio del dolor, una analgesia eficaz durante todo el perioperatorio (antes, durante y posterior a la cirugía) es necesaria para minimizar la respuesta ante el estrés³².

1.5 MÉTODOS PARA LA MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA DEL DOLOR

La evaluación del dolor y del estrés generado por la cirugía es esencial para un correcto manejo que permita mejorar la recuperación post-operatoria⁴⁸.

Varios estudios sugieren que una correcta monitorización del dolor intraoperatorio puede minimizar el uso de fármacos analgésicos, disminuyendo el tiempo de recuperación y los efectos adversos que los analgésicos pueden conllevar. Igualmente, se reducen de esta forma los gastos directos e indirectos⁴⁹⁻⁵⁰ que llevan aparejados, al disminuir la estancia hospitalaria y la aparición de complicaciones.

Una analgesia inadecuada da lugar a un incremento de la respuesta al estrés, lo que se relaciona con un incremento de la morbimortalidad, como ya se ha comentado en el apartado anterior.

Una analgesia excesiva puede provocar que el paciente sufra los efectos adversos de los analgésicos como son las náuseas, los vómitos, la retención urinaria, la sedación, la depresión respiratoria, la prolongación del ileo postoperatorio o el prurito⁵¹. Con la intención de minimizar la aparición de estos efectos adversos y para evitar el alargamiento de la estancia hospitalaria y de la morbimortalidad, se definió el término ***analgesia multimodal***. La analgesia multimodal es la combinación de varios agentes analgésicos para reforzar el control del dolor a la vez que se disminuyen los efectos colaterales, al reducir las dosis de cada uno de los analgésicos. Es habitual combinar opioides con analgésicos no opioides, como son el paracetamol o los AINEs (analgésicos no esteroideos). También se suelen asociar analgésicos endovenosos con técnicas de anestesia regional, con el objetivo de minimizar la respuesta local al dolor e impedir la transmisión del estímulo doloroso al sistema nervioso central.

El dolor se considera actualmente como una complicación de la cirugía. A pesar de que los analgésicos de los que disponemos actualmente son muy efectivos, las encuestas epidemiológicas indican que el dolor persiste siendo importante en una amplia proporción de los pacientes postoperados. Es más, hasta un 50% de los pacientes refieren padecer dolor⁵² en el postoperatorio.

Tradicionalmente se ha considerado que la falta de tratamiento eficaz del dolor postoperatorio está relacionado con:

a) Hipercoagulabilidad, que tiene como complicación la aparición de trombosis venosas profundas. Estas pueden derivar en un tromboembolismo pulmonar, que es la primera causa de mortalidad en los pacientes hospitalizados.

Hay que mencionar que la propia cirugía causa un estado de hipercoagulabilidad, ya que el organismo responde a la agresión quirúrgica mediante una potenciación del sistema de coagulación, en un intento de minimizar la pérdida sanguínea por el daño vascular ocasionado. Por lo tanto, es difícil diferenciar qué grado de hipercoagulabilidad se debe a la cirugía y cuál al dolor. Además, la introducción de las heparinas de bajo peso molecular ha disminuido notablemente la incidencia de trombosis venosas.

b) Aparición de problemas cardiovasculares: Estos son debidos a una activación excesiva del sistema nervioso simpático. Se producen arritmias por frecuencias cardíacas demasiado elevadas, alteraciones en la contractilidad e hipertensión arterial. Estas alteraciones pueden dar lugar a isquemia miocárdica, que en algunas ocasiones, puede evolucionar hasta el infarto de miocardio⁵³.

c) Problemas pulmonares: el dolor continuo produce una disminución de las excursiones torácicas y un aumento de la frecuencia respiratoria. Estos cambios son mayores sobre todo si el paciente se ha sometido a una cirugía abdominal o torácica. Sus consecuencias son la aparición de atelectasias, la hipoxemia, la neumonía e incluso el fallo respiratorio.

d) Problemas gastrointestinales: Es habitual que tras la cirugía abdominal se produzca un íleo intestinal, que puede ser más duradero si el sistema nervioso simpático está potenciado por la presencia de dolor postoperatorio.

Es cierto que algunos de estos problemas no son completamente evitables con una analgesia postoperatoria eficaz, puesto que muchos de ellos comienzan en el intraoperatorio y se diagnostican en el postoperatorio. Por lo tanto, es difícil diferenciar hasta qué punto contribuye a la aparición de estas complicaciones la analgesia intraoperatoria o si son debidos a analgesia postoperatoria pobre⁵³⁻⁵⁴.

Dada la importancia creciente de la monitorización de la analgesia intraoperatoria, son varios los parámetros que se han estudiado como posibles indicadores de la analgesia durante la anestesia general. Se resumen en la **tabla 1.5.1**.

Habitualmente, una analgesia insuficiente se percibe mediante la aparición de las reacciones autonómicas como son los incrementos en la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la sudoración, el incremento del tamaño pupilar, el aumento de la frecuencia ventilatoria, la lagrimeo o el movimiento del paciente. Estos cambios indican una inestabilidad del sistema autonómico en respuesta al dolor.

Sin embargo, se han utilizado muchos parámetros para poder monitorizar la analgesia durante el período intraoperatorio, que se resumen en la **tabla 1.5.1**.

ESCALAS CLÍNICAS	Escala PRST (blood Pressure, heart Rate, Sweating, Tears)
ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG)	BIS, CVI: composite variability index
	Entropía espectral , diferencia RESE
ELECTROMIOGRAFÍA (EMG)	EMG frontal y submandibular
RESPUESTA AUTONÓMICA	Pletismografía: Surgical Pleth Index (SPI)
	Conductancia de la piel
	HRV: Heart Rate Variability (ANI)
REFLEJOS	Reflejo barorreceptor
	Pupilometría
	Reflejo RIII

Tabla 1.5.1 : Resumen de los parámetros usados para la monitorización del dolor intraoperatorio.

1.5.1 : Escalas clínicas

Las reacciones autonómicas han sido clásicamente utilizadas como signos indirectos de la existencia de dolor en los pacientes bajo anestesia general.

La taquicardia, la hipertensión, el lagrimeo y la sudoración son los signos más utilizados, conformando la escala de Evans o PRST. **La falta de respuesta motora no es un buen predictor de la habilidad de una agente para inhibir las reacciones hemodinámicas⁵⁵⁻⁵⁶, pero las respuestas hemodinámicas tras la estimulación dolorosa se consideran todavía una de las más fáciles formas de interpretar la presencia de dolor durante la anestesia⁵⁷.**

Clinical signs	Conditions	Score
Systolic arterial pressure (mmHg)	< Control+ 15	0
	< Control+ 30	1
	> Control+ 30	2
Heart rate (beats per minute)	< Control+ 15	0
	< Control+ 30	1
	> Control+ 30	2
Sweating	None	0
	Skin moist to touch	1
	Visible beads of sweat	2
Tears	No excess of tears in open eye	0
	Excess of tears in open eye	1
	Tears overflow closed eye	2

Tabla 1.5.1.1 : Escala de Evans para monitorización del dolor

1.5.2 : Sistema autonómico y el dolor : respuestas hemodinámicas

El dolor produce la activación no sólo del sistema simpático, sino también del parasimpático. Es habitual que las aferencias vagales produzcan respuestas ante los estímulos dolorosos originados, por ejemplo, en el esófago.

La monitorización del sistema cardíaco autonómico se consigue mediante la HEART RATE VARIABILITY (HRV), que mide la variabilidad de la frecuencia cardíaca como signo indirecto de la respuesta frente a la estimulación dolorosa⁵⁸. Básicamente se trata de medir la media y la desviación estándar de los intervalos de R-R del electrocardiograma (ECG), es decir, el tiempo medio y la desviación (entre el valor obtenido y el tiempo medio) entre dos latidos normales.

1 INTRODUCCIÓN

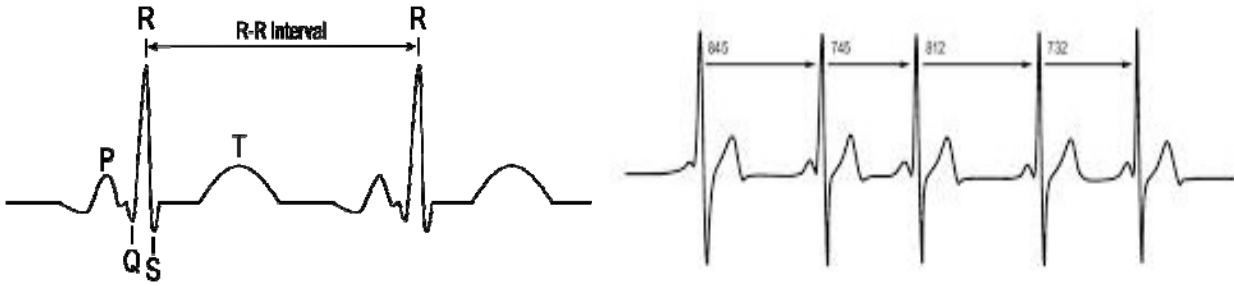


Gráfico 1.5.2.1 : Variabilidad R-R. Refleja la activación de los sistemas autónomos simpático y parasimpático. En el rango de las bajas frecuencias, indica si existe una activación o una inhibición del sistema parasimpático.

Inicialmente, se mide el tiempo de cada intervalo entre las ondas R del electrocardiograma. Se introducen los datos en un gráfico donde las abscisas indican el tiempo y el eje de ordenadas el número de intervalos R-R.

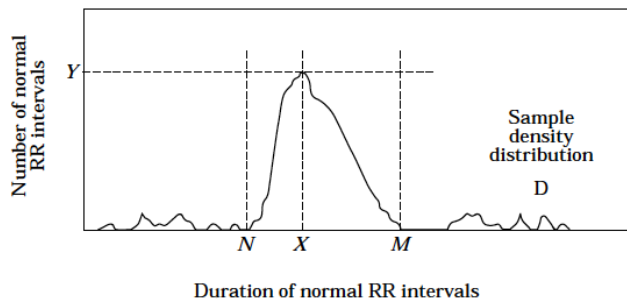


Gráfico 1.5.2.2: Representación de la variabilidad del R-R según la duración de los intervalos R-R.

Posteriormente, se pasa de una medida en el tiempo a calcular la potencia del espectro de la variabilidad de los intervalos R-R, mediante una transformación rápida de Fourier. La representación gráfica se indica en el **Gráfico 1.5.2.3**

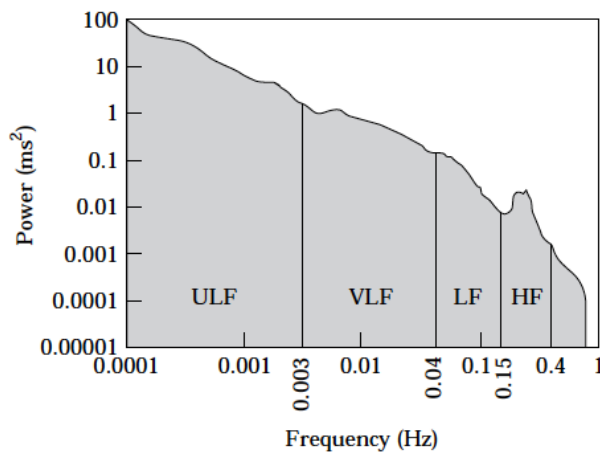


Gráfico 1.5.2.3 : Representación de la variabilidad del R-R según el espectro de potencias. En el eje de abscisas se indica la frecuencia de la variabilidad del R-R. En el eje de ordenada se indica la potencia. ULF: ultralow frequency VLF: very low frequency LF: low frequency HF: high frequency

Se calcula la variabilidad en las frecuencias altas (HF) del intervalo R-R, que indica solamente la actividad parasimpática (0.15-0.4 Hz). En cambio, la variabilidad R-R en el rango de 0.04-0.15Hz, las frecuencias bajas (LF), refleja tanto el control parasimpático como el simpático. El cociente LF/HF (low frequency/high frequency) estima la actividad simpática y el balance entre la actividad simpática y parasimpática⁵⁹.

Durante un balance adecuado de la nocicepción-antinocepción, se producen variaciones mínimas entre latido y latido, influenciadas por la arritmia respiratoria fisiológica. Este balance se refleja en las frecuencias altas del intervalo R-R, que indican el control parasimpático del corazón.

Por el contrario, la aparición de un estímulo doloroso no compensado por la analgesia utilizada hace que la variabilidad R-R se incremente, originando un descenso en las frecuencias altas del intervalo R-R. Esta variación indica un predominio de la actividad simpática frente a la parasimpática⁶⁰⁻⁶¹.

Este método ha sido comercializado como el PhisioDoloris, que es la transformación de dicha variabilidad R-R en un índice numérico entre 0-100. 100 representa la mayor modulación parasimpática (nivel de dolor bajo) y 0 una modulación parasimpática muy baja (alto nivel de estrés)⁶².

Aunque este es un método validado para la anticipación de la respuesta hemodinámica antes de estímulos noxious⁶³⁻⁶⁴, requiere como mínimo 60 segundos para mostrar resultados que puedan ser utilizados por los clínicos para guiar su actitud frente a la analgesia. Este es un inconveniente, sobre todo cuando se producen estímulos dolorosos de alta intensidad en un período corto de tiempo, que hay que tratar de forma muy rápida⁶⁵. Además, este método no se puede utilizar en pacientes que sufren arritmias y puede verse influenciado por cambios en el tono autonómico que no tengan que ver con el dolor, como puede ser el uso de fármacos catecolaminérgicos o bloqueadores del sistema simpático.

Por su parte, los métodos basados en la *conductancia de la piel* se basan en la activación de la sudoración provocada por un aumento del tono simpático. El aumento de la secreción de fluidos y de iones producido por la sudoración produce cambios en la conductancia de la piel⁶⁶ que son medidos por el monitor. No obstante, casi todos los estudios publicados han sido realizados por el propio desarrollador del monitor, lo que puede restar cierta fiabilidad al producto. Adicionalmente, el uso de medicación como la atropina o la efedrina incrementa la actividad simpática, lo que aumenta espúreamente los valores de la conductancia de la piel.

1.5.3 : Electromiograma (EMG) y el dolor

El núcleo motor del 7º par recibe información del córtex, del sistema piramidal, del troncoencéfalo y de la médula espinal. Los músculos de la mímica reciben también inervación simpática.

La actividad eléctrica de los músculos faciales superiores representa la actividad de los músculos de la frente. Los electrodos de superficie que se utilizan para monitorizar la señal EMG captan la actividad de muchas motoneuronas simultáneamente.

La inducción de la anestesia reduce la actividad espontánea del EMG facial al disminuir los eferentes motores⁶⁷.

En 1960, Fink⁶⁸ evidenció que el EMG facial era un indicador del despertar frente a estímulos nociceptivos durante la anestesia general.

En 1985, Edmons y Paloheimo⁶⁹⁻⁷⁰ observaron que el EMG facial se deprimía menos por los relajantes musculares que los músculos de la eminencia hipotenar, que es el lugar en el que habitualmente se monitoriza el grado de relajación muscular. Es más, el EMG facial respondía a estímulos acústicos aunque el paciente estuviese en anestesia profunda-coma.

En 1991, Tammisto y Troika⁷¹ concluyeron en su estudio que la actividad del EMG del cuello puede proporcionar un método más sensible para detectar despertares que el EMG facial.

Más recientemente, Mathews y colegas han publicado un nuevo método de monitorización de la analgesia, el CVI (composite variability index), que utiliza tanto parámetros derivados del EEG como el EMG facial⁷².

Se sabe que la baja amplitud del EMG facial acontece si no hay dolor. Sin embargo, si se produce un dolor moderado-severo, se produce una señal del EMG facial de alta amplitud.

1.5.4 : Reflejos nerviosos alterados por el dolor

Varios son los reflejos del organismo dependientes de estructuras primitivas del organismo que son alterados por la presencia de dolor. Se ha investigado la posibilidad de su monitorización sobre todo en tres parámetros :

1.5.4.1. : Supresión del barorreflejo cardíaco

Fisiológicamente, un incremento de la presión arterial produce una disminución de la frecuencia cardíaca para mantener el gasto cardíaco constante. Durante un estímulo nociceptivo, la respuesta autonómica causa un menor incremento de la presión arterial, seguido de un corto aumento de la frecuencia cardíaca. Por lo tanto, se considera que la presencia simultánea de taquicardia e hipertensión arterial son signos de nocicepción⁷³.

Se ha patentado un índice adimensional de 0 a 100, derivado de un algoritmo que relaciona la presión arterial continua obtenida mediante un método incruento (latido a latido) con la frecuencia cardíaca.

De momento, aunque este parámetro mantiene una relación inversamente proporcional con la concentración del opioide analgésico remifentanilo y aumenta ante estímulos dolorosos

como la intubación, los estudios realizados a su favor son de un tamaño pequeño, por lo que es necesario más investigación para avalarlo.

1.5.4.2 : Pupilometría

El reflejo pupilar de dilatación ha demostrado que está gobernado por el sistema nervioso autónomo y reacciona ante diferentes estímulos sensoriales. Se relaciona con el dolor subjetivo en los individuos y estudios han demostrado su capacidad de detectar la nocicepción en los pacientes postoperados⁷⁴.

El reflejo de dilatación pupilar, refleja la interacción entre el sistema nervioso simpático y parasimpático y se ha utilizado para evaluar las funciones del troncoencéfalo en los pacientes comatosos⁷⁵, no estando presente en los donantes de órganos en muerte cerebral.

La estimulación dolorosa dilata la pupila en los humanos. En ausencia de anestesia, la dilatación es mediada por el sistema simpático. Sin embargo, durante la anestesia, la dilatación se debe principalmente a la inhibición de los núcleos parasimpáticos del mesencéfalo⁷⁶.

Este reflejo no se ve alterado por la utilización de relajantes musculares, pero sí por el uso de desflurane, droperidol o clonidina, que constriñen la pupila y bloquean el reflejo de dilatación.

Larson y colegas recomiendan no utilizar durante la anestesia medicación que actúe sobre los receptores D2 dopaminérgicos⁷⁷. Tampoco es de utilidad en todos aquellos pacientes intervenidos oftalmológicamente y que hayan perdido dicho reflejo por manipulación.

1.5.4.3 : Umbral del reflejo RIII o reflejo de retirada

Como ya se ha mencionado, la supresión de las respuestas motoras durante la anestesia depende de la acción de los anestésicos generales a nivel espinal.

Para la monitorización de la analgesia se han utilizado variables derivadas del reflejo polisináptico de retirada o reflejo III. Mediante estimulación eléctrica del músculo bíceps femoral a 200-300Hz, se ha recogido la amplitud del reflejo de retirada 90 a 180 milisegundos tras la estimulación.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que tanto el propofol como el sevoflurane atenúan este reflejo. Se sabe que el umbral para la aparición del reflejo de retirada aumenta tras la administración de morfina o paracetamol⁷⁸. No obstante, sólo se ha probado su capacidad como monitor de la nocicepción en condiciones experimentales, por lo que todavía es necesario el traslado a la práctica clínica diaria.

1.5.5 : Pletismografía y el dolor- SPI

A pesar de que este método está englobado dentro de aquellos que determinan el tono autonómico en respuesta al estímulo doloroso, esta monitorización merece una explicación separada.

Desarrollado en el año 2007 por Huiku y cols.⁷⁹, fue creado como un parámetro multivariable, con el objetivo de reducir la variabilidad interindividual y mejorar la sensibilidad y la especificidad de la medición del dolor durante la anestesia general con propofol-remifentanilo. Aunque inicialmente se denominó Surgical Stres Index (SSI), en el año 2012 fue renombrado con Surgical Pleth Index (SPI).

El monitor SPI se basa en 2 variables:

A: Amplitud de la onda de pulso pletismográfica (PPGA). La activación del sistema simpático por el estímulo doloroso causa la aparición de vasoconstricción y la disminución de la amplitud de la onda pletismográfica de pulso. Se correlaciona con la intensidad del estímulo quirúrgico y con la concentración de remifentanilo.

B: Intervalo entre latidos (HBI: heart beat interval). Tiene una correlación positiva con la concentración de remifentanilo en el lugar del efecto (SNC) y negativa con la intensidad del estímulo. Esta variable se extrae de la onda pletismográfica.

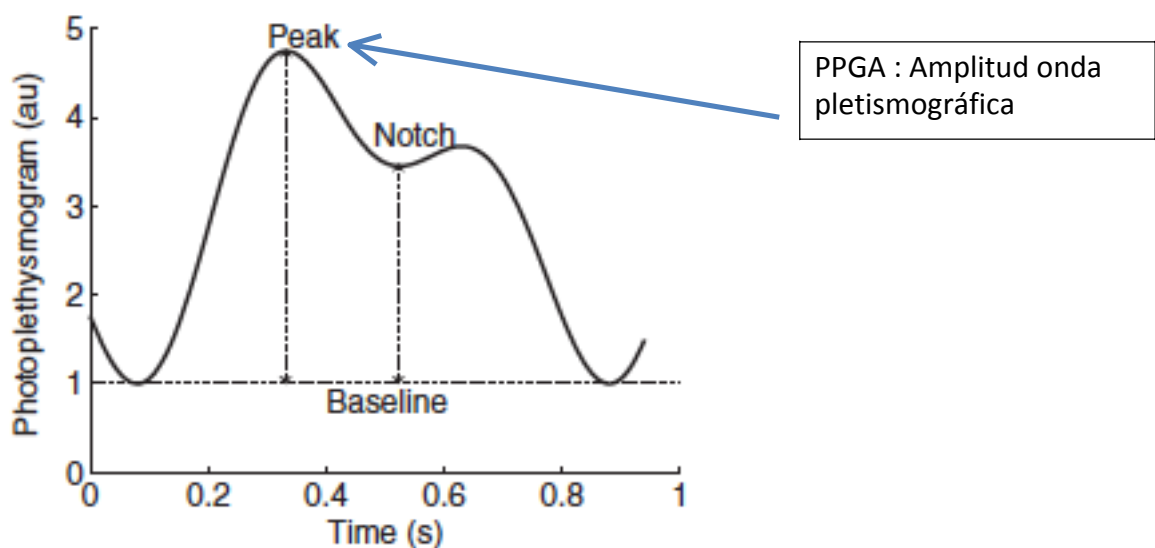


Gráfico 1.5.5.1 : Parámetros medidos por la pletismografía⁷⁹.

Teniendo en cuenta la importancia de cada una de las variables, se desarrolló un algoritmo, que es el que da lugar al índice SPI:

$$\text{SPI} = 100 - (0.7 * \text{PPGA} + 0.3 * \text{HBI})$$

Este parámetro se correlaciona correctamente con la intensidad del estímulo nociceptivo y con la concentración de remifentanilo, ya que se desarrolló siguiendo un análisis de correlación con estos dos parámetros (la concentración de analgésico y la presencia del estímulo doloroso).

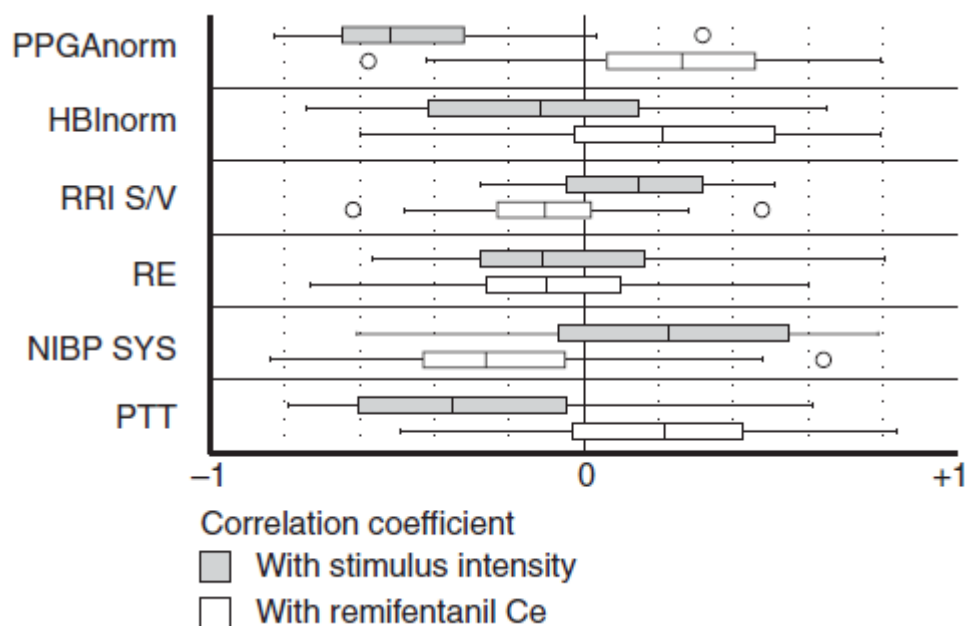


Gráfico 1.5.5.2 : Parámetros que fueron estudiados por Huiku⁷⁹, ante la intensidad del estímulo doloroso y la concentración en el lugar de efecto del remifentanilo. PPGA norm: Amplitud de la onda de pulso pletismográfica normalizada; HBInorm; heart beat interval normalizado, RRI S/v: ratio simpático-vagal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, NIBP SYS: presión arterial sistólica, PTT: tiempo de tránsito del pulso. Extraído de Huiku⁷⁹.

El SPI es un parámetro adimensional, cuyos valores oscilan entre 0 y 100. Para su correcta interpretación es importante la magnitud del cambio del SPI (Δ SPI >10), como lo es también el valor absoluto (SPI >50, que indica una inadecuada analgesia).

Según el estudio realizado por Struys⁸⁰, el SPI indicaba la presencia del estímulo doloroso mejor que la entropía derivada del electroencefalograma, la frecuencia cardíaca o el PPGA.

Además, era el mejor parámetro para predecir la concentración del analgésico remifentanilo. Estos hallazgos sugerían que era posible estudiar por separado el estado hipnótico del balance nocicepción-antinocicepción.

En un estudio realizado durante anestesia con sevoflurane y remifentanilo, el SPI era mejor parámetro que las variables derivadas de la hemodinámica o del electroencefalograma para detectar la estimulación dolorosa. La explicación sería que al producirse un estímulo nociceptivo, el SPI objetivaba un desequilibrio entre la concentración de analgésico y la nocicepción producida que daba lugar a un incremento de al menos 10 unidades del SPI⁸¹. Sin embargo, el SPI previo a que se produjese un estímulo doloroso no era capaz de predecir el movimiento ulterior, ni los cambios en el SPI que siguieron a dicho aumento en la nocicepción.

1 INTRODUCCIÓN

No obstante, este parámetro posee sus limitaciones. Sólo se puede utilizar en pacientes bajo anestesia general, ya que la ansiedad y otros activadores autonómicos pueden actuar como confusores. Cualquier medicación o factor que influya al sistema autónomo puede confundir la medición del SPI y ser considerado como un estímulo doloroso (administración de atropina, efedrina, postura del pacientes, volumen intravascular .. etc).

La amplitud de la onda pletismográfica (PPGA) está influenciada por la fuerza con la que actúa la pinza que recoge dicha señal y por la temperatura⁸². Por eso, Wang aboga por el uso de la forma de la curva más que únicamente por la amplitud de la misma, ya que la forma es menos sensible a los artefactos que la amplitud⁸³.

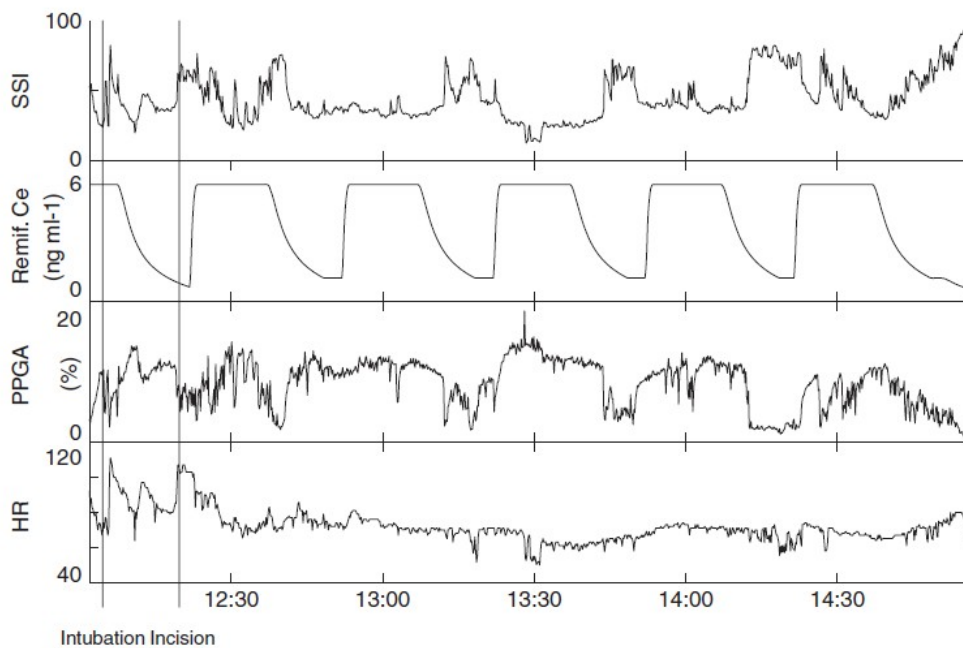


Gráfico 1.5.5.3 : Parámetros a partir de los cuales se desarrolla el índice SPI⁷⁹. SSI: Surgical Stress index, equivalente al SPI, remif Ce: concentración de remifentanilo en el lugar de efecto, PPGA: amplitud de la onda de pulso pletismográfica, HR: Frecuencia cardíaca, necesaria para el cálculo del HBI (hear beat interval). Extraído de Huiku⁷⁹.

1.5.6 : Parámetros derivados del electroencefalograma (EEG)

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica de las neuronas que componen la capa superficial del córtex cerebral. Se ha utilizado para monitorizar el estado de hipnosis durante la anestesia general, aunque se sabe que para la consecución de los objetivos de la anestesia general (inmovilidad, inconsciencia, amnesia) los anestésicos generales actúan en muchos más centros que meramente el córtex cerebral. Es más, se sabe que el troncoencéfalo está asociado críticamente con la consciencia y al mismo tiempo con las reacciones inmediatas ante un estímulo doloroso, mediante la formación reticular.

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo y la evaluación de los monitores de hipnosis se han basado en la comparación de los índices clínicos de adecuación de la anestesia, como es el score OAA/S⁸⁴ u objetivos clínicos específicos, como la pérdida de respuesta a órdenes verbales.

En un estudio de Kochs en el 2001⁸⁵, se concluyó que la analgesia influenciaba a los componentes hipnótico y autonómico de la anestesia general. Aunque se conoce que la antinocicepción es sobre todo producida a nivel espinal al igual que la inmovilidad, también se sabe que por ejemplo el tálamo y el córtex son dianas de los opioides y que la estimulación dolorosa activa el córtex insular, involucrado en la regulación autonómica y homeostática. El termino de **arousal ó despertar-excitación**, hace referencia a un despertar electroencefalográfico transitorio.

Se define arousal como la reaparición de las frecuencias predominantes en el estado de consciencia, es decir, las bandas de frecuencia alfa y beta. También se ha definido el despertar paradójico delta, en el cual la aplicación de un estímulo doloroso produciría un descenso de la actividad EEG, lo que erróneamente daría la información al clínico de que nos encontramos ante una posible sobredosificación de anestésico con una depresión del EEG mayor de la necesaria. El riesgo de esta situación estriba en que el anestesiólogo disminuya la dosis de anestésico administrado al paciente, lo que puede producir un despertar intraoperatorio.

Ropcke⁸⁶ observó que el dolor alteraba los efectos de los anestésicos sobre el EEG, haciendo que se produjeran despertares. Así mismo, concluyó que aunque la depresión del EEG no se correspondía con la aparición de movimiento ante un estímulo doloroso, las respuestas hemodinámicas sí que se correlacionaban con dicho aumento de la actividad del EEG. Es comprensible que el dolor produzca un despertar EEG.

Revisemos el conocimiento sobre el tema: si aumentamos la cantidad de información que llega de la médula espinal a centros superiores a causa de un estímulo doloroso, los centros supraespinales deberán procesar dicha información, dando lugar a un despertar-arousal del EEG.

Parece que son necesarias concentraciones muy importantes de anestésicos para eliminar cualquier reactividad de los centros supraespinales, es decir, debemos conseguir que el paciente esté en coma profundo con las implicaciones negativas que conlleva, para que no se produzca un despertar del mismo durante la nocicepción.

Ya en 1995, Wilder Smith⁸⁷ sugirió que los despertares o excitaciones del EEG podían utilizarse para evaluar la nocicepción durante la anestesia general.

Dada la complejidad de la señal electroencefalográfica y la poca posibilidad de poder analizarla en directo durante una anestesia general (el anestesiólogo debe revisar al menos 15-20 variables simultáneamente), se desarrollaron monitores en los que la actividad de la señal del EEG se resumía en un solo valor o índice. Se calcularon transformaciones del EEG a sus frecuencias predominantes y variables fáciles de utilizar, para determinar con un solo número si el paciente tenía el suficiente grado de hipnosis. Posteriormente, observando la clínica, se intentó que estos mismos monitores que habían sido creados para monitorizar el grado de hipnosis de los pacientes, sirvieran también para valorar la analgesia intraoperatoria.

Cabe decir que estos métodos han sido muy criticados por los propios anestesiólogos, ya que reducen toda la información del EEG a un simple número, sin tener en cuenta los mecanismos de acción de los anestésicos ni los lugares donde la ejercen. Así mismo, estos métodos no son fiables para todo tipo de anestésicos (no valorable la anestesia con ketamina o con óxido nitroso).

Sin embargo, hoy en día se aboga por el uso de esta monitorización, ya que ofrece la posibilidad de visualizar la señal del EEG de la cual se derivan dichos índices.

Según la frecuencia de las ondas producidas por la activación eléctrica y la generación de potenciales de acción de las neuronas corticales, se divide la actividad cerebral de la siguiente manera:

ONDA	FRECUENCIA	EXPLICACIÓN
BETA	13-30 Hz	Alta frecuencia, baja amplitud, estado despierto-alerta
ALFA	9-12 Hz	Frecuencia media, alta amplitud, despierto pero con los ojos cerrados. Predominancia en las zonas occipitales
THETA	4-8 Hz	Baja frecuencia, se objetiva durante la anestesia general
DELTA	0-4 Hz	Muy baja frecuencia, funciones deprimidas(coma, anestesia profunda, hipoxia, isquemia, infarto , metabolismo reducido)

Durante la anestesia se produce una anteriorización de la actividad cerebral⁸⁸. Es decir, se observa una predominancia de frecuencias bajas que desde la parte occipital se trasladan a la región frontal. Es por ello que los sensores de los monitores de hipnosis se colocan frontalmente, ya que así recogen la señal EEG en la parte anterior.

Varios han sido los métodos utilizados para la monitorización de la inconsciencia, durante la anestesia general mediante el EEG:

1.5.6.1 : Análisis espectral del EEG

Tras descomposición de la señal del EEG en las frecuencias que la conforman mediante la transformación rápida de Fourier, se contabiliza qué porcentaje de la señal depende de cada una de las frecuencias que la forman.

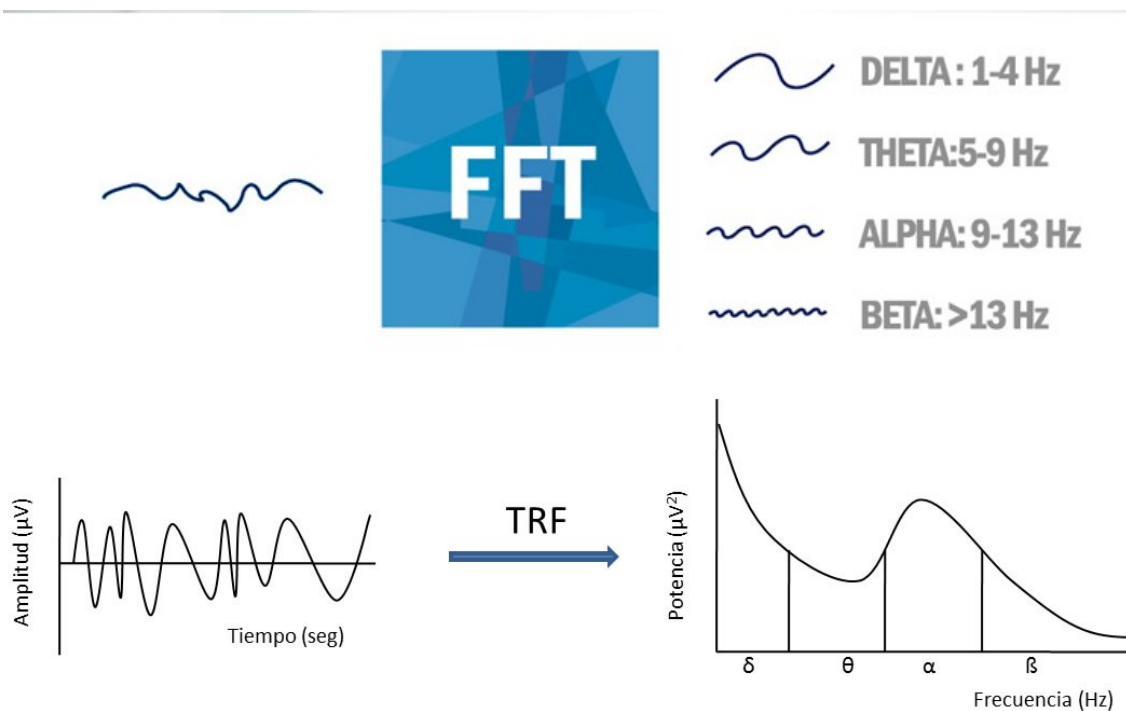


Gráfico 1.5.6.1.1 : Transformación de la señal del EEG a espectro de potencias mediante la transformación rápida de Fourier (FRT).

A partir del análisis espectral de la señal del EEG, se desarrollaron ciertas variables que han sido utilizadas tanto para monitorizar el grado de hipnosis. En un segundo paso, se intentó valorar su capacidad como indicadores del balance nocicepción-analgésia de los pacientes bajo anestesia general.

1.5.6.1.1 : Límite espectral 95, spectral edge frequency 95, LE 95 ó SEF 95

Tras dividir la señal en las frecuencias que forman parte de ella, se contabiliza la potencia de cada una de ellas (su amplitud al cuadrado). Posteriormente se realiza un gráfico, donde las abscisas se corresponden con el tipo de frecuencias encontradas y las ordenadas con las potencias que corresponden a cada una de dichas frecuencias (**Gráfico 1.5.6.1.1**). Esto da lugar a un espectro de frecuencias.

Se define límite espectral 95 como la frecuencia que separa el 95% del área conformada por el espectro de frecuencias del EEG del 5% restante. Se denomina SEF 90 si se trata de la frecuencia que separa el 90% del área conformada.

1 INTRODUCCIÓN

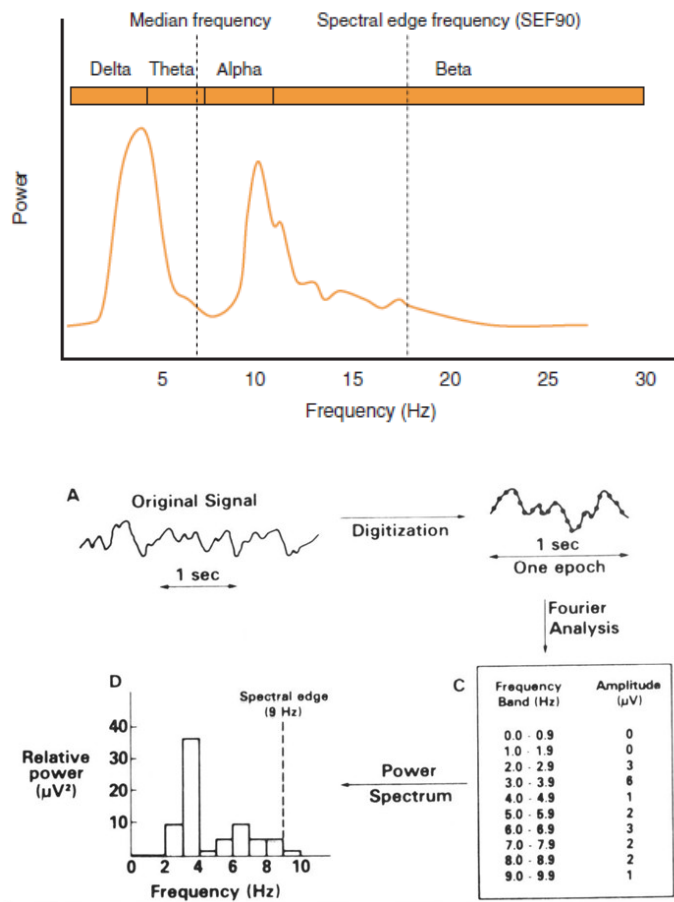


Gráfico 1.5.6.1.1.1 : Límites espectral 90% o SEF 90. Tras digitalizar la señal del EEG, se realiza sobre ella un análisis de Fourier, gracias al cual se descompone la señal en las frecuencias que la conforman. Posteriormente, se colocan en un gráfico las frecuencias y la potencia (amplitud²) de cada una de ellas. Se define como potencia la altura del EEG en dicha frecuencia y se mide en microvoltios² (μV²)⁸⁹.

1.5.6.1.2 : Ratios de potencia relativa ó absoluta

Se definen como ratios de potencia absoluta el valor de microvoltios² de cada una de las frecuencias en las que se descompone la señal EEG. La potencia relativa es la potencia de cada frecuencia respecto de la potencia total de la señal EEG.

$$\text{Delta \%} = \frac{\text{Power in Delta range}}{\text{Total Power}} \times 100'$$

Ratios de potencia relativa

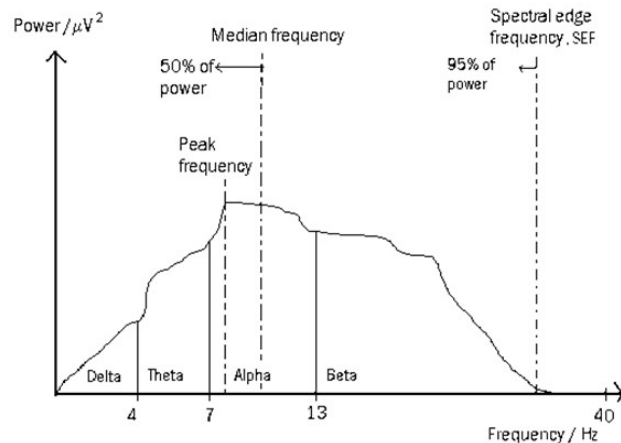


Gráfico 1.5.6.1.2.1 : Resumen de todos los parámetros incluidos dentro del análisis espectral. Peak Frequency: pico de frecuencia, Median frequency: frecuencia mediana; Spectral edge frequency (SEF): Límite espectral 95.

1.5.6.1.3 : Amplitud de la señal del EEG

Se define como amplitud la altura del EEG medido. Se expresa en microvoltios (μV).

Dutton indicó en 1996, que el parámetro SEF 95 era capaz de detectar la presencia de respuestas motoras⁹⁰, utilizadas como indicador de analgesia inadecuada.

Schraag⁹¹ por su parte, concluía que el SEF 95 además de ser un predictor de inconsciencia, también indicaba que el paciente se iba a mover. Sin embargo, enfatizaba que eran necesarios SEF 95 menores de 7 Hz (paciente muy anestesiado) para conseguir una gran capacidad de predicción.

1.5.6.2: Análisis biespectral (BIS) del EEG

El BIS es un índice estadístico formado por la ponderación de tres subparámetros, que analizan las relaciones de fase y de frecuencia, entre las distintas frecuencias que componen el EEG⁹². Fue comercializado en 1992 por Aspect Medical Systems. Es un índice adimensional, con un rango que varía entre 0 (actividad EEG isoelectrica, plano por coma profundo) hasta 100 (individuo totalmente consciente). Cambia según las concentraciones de agentes anestésicos y se correlaciona con las escalas de sedación como el OASS score.

El algoritmo del BIS se desconoce, pero Rampil⁹² en 1998 publicó algunos de los componentes del algoritmo, que es constantemente actualizado con los datos de los pacientes que ya han sido anestesiados bajo monitorización BIS.

1 INTRODUCCIÓN

Las variables más importantes que forman parte del algoritmo del BIS son:

- a) **La relación Beta.** La relación beta corresponde al logaritmo del ratio de los componentes EEG de alta frecuencia respecto de las frecuencias clásicas ($\log P_{30-47 \text{ Hz}} / P_{11-20 \text{ Hz}}$). Es el parámetro predominante en el BIS durante los estados de sedación superficial y de educación anestésica ó despertar.
- b) **El porcentaje de supresión o BSR "burst suppression ratio"** El porcentaje de supresión cerebral se calcula como la fracción de tiempo de los últimos 60 segundos donde existe silencio eléctrico (el voltaje del EEG no excede $< 5 \text{ mV}$). Es observado y cuantificado en estados de anestesia profunda. Dentro del parámetro de burst suppression es necesario incluir la técnica QUAZI de supresión cerebral. La QUAZI supresión cerebral detecta patrones de burst suppression durante la presencia de interferencias que podrían influenciar al algoritmo del BSR. Es decir, incorpora las ondas muy lentas ($< 1.0 \text{ mV}$) derivadas del análisis de supresión cerebral, que podrían interferir al exceder el voltaje que se incluye como criterio de silencio eléctrico.
- c) **La sincronización rápida-lenta (Synch-Fast-Slow).** La sincronización rápida-lenta es la contribución del análisis biespectral al índice BIS. Se define como el ratio de la suma de todos los picos espectrales comprendidos entre $0.5-47 \text{ Hz}$ entre la suma de todos los picos espectrales en el intervalo de $40-47 \text{ Hz}$. Por lo tanto, se encarga de cuantificar el poder relativo biespectral en la banda de frecuencia de $40-47 \text{ Hz}$.

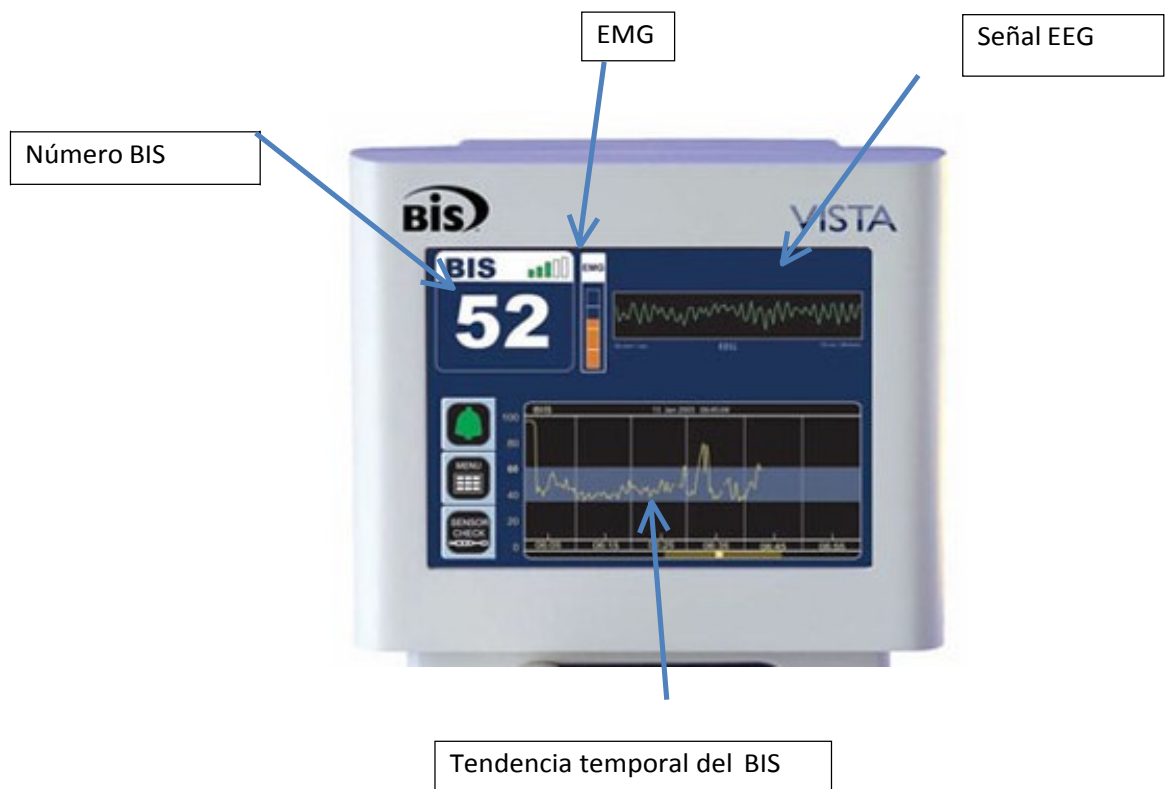


Figura 1.5.6.2.1 : Imagen del monitor de BIS, donde se puede apreciar el número de BIS (52), el electromiograma (EMG) y la onda EEG de la que se extrae el índice BIS.

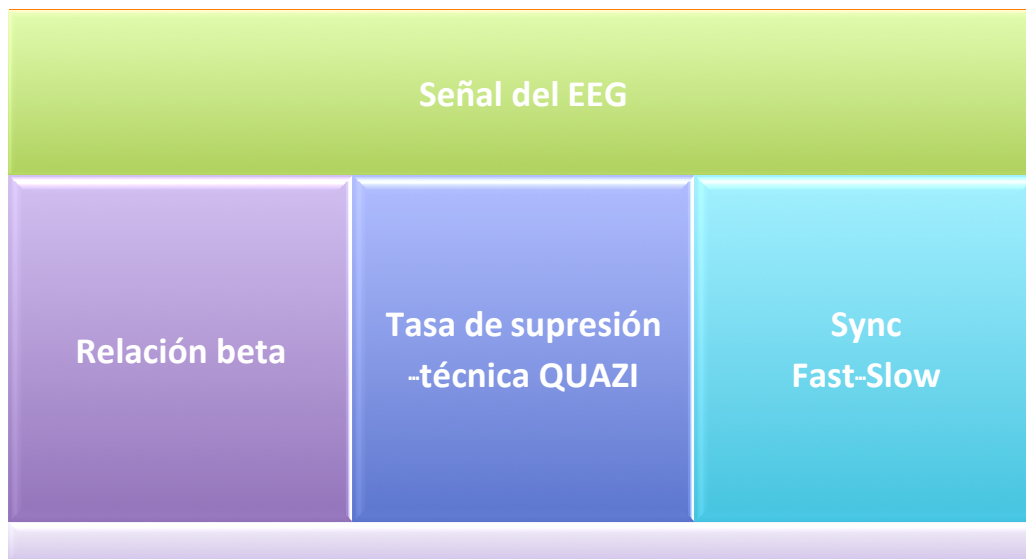


Figura 1.5.6.2.2 : Esquema que indica cuáles son los subcomponentes del BIS.

El monitor BIS ofrece una determinación del EMG frontal (de 70 a 110 Hz) recogido por los sensores que captan la señal electroencefalográfica.

Estudios han indicado que el BIS puede ser un predictor del movimiento como respuesta a la incisión de la piel durante la anestesia general sin opioides⁹³⁻⁹⁴.

Guinard⁹⁵ en el año 2000, encontró que los valores de BIS aumentaban tras la intubación orotraqueal, estímulo doloroso por excelencia y que dichos cambios en el BIS eran suprimidos o atenuados si se incrementaba la dosificación del opioide remifentanilo.

Un estudio realizado por Leslie⁹⁶, concluía que tanto el BIS como el SEF 95 y la potencia relativa beta tenían una capacidad muy elevada de detectar el movimiento ante el dolor, del 80%, característica que sin embargo no compartían las variables hemodinámicas.

Otro estudio sugería que el uso adyuvante de opioides confunde la capacidad de medir la adecuación anestésica del BIS, si ésta era medida mediante el uso de respuestas de movimiento ante la incisión u otros estímulos dolorosos⁹⁷.

Así mismo, investigaciones indicaban cómo el BIS y el SEF95 no eran capaces de predecir la respuesta motora tras la inserción de una mascarilla laríngea en anestesia general realizadas con propofol y alfentanilo⁹⁵.

No obstante, este parámetro también posee ciertas limitaciones. Se ha comprobado que la administración de relajantes musculares disminuye el valor del BIS⁹⁸.

Si se evalúa el BIS en ausencia de bloqueo neuromuscular, es necesario tener en cuenta el efecto del EMG antes de llegar a conclusiones sobre el nivel de sedación, ya que la EMG puede falsamente elevar los valores del BIS⁹⁹.

Anteriores investigaciones han observado que la variabilidad del BIS puede reflejar si el grado de analgesia es adecuado. Por este motivo, se desarrolló el **CVI, COMPOSITE VARIABILITY INDEX**, por parte de la misma compañía que comercializó el BIS.

Este nuevo parámetro se basa en 2 variables:

- a) sBIS: la desviación estándar del BIS, calculada a partir de todas las medidas realizadas durante los anteriores 3 minutos.
- b) sEMG: la desviación estándar del EMG facial, medido por el sensor frontal de BIS, a partir de todas las medidas realizadas en los anteriores 3 minutos. No hay que olvidar que el EMG frontal está íntimamente relacionado con la presencia de estímulos dolorosos y que es más resistente que otras musculaturas a la acción de los relajantes musculares.

Esta nueva monitorización detectó correctamente los períodos de tiempo en los que se producía una respuesta somática¹⁰⁰, mejor incluso que el BIS y el EMG.

Dado que 3 minutos es un intervalo de tiempo excesivo para el análisis y detección de movimientos, se realizó otro cálculo utilizando 15 segundos como intervalo. Se observó que el CVI detectaba mejor que la frecuencia cardíaca, la ulterior presencia de respuesta motora. Sin embargo, como el estudio no estaba planificado para estos cálculos, se consideraron estos resultados como preliminares, sujetos a posteriores investigaciones.

En estudio realizado este mismo año¹⁰¹ en 120 pacientes sometidos a anestesia general, los resultados indicaron que el CVI se correlacionaba correctamente con las respuestas somáticas a estímulos dolorosos, pero que el CVI dependía más del efecto de la droga hipnótica que de la concentración de opiodes utilizada, al contrario de lo que argumentaba Ellerkmann¹⁰².

1.5.6.3 : Entropía espectral balanceada en tiempo y frecuencia

La entropía espectral, es otra variable derivada de la señal EEG y EMG frontal. El término entropía, deriva de la termodinámica y se define como la cantidad de desorden que existe en un sistema. Aplicado a la electroencefalografía, la señal de EEG durante el estado de consciencia se correlacionaría con un desorden total (entropía de 1) y la señal del EEG bajo anestesia con una entropía 0 (ausencia de desorden).

Para su obtención, es necesario transformar la señal EEG a su espectro de potencias y posteriormente aplicarle la función entropía (**Gráfico 1.5.6.3.1**).

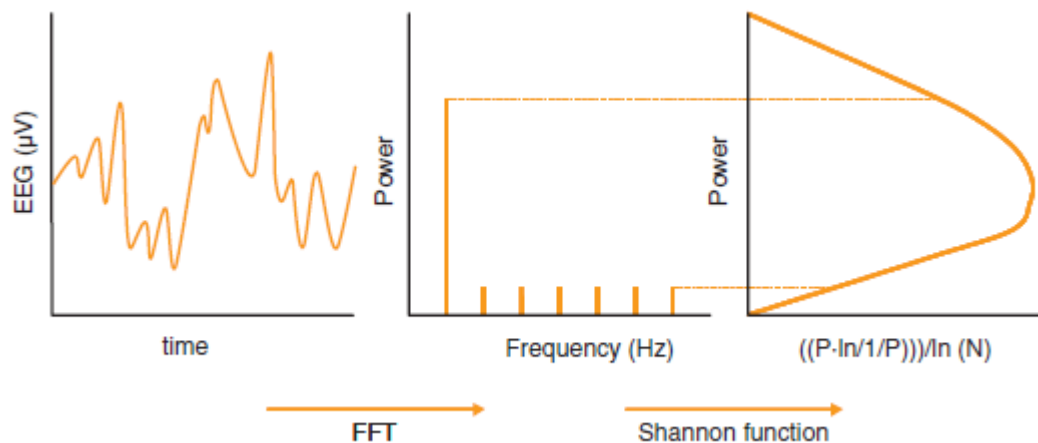


Gráfico 1.5.6.3.1 : Representación de los pasos para obtener la entropía espectral, desde la señal del EEG inicial⁸⁹.

Para optimizar la rapidez a la cual la información derivada de la señal es conseguida, es recomendable construir un algoritmo que integre las aproximaciones según el espectro de potencias, pero en función del tiempo en el que se produce esa señal EEG. Dicho algoritmo es el implementado en el Módulo de Entropía® de Datex-Ohmeda. La contribución de este monitor es la transformación de la señal de EEG en dos valores numéricos teniendo en cuenta las frecuencias que predominan en los datos recogidos en cada uno de los valores, para calcular los índices en el menor tiempo posible (por eso se denomina balanceada en el tiempo y la frecuencia)⁸⁹.

Este monitor indica dos valores diferentes: la entropía de estado (SE) y la entropía de respuesta (RE).

La SE se calcula a partir de las potencias de las frecuencia de 0.8-32Hz, que indicaría según el fabricante la actividad cortical. Sus valores oscilan entre 0 (hipnosis profunda) y 91 (paciente despierto), siendo los valores aceptables durante una anestesia general de 40-60.

La entropía de respuesta (RE), sin embargo, es computada sobre el rango de frecuencias de 0.8 a 47 Hz. Incluye, tanto la parte del espectro dominante del EEG como la del EMG. Su rango es de 0 a 100.

Varios estudios han confirmado la capacidad del SE, para medir el componente hipnótico de la anestesia¹⁰³⁻¹⁰⁵.

El RE reflejaría la actividad del EMG y adicionalmente está pensado para ser una medida indirecta del nivel de analgesia, ya que como se ha mencionado anteriormente, la actividad del EMG puede aumentar como resultado del estímulo nociceptivo.

Si la SE se encuentra en el rango adecuado, pero el RE se incrementa 5-10 unidades por encima del SE, se debería interpretar como una señal de nocicepción no controlada¹⁰⁶.

El mantenimiento de los valores de SE en el rango adecuado de 40-60 y de la $\Delta RE - SE < 10$, se ha asociado con una disminución del consumo de remifentanilo y de eventos indeseados¹⁰⁷.

Sin embargo, hay que recordar que con el uso de relajantes musculares desaparece el gradiente RE-SE y disminuyen los valores de RE, por lo que puede confundir la interpretación de monitor de entropía y su fiabilidad como indicador de analgesia¹⁰⁸, al igual que le sucedía al BIS.

1.5.7 : Concentraciones de analgésicos

La monitorización de la administración de analgésicos, predominantemente los opioides, se ha basado en la determinación de modelos poblacionales farmacocinéticos y farmacodinámicos de las dosis en el lugar de efecto (el sistema nervioso central, SNC) de los mismos.

Es indudable que la concentración de analgésico utilizado está directamente relacionado con el balance nocicepción-antinocicepción, puesto que cuanto mayor sea la dosis de analgésico, mayor será la analgesia y menos probabilidad habrá de que el paciente anestesiado presente cualquiera de las respuestas somáticas y autonómicas que indican la presencia de dolor. Sin embargo, es necesario no sobredosificar los analgésicos, dados los efectos perjudiciales que puede conllevar para el paciente.

Se han realizado múltiples estudios, en los que se ha determinado la relación entre la dosis de analgésicos, fundamentalmente los opioides y los potenciales monitores de analgesia. Existen varios ejemplos:

- a) En el desarrollo del parámetro SPI, se determinó la capacidad de éste para indicar la concentración de remifentanilo, siendo este parámetro uno de los dos utilizados, para determinar cuáles serían las subvariables que definirían la SPI (el PPGA y la HBI).
- b) Guinard¹⁰⁹ sugirió que el incremento de la dosis de remifentanilo producía una disminución de los valores de BIS, por lo que el índice bispectral podría ser un monitor de la nocicepción. Así se indicaba de forma implícita que la concentración de remifentanilo era un parámetro directamente relacionado con la nocicepción-antinocicepción.
- c) La fiabilidad del parámetro CVI (índice de variabilidad compuesto) fue estudiado por Ellerkman¹⁰², que sugería en su estudio que el CVI era dependiente de la concentración en el lugar de efecto del remifentanilo.
- d) Respecto de la entropía espectral, Mathews⁷² indicó en un estudio que la $\Delta RE-SE$ podía ser incluida en un algoritmo que monitorizase la analgesia administrada.

1.6 RESPUESTAS SOMÁTICAS Y SU RELACIÓN CON EL DOLOR

Las respuestas somáticas, han sido clásicamente utilizadas como marcadores indirectos, de un incorrecto nivel de hipnosis y posteriormente de analgesia.

Un parámetro tan esencial para la anestesia general como la MAC-CAM (concentración mínima alveolar) que define la inmovilidad, indica la concentración a la que el 50% de los individuos no responden al estímulo doloroso con movimiento, que está incluido dentro de las respuestas somáticas.

En todos los posibles monitores de analgesia, ha sido valorada su precisión para indicar nocicepción mediante la aparición o no de respuestas somáticas frente a estímulos dolorosos. La mayoría de ellas son dependientes del estado del sistema autonómico, del equilibrio entre el sistema simpático y el parasimpático.

1.7 EL USO DE LA MASCARILLA LARÍNGEA Y LA ANALGESIA

La mascarilla laríngea (ML), fue inventada en 1980 por el anestesiólogo británico Archie Brain. Es un método para la ventilación y de manejo de la vía aérea, utilizada en situaciones de urgencia, donde la ventilación no es efectiva y la intubación no es posible. Tal es su importancia, que está incluida dentro de los algoritmos de manejo de la vía aérea de emergencia, tanto en la ASA (American Society of Anesthesiologists), como en la ESA (European Society of Anaesthesia). Este dispositivo ha estado sujeto a numerosas mejoras desde su invención. Tras la aparición de la mascarilla inicial, la mascarilla laríngea clásica, se colocó un tubo de drenaje gástrico (denominado canal gástrico), para evitar el riesgo de aspiración y de distensión del estómago y se realizaron variaciones para conseguir que la intubación orotraqueal fuera posible a su través¹¹⁰⁻¹¹¹, una vez que la ventilación estuviera asegurada con la ML.

Pero la mascarilla laríngea también se utiliza de rutina para la manipulación de la vía aérea, durante cirugías programadas en las que es necesaria una anestesia general. Se utiliza en procedimientos menores, para evitar una intubación orotraqueal (IOT), puesto que la colocación de la mascarilla laríngea supone menos inestabilidad hemodinámica y es menos invasivo para el paciente que la colocación de un tubo orotraqueal¹¹² (evita la aparición de estenosis traqueales, minimiza el broncoespasmo posterior a la intubación....etc).

Además, minimiza el espacio muerto alveolar, mejorando la oxigenación y la ventilación de los pacientes y no requiere de la administración de relajantes musculares para su colocación. En el Reino Unido, una encuesta demostró que hasta el 56% de los procedimientos bajo anestesia general que se realizan, se llevan a cabo mediante la colocación de una mascarilla laríngea¹¹³.

La elección del tipo dispositivo utilizado para manejar la vía aérea (ML vs IOT) es importante, ya que se ha demostrado que la ML es menos estimulante que la IOT, al disminuir las variaciones en la hemodinámica y en las respuestas reflejas de la vía aérea¹¹⁴. Hay estudios que indican además que la colocación de la ML produce menor disfagia y menos dolor de garganta postoperatorio que la colocación de un tubo orotraqueal¹¹².

Brimacombe¹¹⁵, en el año 2007, concluyó que las pacientes sometidas a cirugía ginecológica y mamaria (altamente emetógenas) tenían menos incidencia de náuseas, vómitos, morbilidad de la vía aérea y requerimientos analgésicos si se les insertaba una mascarilla laríngea en vez de un tubo orotraqueal.

1.8 USO DE LA LAPAROSCOPIA Y SU RELACIÓN CON LA ANALGESIA

La cirugía ha mejorado para minimizar el daño tisular que se produce en el paciente y de esta forma disminuir la morbimortalidad y la estancia hospitalaria. Empezando en la década de los 70, varias patologías ginecológicas fueron diagnosticadas y tratadas mediante la laparoscopia.

Este método se basa en la creación en la cavidad peritoneal o en el espacio extraperitoneal de un espacio mediante la insuflación de CO₂ (habitualmente se produce un neumoperitoneo).

Mediante pequeñas incisiones en la piel, se colocan unos puertos-trócares, por los que se introduce una cámara de luz fría y los instrumentos necesarios (tijeras, electrocoaguladores, guías para las anastomosis...etc) para realizar la intervención quirúrgica. Así se obvia crear una gran incisión en la piel y se disminuye la manipulación de las vísceras.

Rápidamente se constató que la laparoscopia ofrece múltiples beneficios al paciente respecto de los procedimientos abiertos clásicos. Este es el motivo por el que cada vez se producen más tipos de cirugía por vía laparoscópica, como son las cirugías gastrointestinales, biliares, ginecológicas, urológicas e intestinales.

Los estudios han indicado que la laparoscopia permite una disminución significativa del dolor postoperatorio y del estrés producido por la cirugía¹¹⁶⁻¹¹⁷.

En los procedimientos abiertos se produce principalmente dolor tipo parietal (este último debido a la incisión quirúrgica). Sin embargo, en la laparoscopia predomina el dolor sordo y mal localizado, tipo visceral. Se minimiza el dolor parietal, ya que las incisiones son únicamente las necesarias para la colocación de los trócares.

Adicionalmente, en la laparoscopia se objetiva dolor a nivel del hombro postoperatorio, debido a una irritación diafragmática. También es necesario mencionar que la insuflación con CO₂ produce dolor por inflamación, sobre todo del peritoneo o de otras estructuras extraperitoneales.

El dolor es menor y durante menos tiempo que en la cirugía abierta. Tradicionalmente, el dolor es mayor durante el postoperatorio inmediato de la laparoscopia, decrece hasta las 24 horas y vuelve a incrementarse hasta el tercer día.

No obstante, no existen estudios sobre la nocicepción durante los procedimientos laparoscópicos, casi todos los existentes refieren el dolor postoperatorio. Esta debería ser menor, dado que al menos teóricamente se produce un menor daño tisular que en la cirugía abierta.

1.9 TIEMPOS DE EDUCCIÓN ENTRE DIFERENTES ANESTÉSICOS GENERALES, EL PROPOFOL Y EL DESFLURANE.

Los tiempos de educación o de despertar son de gran importancia, ya que tras una anestesia prolongada, una recuperación precoz es beneficiosa, sobre todo en las personas de edad avanzada y en los obesos¹¹⁸.

Así mismo, disminuir la duración del tiempo en quirófano es de gran relevancia, puesto que es una de las mejores formas de optimizar la actividad¹¹⁹.

Por estos motivos, es importante el agente anestésico utilizado para llevar a cabo la anestesia general, puesto que esta elección determinará muchos de los resultados a corto plazo conseguidos gracias a la anestesia, es decir, en el postoperatorio inmediato y precoz (las primeras 24 horas). Para poder concluir la influencia del tipo de anestésico general en los resultados a largo plazo, deberemos esperar a que pasen más años para que se publiquen estudios suficientes y podamos tener una base científica sólida. De momento, debemos conformarnos con los resultados a corto plazo de los estudios.

En un estudio realizado en obesos, se evidenció que los tiempos de educación o despertar eran más cortos con el desflurane que con el sevoflurane. Se encontraba diferencia estadísticamente significativa, en el tiempo para la apertura ocular, la respuesta a órdenes, la extubación y la capacidad para decir el nombre entre el sevoflurane y el desflurane¹²⁰.

Un meta-análisis realizado en el 2011¹²¹ y que comprendía 26 estudios, indicaba que la variabilidad inter-sujeto disminuía con el desflurane en comparación con el propofol. Se estudió el tiempo medio requerido para la extubación (descenso del 21% en el grupo desflurane respecto al propofol) y para la respuesta a órdenes (reducción del 21% en el desflurane).

Entender dichos resultados depende sobre todo de la farmacocinética-farmacodinámica que diferencia a estos dos anestésicos generales.

Se define como farmacocinética lo que el organismo le realiza al fármaco: su absorción, distribución, metabolismo y eliminación. La farmacodinámica es lo que el fármaco le realiza al organismo; es decir, los efectos clínicos que el fármaco produce al organismo.

1 INTRODUCCIÓN

1.9.1 : El propofol

El propofol es un alquifenol insoluble en agua, disuelto en una emulsión lipídica, que aporta 1 caloría/ml. Su descubrimiento revolucionó la anestesia intravenosa. Usado por primera vez en 1977, el propofol es el único agente hipnótico, que sirve tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia.

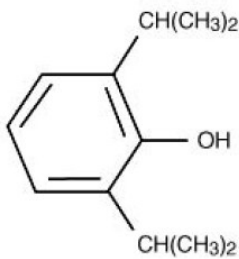


Figura 1.9.1.1 :
Estructura química del propofol

Utiliza para su metabolismo un modelo farmacocinético tricompartmental, con un aclaramiento rápido que depende tanto de su metabolismo como de su distribución.

Se distribuye desde la sangre rápidamente hacia los tejidos . Se metaboliza mediante glucurono y sulfoconjugación hepática, pero parece que el pulmón también tendría un papel en su biotransformación.

Para la inducción anestésica, se utiliza habitualmente una dosis de 2-2,5 mg/kg. Tras una dosis única, el despertar se produciría en 5-10 minutos.

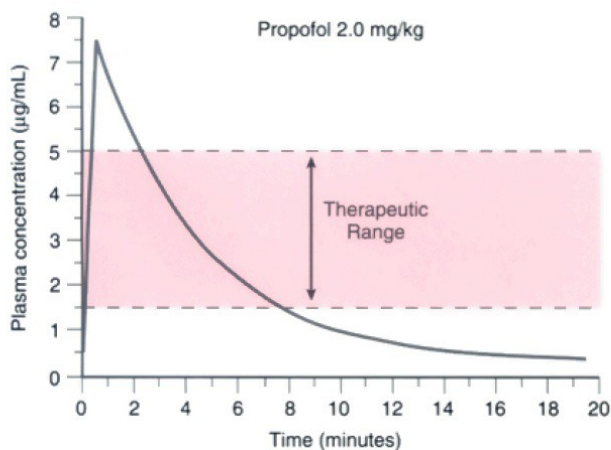


Gráfico 1.9.1.1 :
Metabolismo del propofol

Se utiliza tanto en cirugía como en las unidades de críticos, dado su perfil farmacocinético propicio.

1 INTRODUCCIÓN

Respecto a los efectos en el organismo, los más importantes serían :

a) Sistema nervioso central (SNC) : como casi todos los anestésicos, produce una depresión del SNC mediante la acción en los receptores GABA, que es un neurotransmisor inhibitor. Produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral y un aumento de las resistencias vasculares cerebrales. También disminuye la presión intracerebral, por lo que es uno de los anestésicos más utilizados en neurocirugía.

b) Sistema cardiovascular: el propofol induce una disminución del gasto cardíaco, las resistencias vasculares sistémicas y de la presión arterial, con mínimos cambios en la frecuencia cardíaca. Estos efectos son proporcionales a la concentración plasmática del propofol. La depresión cardiovascular, se debe fundamentalmente a su efecto vasodilatador arterial y por su inotropismo negativo.

Es frecuente la aparición de bradicardia, cuando se utiliza el propofol en cirugías con gran estímulo vagal.

Adicionalmente, produce un descenso en el consumo de O₂ miocárdico y en el flujo coronario.

c) Aparato respiratorio: El propofol produce apnea en el 50-84% de los pacientes, aunque la apnea se recupera en pocos minutos. También deprime la respuesta ventilatoria a la hipoxia y produce broncodilatación.

La dosis de inducción deprime la reactividad laríngea, lo que facilita la colocación de las mascarillas laríngeas sin el uso de relajantes musculares.

d) El propofol se caracteriza por su potencia antiemética.

1.9.2 : Desflurane

El desflurane es estructuralmente muy similar al isoflurane, otro gas halogenado. El cambio de un átomo de cloro por uno de flúor hace que el desflurane tenga las propiedades físicas que lo caracterizan :

a) La presión de vapor a 20°C es de 681 mmHg, por lo que hierve a temperatura ambiental en el quirófano. Este es el motivo de que el vaporizador de desflurane sea especial.

b) La poca solubilidad del desflurane en sangre y tejidos, hace que se absorba y sea eliminado rápidamente de los tejidos. Por lo tanto, la concentración alveolar del desflurane, alcanza rápidamente la concentración inspirada del gas, mucho antes que con otros gases halogenados. Así, el tiempo de lavado del desflurane es un 50% menor que con el isoflurane.

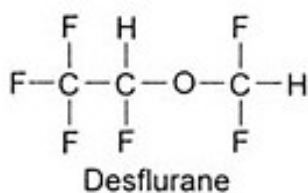


Figura 1.9.2.1 : Estructura química del desflurane

c) Se define por su duración de acción ultracorta y su potencia moderada.

	Xenon	Nitrous Oxide	Isoflurane	Desflurane	Sevoflurane
Oil-gas partition coefficient	1.9	1.4	90	18.7	53.4
Blood-gas partition coefficient	0.14	0.47	1.4	0.42	0.6
Minimum alveolar concentration (%)	71	≈105	1.15	6.0	1.71

Tabla 1.9.2.1 : Comparación entre los diferentes gases anestésicos, en sus coeficientes de partición, que es un parámetro farmacocinético relacionado con la solubilidad del gas anestésico en diferentes medios. Cuanto menor sea su coeficiente de partición sangre-gas, menos soluble será y más rápida será la inducción con dicho gas y la educación-despertar. La concentración alveolar mínima (MAC), es de utilidad para comparar la potencia de cada uno de los gases. Extraído de Miller¹⁸⁰.

d) Sistema cardiovascular: el desflurane produce un descenso de las resistencias vasculares periféricas y lleva a la disminución de la presión arterial si se aumenta la dosis. A 1-2 MAC el gasto cardíaco se mantiene inalterado. Si se incrementa rápidamente la concentración de desflurane, puede producirse un aumento importante de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los niveles de catecolaminas, que puede ser preocupante en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular previa.

e) Sistema respiratorio: Desciende el volumen corriente respiratorio y la frecuencia respiratoria. Aumenta el pCO₂ en reposo. Deprime la respuesta respiratoria de los centros cerebrales. Su olor y la irritación de las vías respiratorias que produce durante la inducción, se puede traducir en salivación, tos y laringoespasmos, motivos por los que no se realiza de forma habitual la inducción con este fármaco.

f) Sistema nervioso central (SNC): El cerebro dilata la vasculatura cerebral, aumentando el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. Disminuye la tasa metabólica neuronal.

1.9.3 : Uso de sistemas de infusión continua, según concentración en el lugar de efecto (TCI)

El descubrimiento en la últimas décadas de analgésicos opioides de corta duración y rápido inicio de acción utilizados preferentemente en infusión (el remifentanilo), se combinó con desarrollos en el avance tecnológico. Las mejoras en ambos campos, unidas a un mejor conocimiento de los principios farmacocinéticos y el auge en el uso del propofol como inductor y mantenimiento de la anestesia, hizo posible la utilización de técnicas totales intravenosas, denominadas TIVA (total intravenous anesthesia).

La TIVA proporcionaba ciertas ventajas: rápida recuperación de la consciencia y de la función psicomotora, temprana recuperación en la unidad de cuidado postanestésico y tiempos menores de alta a domicilio que las técnicas con gases anestésicos¹²²⁻¹²³.

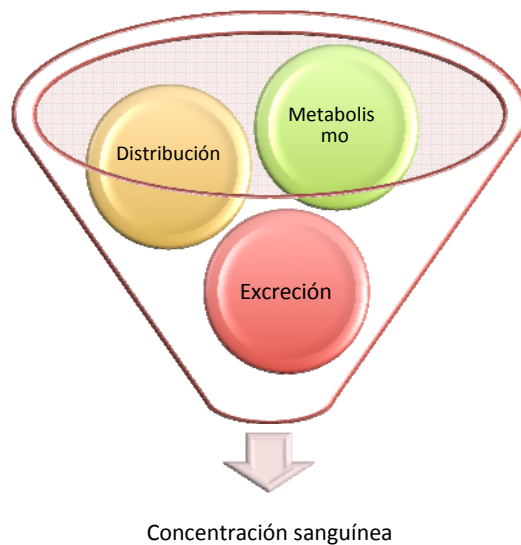


Figura 1.9.3.1 : Representación esquemática, de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos, que determinan la relación entre la dosis administrada y el efecto clínico resultante.

1 INTRODUCCIÓN

El auge de la TIVA va emparejado con la aparición de las TCI (target-controlled infusions, infusiones controladas por objetivo). TCI se define como una infusión de un fármaco, de forma que se consiga una concentración definida por el anestesiólogo en el lugar de acción (compartimento farmacocinético o tejido de interés) de dicho fármaco.

En el caso de los anestésicos y analgésicos opioides, sería el del sistema nervioso central lo que se consideraría el lugar de efecto. El anestesiólogo podría variar y determinar la concentración requerida en el lugar de acción para dicho paciente y durante ese momento quirúrgico en concreto.

Las TCI se basan en modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos multicompartmentales, que resultan de ecuaciones poli-exponenciales, que calculan las velocidades de infusión necesarias para conseguir la concentración en el lugar de acción y en el tiempo fijado con anterioridad.

Por ejemplo, mediante las TCI se puede definir que la bomba de infusión le administre al paciente la dosis necesaria de propofol para conseguir en 1 minuto, que el paciente pase de estar consciente a encontrarse en un plano anestésico profundo.

Utilizando esta técnica, basada en la farmacocinética/dinamia de los medicamentos, determinada por modelos validados en una amplia población, se consigue llegar a concentraciones estables en plasma y en el lugar de acción, de una forma más rápida y con menor dosis total de anestésico¹²². Adicionalmente, el modelo te indica en cuánto tiempo se producirá una concentración de 0 en el lugar de acción, estimando la concentración a la que se encuentra en dicho momento el paciente.

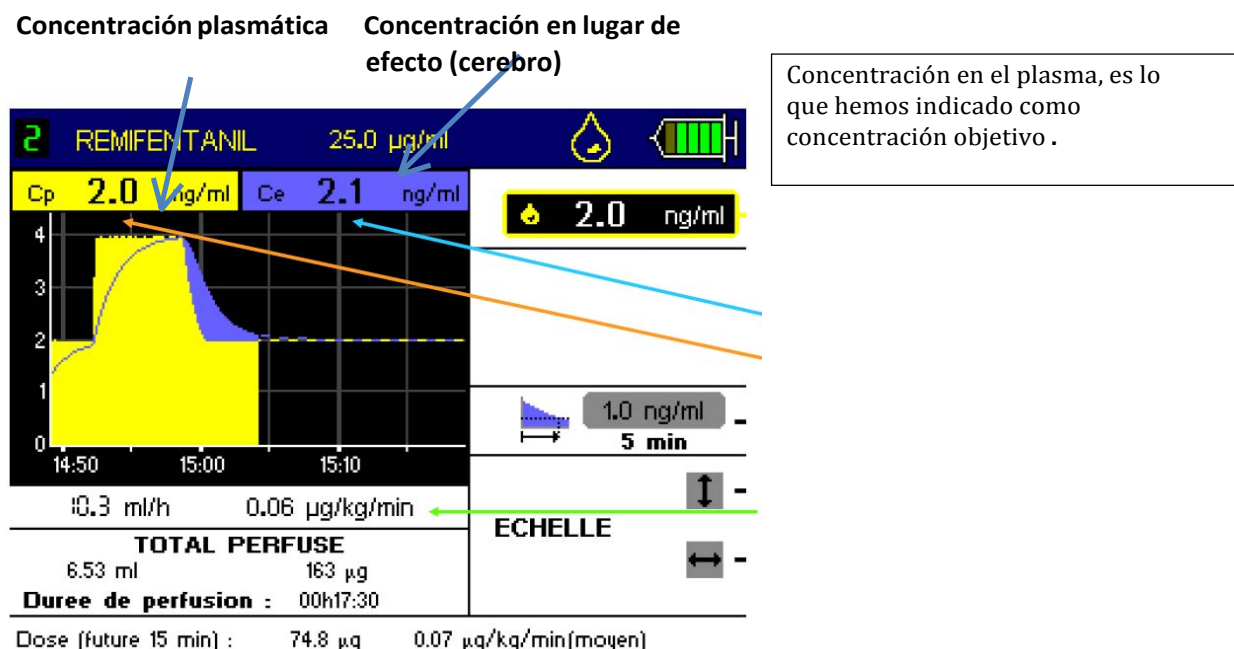


Gráfico 1.9.3.1 : Imagen de TCI; en azul se observa la dosis fijada de concentración de remifentanilo en lugar de efecto (cerebro) y en amarillo la dosis en plasma. El gráfico indica el bolo inicial y la dosis fijada como objetivo (2 ng/ml). La gota indica que la concentración plasmática es lo que se determina mediante la perfusión TCI.

1 INTRODUCCIÓN

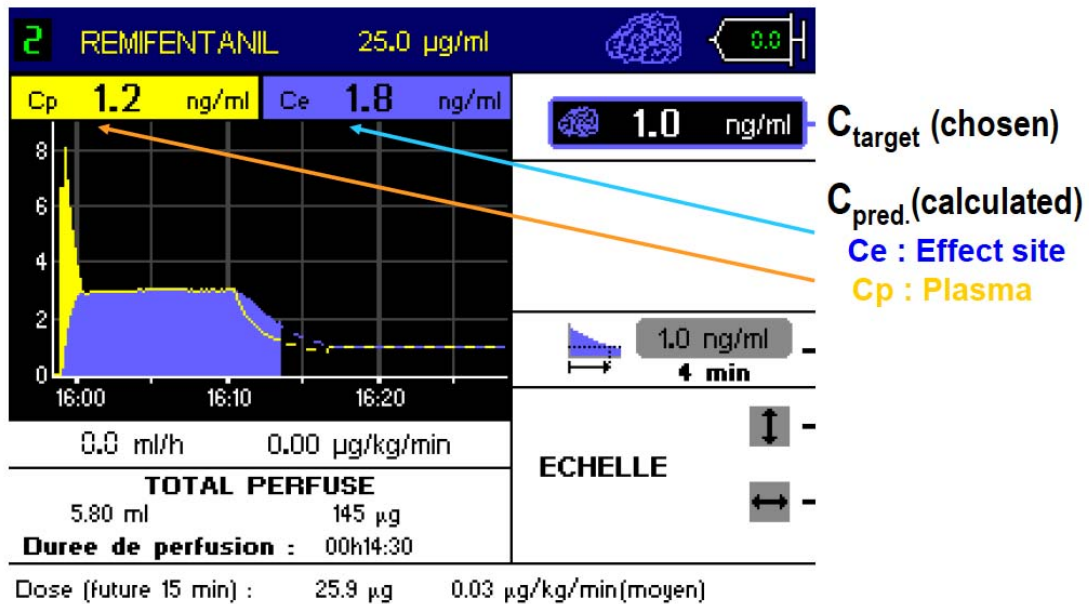


Gráfico 1.9.3.2 : Imagen de TCI; en azul se observa la dosis fijada de concentración de remifentanilo en lugar de efecto (cerebro) y en amarillo la dosis en plasma. El gráfico indica el bolo inicial y la dosis fijada como objetivo (1ng/ml). El dibujo del cerebro indica que la concentración cerebral, en el lugar de efecto, es lo que se determina mediante la perfusión TCI.

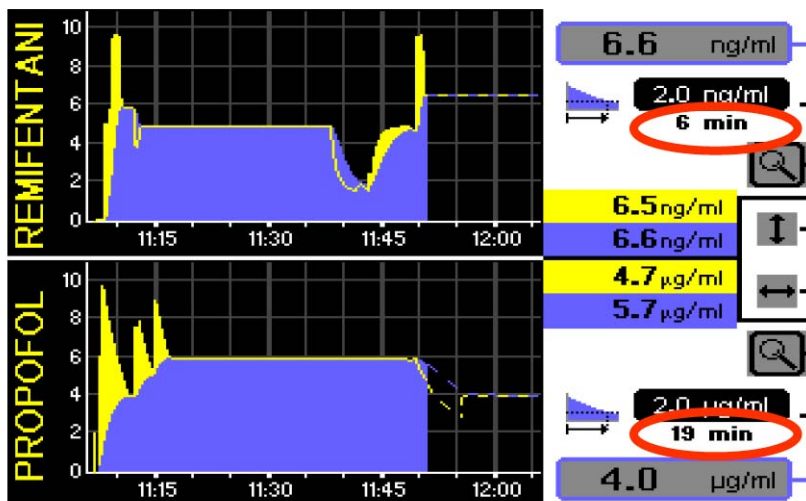


Gráfico 1.9.3.3 : Imagen de TCI. Algunas bombas de infusión, permiten el uso concomitante para más de un fármaco a la vez, como en este caso propofol y remifentanilo. Está señalado mediante un círculo rojo, el tiempo necesario para que la concentración sea 0 en el lugar de efecto, si en dicho momento se suspende la perfusión. Es decir, si ponemos como concentración objetivo en el lugar de efecto: 0.

1 INTRODUCCIÓN

Existen varios modelos. En este estudio se han utilizado por su uso más extenso el modelo Schnider para propofol y Minto para remifentanilo. Para determinar la dosis necesaria, la bomba infusora requiere la edad, talla, peso y sexo del paciente.

2 HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Nuestra hipótesis sostiene que debido a la base fisiológica en la que se fundamenta el SPI (surgical pleth index), este puede ser un parámetro muy eficaz en la detección de estímulos dolorosos en el paciente bajo anestesia general.

Así mismo, sería capaz de determinar de una forma fiable y más precisa que otros parámetros el nivel adecuado (ni excesivo ni escaso) de analgesia en un paciente inconsciente, debido a la anestesia general.

Por lo tanto, el SPI sería mejor que los parámetros clásicos hemodinámicos (frecuencia cardíaca y presión arterial) y electroencefalográficos (EEG espectral, BIS), para determinar una correcta analgesia. Se estudiarían estos parámetros en diferentes situaciones en las que se realizarían estímulos nociceptivos.

Adicionalmente, se estudiarían las variables dependientes de la electromiografía facial (frontal y submandibular), que también han sido estudiadas como parámetros con cierto interés, para determinar la presencia de estímulos dolorosos. Por este motivo, es interesante determinar si el SPI es superior a la electromiografía.

H0: El SPI es igual de buen parámetro que las variables hemodinámicas, electroencefalográficas y electromiográficas.

H1: El SPI no es igual de buen parámetro que las variables hemodinámicas, electroencefalográficas y electromiográficas.

3 OBJETIVOS DEL TRABAJO

OBJETIVOS PRIMARIOS

Comparar la capacidad del SPI para valorar la presencia de nocicepción, frente a los parámetros derivados del EEG , electromiográficos (EMG frontal y submandibular) y hemodinámicos.

Evaluar si el SPI es un monitor adecuado de nocicepción, en diferentes subgrupos definidos como :

- A) Manipulación de la vía aérea con mascarilla laríngea vs tubo endotraqueal.
- B) Realización de cirugía abierta vs cirugía laparoscópica.

Comparar la capacidad del SPI para detectar la presencia de respuestas somáticas, incluídas las respuestas motoras, respecto a los parámetros habituales.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- A) Evaluar si existe diferencia en los requerimientos analgésicos totales intraoperatorios, en las pacientes intervenidas bajo anestesia general con mascarilla laríngea ó intubación orotraqueal.
- B) Evaluar la posible diferencia en la dosis total intraoperatoria de opioide requerida entre la cirugía abierta y la cirugía laparoscópica.
- D) Comparar los parámetros indicadores de analgesia previa y posteriormente a la administración de efedrina.
- C) Valorar si el uso de desflurane disminuye los requerimientos totales de opioides (remifentanilo) intraoperatorios, frente al propofol.
- E) Evaluar si el gas anestésico desflurane requiere menor tiempo para el despertar que el uso de propofol.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 INFORMACIÓN GENERAL

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, controlado, unicéntrico, de 8 meses de duración. El Comité Ético del Hospital Universitario de Cruces aprobó el protocolo del estudio, tras lo cual, se comenzó la inclusión de pacientes en el mismo.

4.2 DURACIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO

Se inició la inclusión de pacientes el mes de mayo del 2013, siendo el último caso recogido en el mes de diciembre del año 2013. El análisis de datos abarcó los 4 meses siguientes.

4.3 SELECCIÓN DE LA MUESTRA O POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes clasificadas según su historia clínica como pacientes ASA I-II (American Society of Anesthesiologists, pacientes sin patología asociada ó con patología leve que no incapacita una vida normal). Dichas pacientes fueron intervenidas de forma programada de cirugía ginecológica, incluyéndose la cirugía laparoscópica y cirugía abierta. El tipo de anestesia realizada fue una anestesia general balanceada (inducción con anestésicos endovenosos y mantenimiento anestésico con gases inhalados) o intravenosa total (inducción y mantenimiento con fármacos endovenosos).

4.4 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

4.4.1: Criterios de inclusión

- a) Procedimientos quirúrgicos ginecológicos.
- b) Pacientes entre 18-60 años.
- c) ASA I-II.
- d) Pacientes que firmaron el consentimiento informado.

4.4.2 : Criterios de exclusión

- a) Pacientes con enfermedad intercurrente en el SNC (sistema nervioso central).
- b) Pacientes con criterios de abuso de sustancias tóxicas.
- c) Obesidad (IMC >28).
- d) Pacientes con alteración de la función cardíaca (fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50% y/o cardiopatía valvular severa).
- e) Pacientes con historia de arritmias.
- f) Pacientes embarazadas.
- g) Historia médica de diabetes.
- h) Pacientes que estuvieran participando concomitantemente en otros estudios.
- i) Negativa del paciente a formar parte del estudio.
- j) Pacientes que recibían fármacos que interfirieran o enmascarasen los parámetros estudiados durante el estudio (beta bloqueantes principalmente).

Tras la firma del consentimiento informado proporcionado, un total de 153 pacientes fueron reclutadas en el estudio.

4.5 NÚMEROS DE SUJETOS PREVISTOS. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se basó en el análisis realizado para el estudio de los objetivos primarios, es decir, la valoración de la capacidad de discriminación del parámetro SPI respecto a otras variables hemodinámicas, electroencefalográficas (EEG) ó electromiográficas (EMG), en presencia de estímulos nociceptivos intraoperatorios ya reconocidos como tal.

El 50% de las pacientes fueron sometidas a una anestesia general total intravenosa mediante perfusión continua de propofol con modelo farmacocinético de Schnider¹²⁴ y remifentanilo con modelo farmacocinético Minto¹²⁵.

En el otro 50% fue posible realizar una anestesia general balanceada, con el uso de remifentanilo y el anestésico halogenado inhalado desflurane, mediante el uso del vaporizador electrónico específico para el uso de este gas anestésico.

Esta diferenciación es debida a una aleatorización de la muestra mediante bloques, lo que asegura que el número de pacientes asignados al grupo de propofol o desflurane era igual. Por lo tanto, se diferenciaban las pacientes en dos grupos : a) anestesia mantenida mediante propofol y b) anestesia mantenida mediante gas anestésico desflurane.

Dado que el objetivo primario era establecer la capacidad del parámetro SPI frente a los parámetros hemodinámicos, EEG y EMG para detectar la presencia de nocicepción, independientemente del tipo de mantenimiento anestésico utilizado, se determinó el tamaño muestral para mostrar que las áreas bajo las curvas ROC eran capaces de discriminar entre los períodos previos a los estímulos nociceptores y los períodos inmediatamente posteriores a la realización de estímulos algésicos, frente al azar (área bajo curva: 0,5).

Utilizando el programa G* Power (version 3.1, Franz Faul, Universitat Kiel, Germany) y teniendo en cuenta anteriores estudios, con un error alfa (nivel de significación bilateral) de 0.05 y una potencia del estudio del 85%, la muestra requerida era de 140 pacientes. Se incluyeron en el estudio un total de 153 pacientes.

4.6 DESARROLLO DEL ESTUDIO CLÍNICO

4.6.1 : Preoperatorio

Las pacientes firmaron antes de ser incluídas en el estudio el consentimiento informado del estudio, por el cual consentían que sus datos fueran utilizados para investigación.

El estudio se basa en el análisis de los datos de variables que se recogen en las pacientes de forma habitual durante la realización de una técnica de anestesiageneral.

Se registraron los datos preoperatorios de interés para el estudio: edad, peso, talla, identificación de la clasificación del estado físico según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) y patología previa. Así mismo, se comprobó la normalidad de la radiografía de tórax, el electrocardiograma y la analítica preoperatoria.

Todas las pacientes fueron anestesiadas e intervenidas por el mismo equipo anestésico y los mismos equipos quirúrgicos en función del procedimiento realizado. De esta forma se intentaba minimizar los posibles sesgos secundarios a la práctica diaria de cada cirujano y anestesiólogo.

4.6.2 : Intraoperatorio

Tras la entrada en el quirófano, se canalizó una vía venosa periférica a la paciente. Simultáneamente, se inició la monitorización básica de la paciente mediante electrocardiografía continua (ECG), tensión arterial sistólica, diastólica y media (TAS, TAD, TAM), determinadas automáticamente de forma incruenta cada 5 minutos y la saturación periférica de oxígeno (SpO₂), mediante la colocación de un pulsioxímetro en uno de los dedos de la mano derecha de las pacientes. Acto seguido, se cubrió dicha extremidad con un paño para asegurar la normotermia en la mano, en aras de evitar un mal funcionamiento de la pulsioximetría secundaria a una vasoconstricción periférica por frío. La pulsioximetría nos daba la onda pletismográfica, el valor de saturación de oxígeno en la sangre periférica y nos informaba de la frecuencia cardíaca efectiva. Adicionalmente de forma indirecta, según la forma de la onda, nos indicaba el estado de volemia del paciente. Todas las variables fueron recogidas por el monitor CARESCAPE, monitor B850 (GE Healthcare, Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp., Helsinki , Finland).

Se colocó el sensor de la monitorización biespectral de electrodos pregelados (BIS, Covidien, Aspect Medical Systems) en el lado frontal derecho de la paciente. Tras eliminar la capa grasa de la piel de la zona frontal con alcohol al 70%, la tira se colocó según las recomendaciones del fabricante. La señal electroencefalográfica se adquirió gracias a la presencia de cuatro electrodos, uno en la línea media frontal que sirve de electrodo control, otros dos recorriendo la frente y el último a la altura de la línea imaginaria que une ambos ojos. Estos electrodos poseen la tecnología Zipprep, que garantiza una buena adhesión a la piel y una óptima calidad de la señal. El electrodo denominado nº 4 ayuda a capturar, reconocer y desechar, posibles artefactos como puede ser el electrobisturí.



Figura 4.6.2.1 : Sensor de BIS (índice biespectral) y su colocación a nivel frontal

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Los valores del índice biespectral se calcularon utilizando el módulo E-BIS del monitor de anestesia CARESCAPE monitor B850 (GE Healthcare, Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp., Helsinki, Finland). Adicionalmente, el módulo proporciona la información recogida por el sensor sobre el EMG frontal (70-110 Hz) y la calidad de la señal electroencefalográfica (si fuera inaceptable, no se visualizaría el valor de BIS)

Por otra parte, se realizó el análisis cuantitativo del EEG (QEEG), o análisis espectral del EEG, a nivel frontal y de la electromiografía submandibular, mediante la colocación de un monitor de EEG a nivel frontal y submandibular. Las variables se registraron, mediante el módulo S/5™ E-EEG incorporado también, dentro del monitor de anestesia CARESCAPE B850 (GE Healthcare, Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp., Helsinki, Finland).

Para la recogida de los datos de la electroencefalografía, se utilizó un gel específico para la exfoliación y la disminución de la impedancia de la piel facial, se colocaron electrodos de superficie (Zipprep, Aspect Medical Systems, Inc, Norwood, MA), en posición F7, T7 y Fz (electrodo de referencia), de acuerdo al Sistema Internacional 10/20 de colocación de electrodos para la medición de las ondas de electroencefalografía.

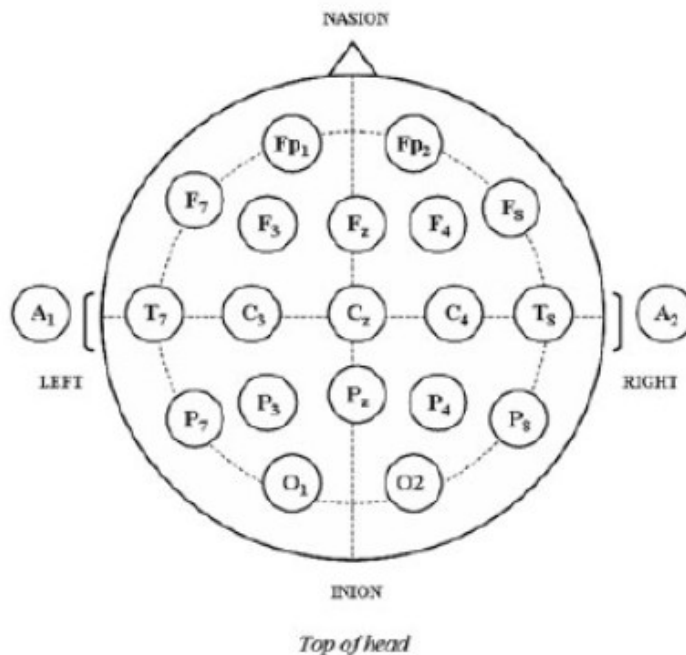


Figura 4.6.2.2 : Colocación de los electrodos para análisis del EEG, según el Sistema Internacional 10-20.

Se tomaron como aceptables unos valores de impedancia piel-electrodo menores a 10 k Ω . La velocidad de digitalización fue de 100 Hz. Se utilizó un rango de frecuencias de 0,5 a 30Hz.

Se aplicaron filtros de baja y alta frecuencia, de 0,5 y 118 Hz respectivamente. Se utilizó un rango máximo de 400 μV con una señal de ruido máxima permitida menor a 0.5 μV . Simultáneamente, se recogieron los valores del EMG facial utilizando para dicho objetivo un rango de frecuencias de 60 a 300 Hz.

Adicionalmente se colocaron 2 electrodos (Zipprep, Aspect Medical Systems, Inc, Norwood, MA) en la zona submandibular para la detección de la electromiografía (EMG) submandibular, previa exfoliación de la zona, con el gel utilizado previamente en la colocación de los electrodos de EEG. Dicha colocación se realizó siguiendo las instrucciones de un artículo previo¹²⁶.

Tanto las potencias relativas del EEG y del EMG, se calcularon mediante el módulo E-EEG. Las variables que se consideraron de interés fueron aquellas que reflejan la distribución de las frecuencias y la potencia de la señal:

A-Límite espectral 95 (Spectral edge frequency 95, SEF1)

Aquella frecuencia del espectro, por debajo de la cual se contiene el 95% del total de potencia del espectro de la señal electroencefalográfica.

B- Amplitud(Ampl)

Número de mV que alcanza la señal electroencefalográfica, o la electromiográfica submandibular.

C- Potencias relativas de las bandas de actividad beta (β) y delta (δ) .

Se denomina potencia relativa a la potencia incluida en cada una de las bandas de frecuencia del espectro entre la potencia total recogida en el espectro de potencias.

La potencia absoluta en las diferentes bandas del espectro (α , β , θ , δ), sería los μV^2 contenidos en cada una de las bandas de frecuencia "clásicas" considerada de forma aislada. Sin embargo, las potencias relativas en las diferentes bandas, equivaldrían a expresar las potencias en cada banda "clásica" como porcentaje de la potencia total.

Las potencias absolutas reflejan el efecto que pueden tener los anestésicos sobre las distintas bandas de forma independiente y a veces en sentido opuesto (aumentos de la potencia en una banda con disminución en otra). Sin embargo, las potencias relativas dependerán siempre de cómo afecte no sólo a la banda en estudio, sino a todas las demás.

Se registraron para los tiempos de interés, la potencia relativa β del EEG frontal y las potencias relativas β y δ del EMG submandibular.

La colocación de los electrodos se detalla en la figura siguiente:

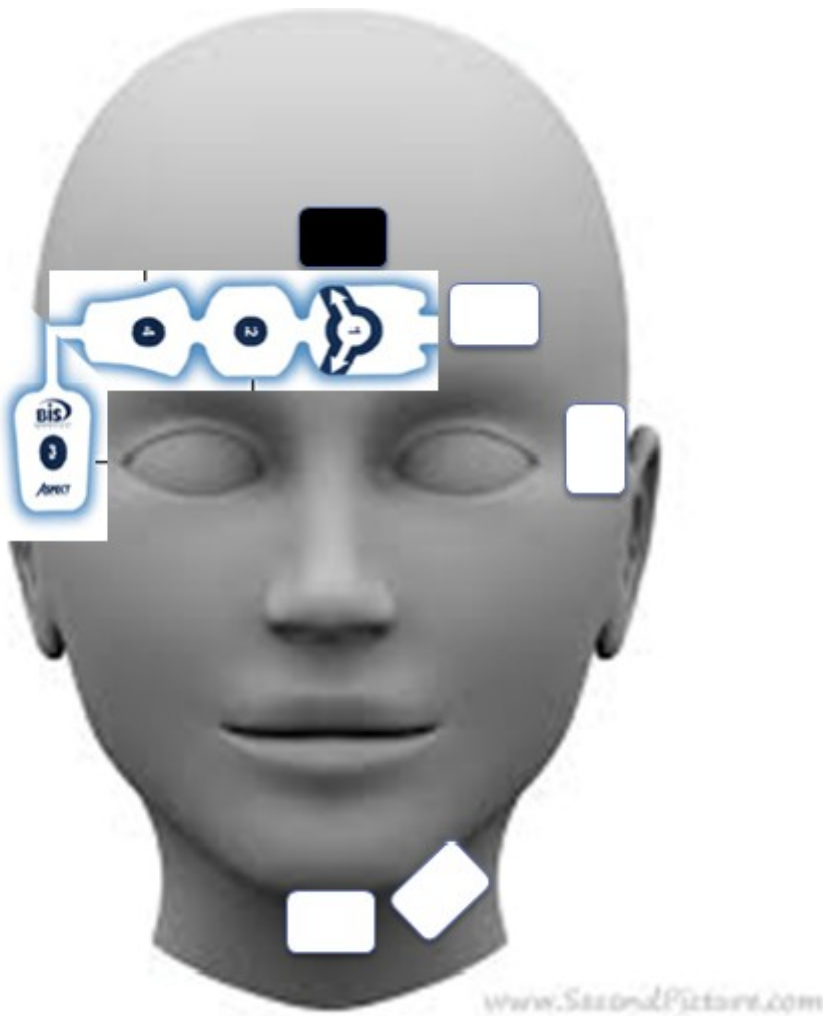


Figura 4.6.2.3 : Esquema de la colocación del sensor de BIS, y de los electrodos de superficie, para la detección del EEG y del EMG submandibular.

Así mismo, se recogieron los valores de Surgical Pleth Index (SPI) durante todo el procedimiento, mediante el mismo sensor de pulsioximetría utilizado para captar la saturación de O₂ y colocado en un dedo de la mano derecha.



Gráfico 4.6.2.1 : Índice numérico de SPI y su tendencia en los últimos 30 minutos.

4.6.2.1: Inducción anestésica

Con la paciente en decúbito supino, se inició la preoxigenación con oxígeno al 100%, durante aproximadamente 3 minutos.

Todas las pacientes fueron inducidas mediante perfusión continua tipo TCI (target controlled infusion), de propofol y remifentanilo (Injectomat TIVA Agilia, Fresenius Kabi AG Else-Kröner-Straße, Bad Homburg, Germany).

En este tipo de perfusión, se fijan los parámetros antropométricos de las pacientes, recogidos en el preoperatorio y en función de los mismos, se administra mediante un modelo farmacocinético, la concentración de hipnótico o analgésico en el lugar de acción (el cerebro), lo que se denomina Ce (concentración efecto). Se utilizaron los modelos de Schnider para el propofol y de Minto para el remifentanilo. En estos modelos es necesario indicar el sexo, la talla, el peso y la edad.



Figura 4.6.2.1.1 : Bomba de perfusión Injectomat TIVA-TCI de Agilia.

Se administró una concentración en lugar de efecto de propofol de 4-6 $\mu\text{g/ml}$ y de remifentanilo de 3 ng/ml . Tras la pérdida de la respuesta verbal y a la estimulación táctil, se comenzó la ventilación manual y tras objetivar que ésta era eficaz, se relajó a las pacientes con cisatracurio 2 mg/kg , si se iba a proceder a la intubación orotraqueal. En el caso de estar planificada la colocación de una mascarilla laríngea por el tipo de procedimiento a realizar, no se relajaba a las pacientes, procediéndose a la colocación de dicho dispositivo, tras comprobar que la ventilación manual era efectiva.

Tras el control de la vía aérea mediante intubación o colocación de la mascarilla laríngea, se inició la ventilación mecánica con un volumen corriente de 7-8 ml/kg, y frecuencia respiratoria de 10-13 respiraciones/minuto, para conseguir una fracción espirada de CO₂ (ETCO₂) de 31-37 cm H₂O. Se mantuvo a las pacientes con una presión pico en las vías respiratorias no superior en ningún caso a 28 cmH₂O y una PEEP (presión al final de la espiración) entre 5-8 cm H₂O, según las características morfológicas de las pacientes. Si se controlaba la vía aérea mediante la mascarilla laríngea, se permitieron presiones pico en la vía aérea inferiores a 25 cm H₂O, como protección contra la apertura del esfínter esofágico inferior, que podría distender el estómago y provocar la ingurgitación de las pacientes de material gástrico. Adicionalmente se utilizaron únicamente mascarillas laríngeas con una canal para la colocación de una sonda orogástrica, que permitiera extraer el aire que pudiera haber sido deglutido durante la ventilación manual, previa a la colocación de la mascarilla.

4.6.2.2 : Mantenimiento quirúrgico

Se titularon las necesidades de hipnótico teniendo en cuenta que los valores de BIS debían mantenerse entre 40-60 durante el procedimiento quirúrgico. La dosis de propofol para el mantenimiento se administró mediante TCI de 2.5-3.6 microgramos /ml (concentración efecto – Ce), o con una MAC de desflurane de 3-6.

El mantenimiento de la analgesia, se llevó a cabo mediante la perfusión continua TCI de remifentanilo a dosis de 2,5-3,5 ng/ml (concentración efecto-Ce). Estas son las concentraciones habitualmente utilizadas en los anteriores estudios realizados sobre la analgesia intraoperatoria, que no producen hiperalgesia postoperatoria.

El incremento o el descenso de la dosis (de 0,2 ng/ml cada 60 segundos), se realizó teniendo en cuenta que:

- a) Era necesario mantener el monitor SPI en el rango de 20-50.
- b) Adicionalmente al parámetro novedoso SPI, se valoraron otros parámetros que se utilizan diariamente en la titulación requerida de la analgesia intraoperatoria. Por lo tanto, independientemente de mantenerse el SPI en valores entre 20-50, si se observaba la presencia de un incremento >20% de la frecuencia cardíaca o la tensión arterial basal, también se aumentó la analgesia.

Algunas pacientes requirieron de forma puntual la administración de bolos del agonista adrenérgico efedrina, que es una agonista β_2 que incrementa la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Su administración (5 mg en bolo endovenoso) se produjo al detectar descensos mayores del 20% de la presión arterial o la frecuencia cardíaca basal, una vez descartada la sobredosificación analgésica, mediante la re-evaluación de las cifras de SPI (debían estar entre 20 y 50) y los valores de remifentanilo infundidos (dentro de los márgenes establecidos anteriormente).

Durante el transcurso de la intervención, se registraron las variables relacionadas con la estabilidad hemodinámica y la correcta oxigenación.

Se determinaron la tensión arterial sistólica, la tensión arterial diastólica, la tensión arterial media

4 MATERIAL Y MÉTODOS

(TAS, TAD y TAM) y la frecuencia cardíaca (FC), durante toda la intervención quirúrgica de forma continua. Se registró así mismo la saturación de O₂ periférica y la curva de pulsioximetría, la espirometría, el ETCO₂ (concentración de CO₂ al final de la espiración), el registro del electrocardiograma con las derivaciones que incluyesen la parte inferior y anterior del miocardio (V1 y V5), los valores de SPI, la curva de EEG, los valores de potencias electroencefalográficas y electromiográficas submandibulares, las amplitudes EEG y EMG, el valor del SEF 1 frontal electroencefalográfico y los valores de BIS y EMG frontal-facial, mediante el monitor E-BIS y E-EEG.

4.6.2.3 : Recuperación anestésica

Al inicio del cierre de las incisiones quirúrgicas, se procedió a la suspensión de la perfusión TCI de propofol y remifentanilo o a la retirada de la administración del gas halogenado desflurane, mediante el cierre del dial de vaporización y aumento de los flujos de gas fresco del ventilador de anestesia a un valor equivalente a la ventilación minuto de la paciente, para que la limpieza del gas anestésico fuera igual en todas las pacientes.

Dada la farmacología del remifentanilo, concomitantemente con la suspensión de su perfusión, se administraron 2 microgramos/Kg de peso de fentanilo, 1 g de paracetamol y 50 mg de dexketoprofeno, tras comprobar la no existencia de alergias a dichos medicamentos por parte de las pacientes.

Al final de la intervención, se anotaron las dosis totales de remifentanilo y propofol requeridas.

En el esquema siguiente, se indican los tiempos de interés en los que se recogieron las variables a estudio.

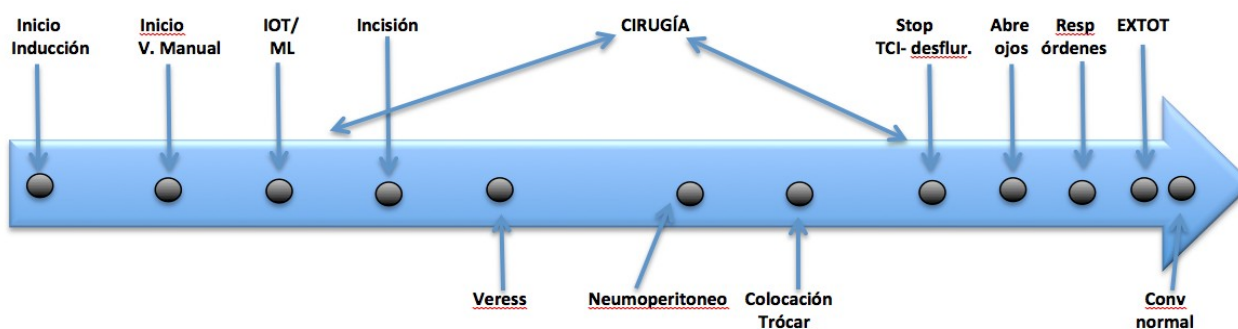


Figura 4.6.2.3.1 : Esquema de los puntos del procedimiento que son apuntados, para el posterior análisis de las variables.

4.7 RECOGIDA DE DATOS

Todos los signos vitales, así como las variables electroencefalográficas (amplitud, potencia relativa espectral, BIS) y electromiográficas (BIS EMG y EMG facial, amplitud y potencias relativas del EMG submandibular), así como el SPI, fueron recogidas mediante el sistema de recopilación de datos Datex-Ohmeda S/5 Collect Software (Datex Ohmeda, Instrumentarium Corp., Helsinki, Finland), a intervalos de 5 segundos. Se registraron las siguientes variables de interés para el estudio :

- a) Variables hemodinámicas: frecuencia cardíaca (HR), presión arterial sistólica (PAS).
- b) Variables derivadas del EEG: índice biespectral (BIS), límite espectral 95 (Spectral Edge frequency 95, SEF1), la amplitud y la potencia relativa β del EEG frontal .
- c) Variables electromiográficas del BIS (BIS EMG) y EMG facial.
- d) Variable SPI, surgical pleth index.
- e) La amplitud y los porcentajes de la actividad beta (β) y delta (δ) del EMG submandibular.

Posteriormente se realizó un procesamiento de los datos offline.

Se definieron en cada acto anestésico los tiempos a estudio de interés, que concordaban con la presencia de estímulos dolorosos como son:

- T0 : inicio de inducción endovenosa.
- T1 : inicio de ventilación manual, definido como pérdida de la respuesta a órdenes verbales y táctiles.
- T2 : 30 segundos anterior a la realización de la manipulación de la vía aérea (colocación de la mascarilla laríngea o del tubooro-traqueal)
- T3 : 30 segundos tras la realización de la manipulación de la vía aérea.
- T4 : 30 segundos anteriores a la presencia de una respuesta somática.
- T5 : 30 segundos posteriores a la presencia de una respuesta somática.
- T6 : 30 segundos anteriores a la administración de efedrina.
- T7 : 30 segundos posteriores a la administración de efedrina.
- T8 : apertura espontánea ocular, durante la educación de la paciente.
- T9 : respuesta a órdenes verbales sencillas durante la educación.
- T10 : extubación o retirada de la mascarilla laríngea.
- T11 : inicio de conversación normal de la paciente.

En el caso de realizarse una técnica laparoscópica, se definieron además:

T12: 30 segundos previos al inicio de la realización de la insuflación del peritoneo --- neumoperitoneo.

T13: 30 segundos posteriores al inicio del neumoperitoneo.

T14: 30 segundos anteriores a la colocación del primer trócar de laparoscopia.

T15: 30 segundos posteriores a la colocación del primer trócar de laparoscopia.

Si se trataba de una cirugía abierta o endoscópica, se definió como tiempos:

T12: 30 segundos previos a la realización de la incisión inicial.

T13: 30 segundos posteriores a la realización de la incisión inicial .

Para cada caso, se registró el tipo de intervención quirúrgica (laparoscópico o no) a la que había sido sometida la paciente, si se había utilizado propofol o desflurane para el mantenimiento y el manejo de la vía aérea con mascarilla laríngea o intubación orotraqueal.

Todos los datos demográficos fueron recogidos al incluir a la paciente en el estudio.

4.7.1 : Medición de las variables objeto del estudio

4.7.1.1 : Variables principales de evaluación y tiempos de medición

Dado que el objetivo primario, es evaluar la capacidad de discriminación de ciertas variables (clásicas, el EEG y el EMG) de la presencia de estímulos dolorosos frente al parámetro derivado de la pulsioximetría SPI, las variables principales a estudio fueron:

- a) Frecuencia cardíaca (FC).
- b) Presión arterial sistólica (PAS).
- c) Valor de BIS (BIS).
- d) EMG frontal captada por el BIS (BISEMG).
- e) EMG facial (EMG).
- f) Valor del SPI.
- g) Parámetro electroencefalográfico SEF95.
- h) Parámetro electroencefalográfico de potencias relativas Beta1 (electroencefalografía frontal).
- i) Parámetros electromiográficos de potencias relativas Delta 2 y Beta 2 (electromiografía submandibular).
- j) Amplitud del EEG y del EMG submandibular.

Adicionalmente, se anotaron todas las pacientes en las que hubo una respuesta somática. Las respuestas somáticas fueron clasificadas como:

- Mayores: movimiento de las extremidades o la cabeza.
- Menores: tos, parpadeo, gesticulación, lagrimeo.

Se anotó el tiempo en el que se produjo dicha respuesta somática, en el sistema de recogida de datos S5-Collect.

Para el posterior análisis de los estímulos dolorosos, se incluyeron en el análisis estadístico posterior las variables anotadas 30 segundos antes de producirse el estímulo doloroso o la respuesta somática y 30 segundos posteriores al evento.

4.7.1.2 : Variables secundarias de evaluación y tiempos de medición

- a) Número de pacientes a las que se les practica una cirugía laparoscópica.
- b) Número de pacientes en las que se realiza una anestesia general con intubación endotraqueal y con mascarilla laríngea.
- c) Dosis total de propofol administrada a cada paciente.
- e) Dosis total de remifentanilo administrada a cada paciente.
- f) Duración total del procedimiento quirúrgico.
- g) Tiempo en que se suspende la perfusión continua de propofol, remifentanilo y se suspende la administración de desflurane.
- h) Tiempo en el que la paciente es capaz de abrir los ojos espontáneamente.
- i) Tiempo en el que la paciente es capaz de responder a órdenes verbales.
- j) Tiempo en el que la paciente es extubada, al objetivarse una dinámica ventilatoria eficaz mediante la espirometría.
- k) Tiempo en el que la paciente es capaz de mantener una conversación normal, verbalizar su nombre con dos apellidos y su fecha de nacimiento.
- l) Dosis total de remifentanilo/tiempo total de intervención quirúrgica.

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático MedCalc 13.1 (Acaciaaan 22, B-8400, Ostend, Belgium) y SPSS versión 20 para MAC (SPSS Inc., 1989-2002, Chicago, IL, EEUU). En todos los casos se consideró, que la prueba estadística era significativa si la $p < 0,05$.

4.8.1 : Análisis descriptivo

Se hizo un análisis descriptivo para las variables referidas a los datos demográficos y las dosis totales de los fármacos utilizados, en forma de media, mediana, intervalo de confianza y desviación típica (para las variables cuantitativas).

Se realizaron tablas de contingencia para resumir los datos de variables categóricas, como eran el uso de propofol o desflurane, la realización de laparoscopia o cirugía abierta y la realización de intubación orotraqueal o colocación de una mascarilla laríngea. También se comprobó si existían diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos estudiados mediante χ^2 . Así mismo, se estudió si las respuestas somáticas se daban sin una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de propofol y desflurane.

Se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para todas las variables estudiadas. Si la $p < 0.05$, se asumía que dicha variable no cumplía una distribución normal, por lo que posteriormente se realizaban pruebas no paramétricas. En caso de que la $p > 0.05$, la variable seguía una distribución normal y era posible el utilizar pruebas estadísticas paramétricas.

4.8.2 : Análisis comparativo

Se realizaron pruebas de t de Student para comparar la dosis total de analgésico opiáceo remifentanilo corregido por el tiempo total del procedimiento quirúrgico, según se hubiese realizado una anestesia mediante intubación orotraqueal o mediante colocación de una mascarilla laríngea.

Se realizó la prueba de t de Student para comprobar la existencia o no de diferencia significativa en la dosis de remifentanilo requerida entre los grupos de propofol y desflurane.

Adicionalmente, se realizaron pruebas de t de Student para comparar la dosis total de remifentanilo según se tratase de un procedimiento laparoscópico o de cirugía abierta .

Se realizaron pruebas de t de Student para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en los distintos tiempos de la educación de las pacientes (apertura ocular, respuesta a órdenes, extubación y conversación normal) entre el grupo propofol y desflurane y si existían diferencias en la duración total de las intervenciones quirúrgicas entre los dos grupos. En el caso de que las variables no siguieran una distribución normal, se utilizó el análisis de U Mann-Whitney.

Se realizaron curvas ROC (receiving operator curve), para determinar si los parámetros a estudio y en especial el SPI, eran capaces de detectar y discriminar la presencia de estímulos nociceptivos durante el procedimiento quirúrgico, estableciendo que una curva de 0.5 indicaba que dicha variable tenía la misma capacidad de detectar el estímulo doloroso que el azar.

Dado que se compararon varios parámetros simultáneamente respecto a diferentes estímulos, se realizó una comparación de las diferentes curvas ROC utilizando la prueba más indicada para ello, como es la prueba de Hanley-McNeil.

Los estímulos nociceptores o los tiempos de interés definidos fueron:

- a) Intubación orotraqueal o colocación de mascarilla laríngea.
- b) Incisión quirúrgica.
- c) Realización de insuflación peritoneal mediante neumoperitoneo de CO₂.
- d) Colocación de primer trócar de laparoscopia.
- e) Presencia de respuesta somática.
- f) Administración de efedrina o atropina, si la bradicardia sinusal por ligadura de trompas de Falopio o por insuflación de neumoperitoneo, es excesivamente rápida.

Para objetivar si existía algún tipo de relación lineal entre la duración total del procedimiento y los tiempos requeridos para la educación de las pacientes que pudiera ser considerado un factor de confusión, se realizaron pruebas de correlación mediante Rho de Spearman. Así se posibilita descartar que el tiempo tenga relación con los tiempos de despertar.

Cada vez que se hace un estudio de supervivencia o un estudio de la ocurrencia de un suceso en el tiempo, la metodología Kaplan Meier (KM) puede ser utilizada para estimar la probabilidad de supervivencia-aparición del suceso en un periodo de tiempo determinado. "Sobrevivir" significa que el suceso de interés no ha acontecido. KM proporciona, por tanto, la probabilidad de estar libre del suceso en el tiempo .

En los estudios clínicos, los investigadores están habitualmente interesados en el período de tiempo transcurrido hasta que se presenta un evento específico (muerte, desaparición del tumor...etc).

En nuestro caso, era de especial interés analizar y predecir mediante las curvas de Kaplan Meier, el tiempo requerido en cada uno de los dos grupos (propofol o desflurane como agente de mantenimiento) para alcanzar los distintos objetivos de la educación: apertura espontánea de ojos, respuesta a órdenes verbales, extubación y capacidad de mantener una conversación normal.

Para cada tiempo de interés se realizó una prueba de Chi², para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de propofol y desflurane. Así mismo, se realizó un ratio de peligro (hazard ratio) que es una medida de cómo de rápido se produce un evento en un grupo respecto del otro. El hazard ratio es equivalente al riesgo relativo de que acontezca el suceso estudiado al comparar ambos grupos.

Adicionalmente, se realizó un modelo lineal generalizado, donde se objetivó si los parámetros estudiados eran diferentes previa y posteriormente a la aparición del estímulo doloroso más importante de todos, la manipulación de la vía aérea mediante intubación o colocación de mascarilla laríngea.

Se compararon los parámetros teniendo en cuenta medidas repetidas en los tiempos de inducción, ventilación manual, previo a la manipulación de la vía aérea y posterior a la misma. Se denominó como factor intrasujeto el dolor.

Se consideraron como factor intersujeto la manipulación de la vía aérea, mediante intubación orotraqueal o mascarilla laríngea. Este factor divide la población en grupos (mascarilla laríngea o intubación orotraqueal).

Se realizó un modelo lineal generalizado para *medidas pareadas*, ya que es necesario realizar un análisis de la varianza tomándose la misma medida varias veces en cada sujeto o caso.

Mediante este procedimiento se puede contrastar la hipótesis nula sobre los efectos tanto de los factores intersujetos (tipo de manipulación de la vía aérea) como de los factores intrasujeto (dolor). Así mismo, se puede investigar las interacciones entre los factores y también los efectos individuales de los factores.

En el modelo lineal general de medidas repetidas, se pueden contrastar tanto los modelos equilibrados (cada casilla del modelo contiene el mismo número de casos) como los no equilibrados.

Un análisis de medidas repetidas se puede enfocar de dos formas: univariado y multivariado. El **enfoque univariado** (mixto o Split-plot), considera las variables dependientes como respuestas a los niveles de los factores intrasujetos (en este estudio, el dolor).

El **enfoque multivariado** considera que las medidas de un sujeto son una muestra de una distribución normal multivariada y las matrices de varianzas-covarianzas son las mismas, en todas las casillas formadas por los efectos intersujetos. Es más conservador que el anterior.

Antes de utilizar un análisis de contrastes univariados o multivariados es necesario suponer que las varianzas de las diferencias entre cada dos niveles del factor de medidas repetidas son iguales. Este supuesto equivale a afirmar que la matriz varianzas-covarianzas es circular o esférica. El modelo lineal general de medidas repetidas ofrece para contrastarlo, la **prueba de esfericidad de Mauchly**. Cuando el nivel crítico asociado al estadístico W es mayor de 0.05 ($p > 0.05$) no podemos rechazar la hipótesis de esfericidad. En ese caso es posible utilizar el contraste univariado.

Si el modelo rechaza la hipótesis de esfericidad es mejor el uso de los contrastes multivariados.

Los gráficos de perfil (gráficos de interacción) sirven para comparar las medias marginales en el modelo. Un gráfico de perfil muestra si las medias marginales estimadas aumentan o disminuyen a través de los niveles. Si se estudian factores intersujeto y las líneas no son paralelas, éstas indican una interacción.

En los modelos lineales generalizados de medidas repetidas asignan por defecto contrastes de tipo polinómico a los factores de medidas repetidas. Estos contrastes polinómicos permiten estudiar el tipo de relación existente entre el factor y la variable dependiente (lineal, cuadrática, cúbica..etc). Si existe más de un contraste significativo, se suele interpretar el de mayor orden. El estadístico F permite contrastar la hipótesis de que el promedio poblacional global vale cero.

5 RESULTADOS

5.1 ESTADÍSTICA DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

Para la realización del estudio se reclutaron un total de 153 pacientes intervenidas bajo anestesia general de cirugía programada ginecológica.

No se objetivaron alteraciones hemodinámicas significativas ni complicaciones quirúrgicas reseñables, motivo por el cual las pacientes fueron trasladadas desde la Unidad de Recuperación Postanestésica a la sala de hospitalización convencional de ginecología y en el caso de tratarse de cirugía ambulatoria, fueron dadas de alta al domicilio de la paciente.

En ninguna de las pacientes fue necesario un cambio de los electrodos de EEG y EMG ni del sensor de BIS, manteniéndose la impedancia por debajo de lo prefijado por los fabricantes de los módulos de BIS y EEG-EMG, siendo objetivado gracias a la aparición de los valores de todos estos parámetros.

En las figuras siguientes, se muestran las variables antropométricas de las pacientes (edad, peso y talla), que indican la homogeneidad de la muestra.

	Media	95% IC	Desv estándar	Mediana
EDAD	46.863	44.716 - 49.009	13.4390	45.000
TALLA	160.706	159.312 - 162.100	8.7268	162.000
PESO	67.013	64.533 - 69.493	15.5271	63.000

Tabla 5.1.1 : Demografía de la muestra estudiada

Así mismo, se indica la duración total de las cirugías, las dosis totales de propofol en aquellas pacientes que tuvieron un mantenimiento anestésico con propofol y adicionalmente la dosis total en microgramos de remifentanilo, utilizadas durante las intervenciones quirúrgicas.

	Media	95% CI	DE	Mediana
TIEMPO TOTAL(seg)	7018.862	6036.261 - 8001.462	6131.3483	5520.500
TOTAL PROPO (mg)	601.569	507.553 - 695.584	588.6060	305.000
TOTAL RMF (microg)	810.569	713.889 - 907.248	605.2866	646.000

Tabla 5.1.2 : Tiempo total de cirugía y dosis totales de propofol y desflurane utilizadas.

5 RESULTADOS

En la tabla 5.1.3, se objetivan los tiempos en segundos transcurridos desde la suspensión del anestésico utilizado, para el mantenimiento anestésico de las pacientes (propofol o desflurane) hasta la apertura ocular, la respuesta a órdenes verbales, la extubación y la posibilidad de mantener una conversación normal con la paciente. Todas estas marcas de tiempo han sido consideradas en anteriores estudios de interés para la comparación de los tiempos de educación de los pacientes.

	Media	95% CI	DE	Mediana
STOP TCI- OJOS (seg)	403.426	368.891 - 437.961	212.5936	338.500
STOP TCI- CONV NORMAL (seg)	614.505	544.213 - 684.797	359.6616	525.000
STOP TCI-EXTOT (seg)	869.020	70.295 - 1667.745	4967.2900	407.000
STOP TCI-RESP ÓRD (seg)	505.162	453.469 - 556.855	318.2167	422.000

Tabla 5.1.3 : Tiempos medidos en segundos de educación o despertar. CI: intervalo de confianza, DE: desviación estándar

Dado que se diferenciaron las pacientes entre aquellas que recibieron un mantenimiento anestésico con desflurane o con propofol, se realizó la prueba χ^2 (χ^2) en la que se confirmó que no había diferencia estadística significativa en el número de pacientes con intubación traqueal o colocación de mascarilla laríngea entre los dos grupos de mantenimiento anestésico (propofol/desflurane) (p: 0.43).

TIPO ANESTESIA	INTUBACIÓN		
	NO	SÍ	
DESFLURANE	17	58	75 (49.0%)
PROPOFOL	23	55	78 (51.0%)
	40 (26.1%)	113 (73.9%)	153
Chi ²			0.602
Nivel de signif.			P = 0.4379
Coeficiente de contingencia			0.063

Tabla 5.1.4 : Chi² para determinar si existen diferencias significativas en el número de pacientes intubadas, entre los grupos de desflurane y propofol.

5 RESULTADOS

Si se tiene en cuenta el tipo de cirugía realizada, tampoco se objetivó que hubiera una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes a las que se realizó un técnica laparoscópica/abierta, si tuvieron un mantenimiento anestésico con desflurane o propofol (p:0.826).

El índice coeficiente de contingencia indica si existe asociación entre las variables. Si el coeficiente es 0, no existe asociación y si el coeficiente es mayor de 0,30, hay una buena asociación entre las variables. En este caso, así como en el resto, apenas hay asociación entre las variables.

TIPO ANESTESIA	LAPAROSCOPIA		
	NO	SÍ	
DESFLURANE	35	40	75 (49.0%)
PROPOFOL	34	44	78 (51.0%)
	69 (45.1%)	84 (54.9%)	153
Chi ²			0.048
Nivel de signif.			P = 0.8260
Coeficiente de contingencia			0.018

Tabla 5.1.5 : Chi² para determinar si existe diferencias significativas en el número de pacientes sometidas a cirugía laparoscópica o abierta, entre los grupos de desflurane y propofol.

Como la aparición de respuestas somáticas es otro de los objetivos del estudio, se estudió si existía una diferencia estadísticamente significativa entre la realización de una intubación orotraqueal ó la colocación de una mascarilla laríngea, respecto de la aparición de respuestas somáticas. Se realizó este análisis tras comprobar que la gran parte de las respuestas somáticas se dieron durante la manipulación de la vía aérea que se producía bajo la acción del propofol. En la tabla posterior, se muestra la prueba Chi² (χ^2) en la que se confirmó que no había diferencia en el número de pacientes con intubación traqueal versus mascarilla laríngea, en la aparición de respuestas somáticas (p:0.82).

RESPUESTA SOMÁTICA	INTUBACIÓN (IOT)		
	NO	SÍ	
NO	24	72	96 (62.7%)
SÍ	16	41	57 (37.3%)
	40 (26.1%)	113 (73.9%)	153
Chi ²			0.052
Nivel de signif			P = 0.8200
Coeficiente de contingencia			0.018

Tabla 5.1.6 : Chi² para determinar si existen diferencias significativas, entre el número de pacientes que presentaron respuestas somáticas, en los grupos de intubación orotraqueal y colocación de mascarilla laríngea.

5 RESULTADOS

En el gráfico de barras que se muestra a continuación, se observa que no hay apenas diferencias entre los grupos de propofol y desflurane en la realización de intubación orotraqueal-colocación de mascarilla laríngea y la realización de técnicas laparoscópicas.

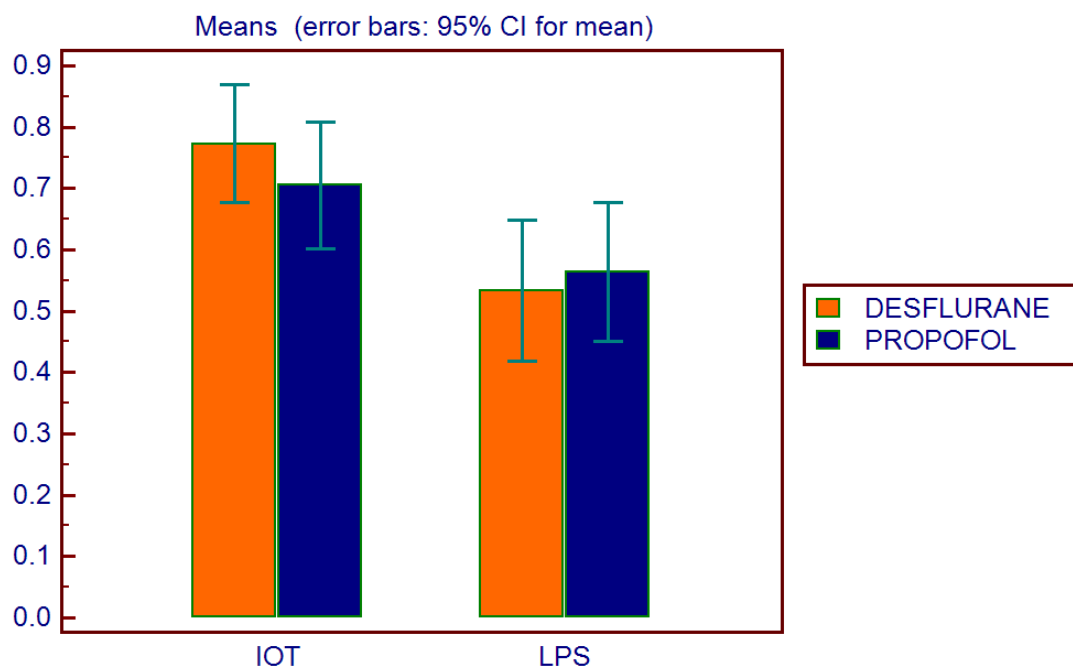


Gráfico 5.1.1 : No existen diferencias significativas, entre el número de pacientes intubadas o sometidas a cirugía laparoscópica, en los grupos de desflurane y propofol.

5.2 MODELO LINEAL GENERALIZADO

Antes de realizar otras pruebas estadísticas, queríamos determinar si había una diferencia estadísticamente significativa en las variables a estudio, entre la inducción-inicio de ventilación manual-premanipulación de la vía aérea-manipulación de la vía aérea. Estos son los cuatro primeros tiempos del estudio. Como las inducciones se realizaron con propofol porque el desflurane es irritante de las vías aéreas y no se debe utilizar para la inducción de la anestesia general, se utilizó como discriminante de grupos (factor intersujeto) si la manipulación de la vía aérea se llevó a cabo mediante colocación de mascarilla laríngea (ML) o mediante la intubación orotraqueal (IOT).

Para ello se realizó un modelo lineal generalizado para muestras relacionadas, en el que se definió como variable intrasujeto el dolor y como variable intersujeto la manipulación de la vía aérea mediante IOT o con ML.

Mediante la prueba de esfericidad de Mauchly, se determinó que sólo se cumplía la esfericidad para las variables SEF1, Amplitud 2 o del EMG submandibular, EMG del BIS y el SPI.

Efecto intra-sujetos	Medida	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	Sig.	Epsilon ^b		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Limite-inferior
factor1	FC	,499	17,163	,004	,705	,799	,333
	PAS	,244	34,871	,000	,535	,587	,333
	FEMG	,123	51,819	,000	,463	,500	,333
	AMp11	,596	12,811	,025	,775	,888	,333
	SEF1	,779	6,167	,291	,860	,999	,333
	BETA1	,479	18,217	,003	,670	,755	,333
	Ampl2	,808	5,272	,384	,889	1,000	,333
	Delta2	,263	33,061	,000	,604	,671	,333
	BIS	,222	37,212	,000	,568	,628	,333
	BISEMG	,829	4,638	,462	,891	1,000	,333
	SPI	,835	4,453	,487	,885	1,000	,333

Tabla 5.2.1: Prueba de esfericidad de Mauchly. Sólo cumplieron este supuesto aquellas variables con $p > 0,05$, puesto que es necesario aceptar la hipótesis nula, de que las varianzas de todos los grupos son iguales.

5 RESULTADOS

Por lo tanto, fue necesario utilizar los contrastes multivariados (no afectados por el incumplimiento del supuesto de esfericidad), que se observan en la siguiente tabla(tabla 5.2.2).

Multivariante^{a,b}

Efecto intra-sujetos		Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	Sig.
factor1	Traza de Pillai	1,335	5,105	33,000	210,000	,000
	Lambda de Wilks	,097	7,361	33,000	201,045	,000
	Traza de Hotelling	5,391	10,891	33,000	200,000	,000
	Raíz mayor de Roy	4,692	29,857 ^c	11,000	70,000	,000
factor1 * MLINDUCC	Traza de Pillai	,496	1,259	33,000	210,000	,169
	Lambda de Wilks	,574	1,264	33,000	201,045	,166
	Traza de Hotelling	,627	1,267	33,000	200,000	,164
	Raíz mayor de Roy	,361	2,297 ^c	11,000	70,000	,018

a. Diseño: Intersección + MLINDUCC
Diseño intra-sujetos: factor1

b. Las pruebas se basan en las variables promediadas.

c. El estadístico es un límite superior para la F el cual ofrece un límite inferior para el nivel de significación.

Tabla 5.2.2: Tabla de los contrastes multivariados para el modelo lineal generalizado. Se utilizan los contrastes multivariantes en vez de los univariados, porque muchos de los parámetros no cumplen el supuesto de esfericidad.

También es posible utilizar el estadístico F univariado aplicando el índice corrector épsilon. Según la estimación de épsilon que se realice, se obtiene el índice Greenhouse-Geisser, Huyn-Feldt o el límite inferior. Los resultados se encuentran en el Anexo 2.

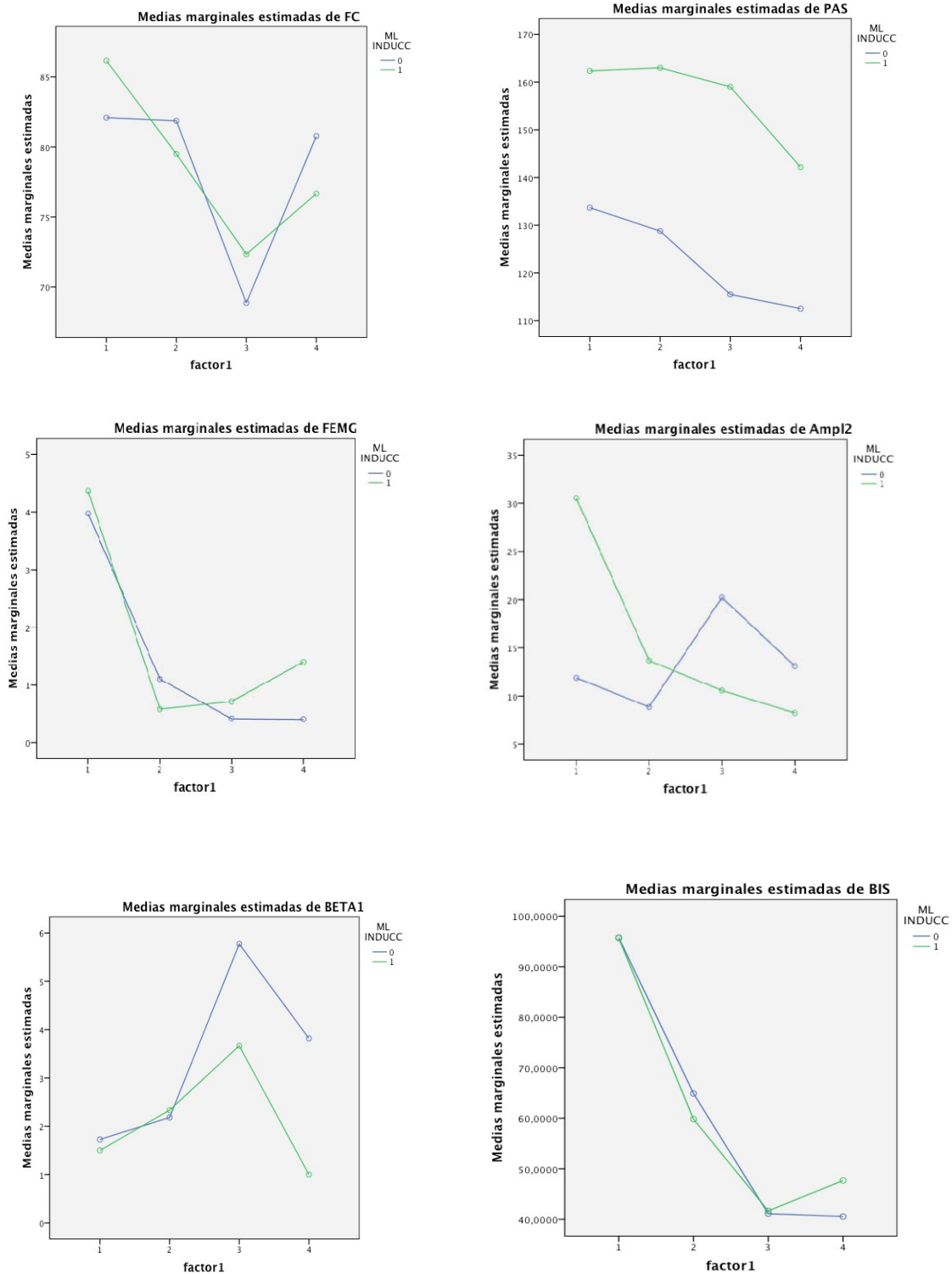
Se observa que para el factor 1 (dolor), todos los contrastes son estadísticamente significativos, por lo que se puede afirmar que las variables son distintas en los cuatro tiempos estudiados (inicio inducción, inicio ventilación, premanipulación vía aérea y manipulación de la vía aérea).

El programa también nos da los valores para la intersección entre el factor 1 (dolor) y el tipo de manipulación de la vía aérea (codificado como MLINDUCC). Se objetivó que existía una relación entre el tipo de manipulación de la vía aérea (ML-IOT) y el dolor en los parámetros estudiados en dichos 4 tiempos, ya que las líneas de ML/IOT se cruzaban, lo que indicaba que sí había una interacción.

En los gráficos 5.2.1 y 5.2.2 , se observan los gráficos de perfil de variables hemodinámicas (frecuencia cardíaca FC y presión arterial sistólica PAS), electromiográficas (FEMG o EMG facial, Ampl2 o amplitud del EMG submandibular y BIS EMG o EMG medido por el BIS), EEG (potencia relativa Beta, SEF1, BIS) y el SPI.

Así se determina gráficamente cómo son los valores de las variables más relevantes en estos primeros cuatro tiempos estudiados y cómo varían, así como la relación entre los factores intersujeto.

5 RESULTADOS

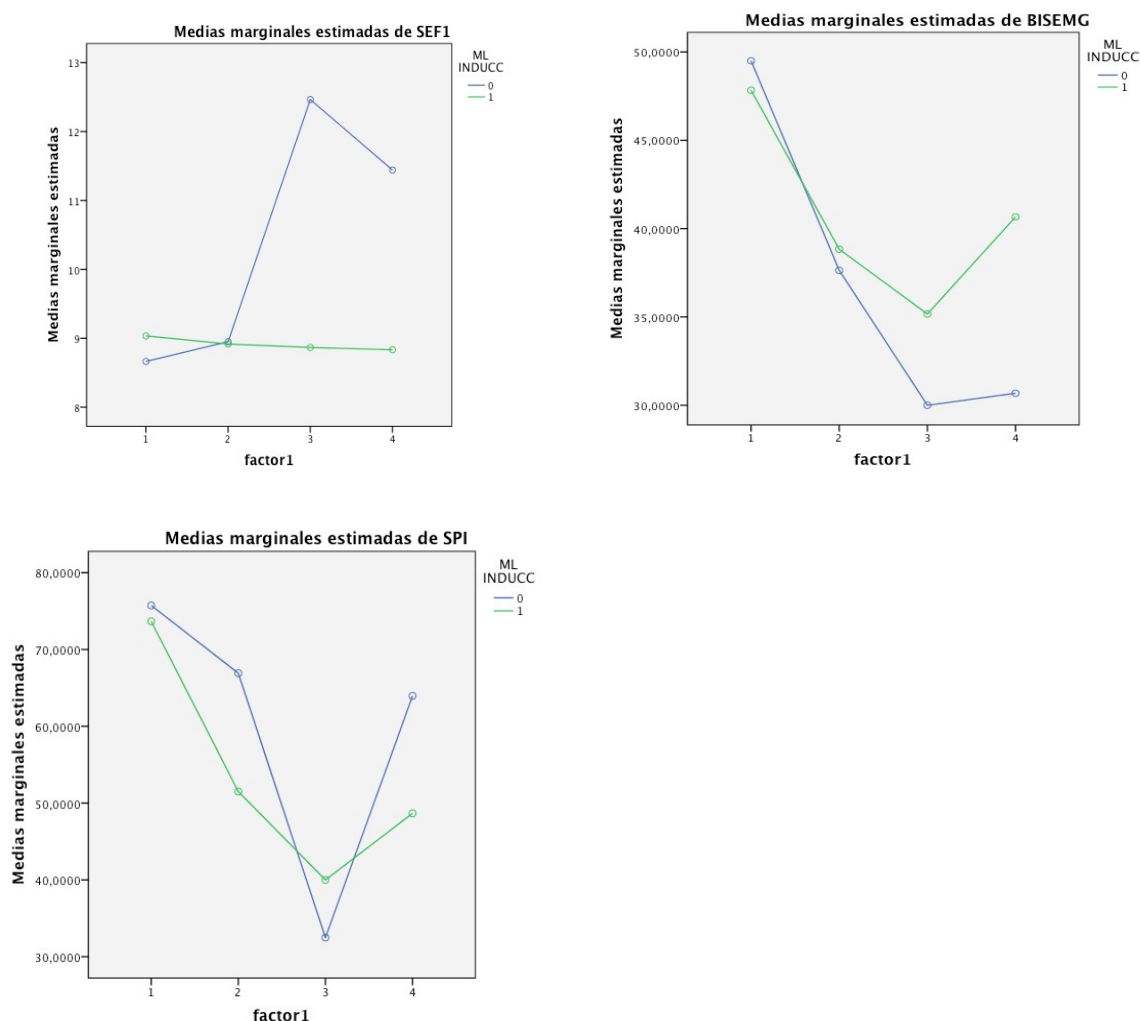


Gráficos 5.2.1 : Gráficos de perfil de las variables, frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), FEMG o EMG facial, Ampl2 (amplitud del EMG submandibular), BETA1 (potencia relativa beta del EEG) y BIS.

Factor 1 indica los 4 tiempos en los que se ha determinado la diferencia entre las variables: 1-inducción, 2- inicio ventilación manual, 3- antes de manipulación vía aérea, 4- manipulación de la vía aérea.

Los grupos estudiados son : 0: IOT 1: ML

5 RESULTADOS



Gráficos 5.2.2 : Gráficos de perfil de las variables, SEF1 (spectral edge del EEG), BISEMG (EMG medido por BIS) y SPI. Factor 1 indica los 4 tiempos en los que se ha determinado la diferencia entre las variables: 1- inducción, 2- inicio ventilación manual, 3- antes de manipulación vía aérea, 4- manipulación de la vía aérea.

Los grupos estudiados son : 0: IOT 1: ML

Los gráficos de perfil nos indican que había un descenso de los valores de las variables, hasta el tiempo post-manipulación de la vía aérea, para los parámetros frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, EMG facial, SPI, BIS y EMG del BIS. Es decir, todas estas variables se incrementan tras el estímulo nociceptivo de manipulación de la vía aérea.

La amplitud 2 del EMG submandibular se incrementa en el tiempo pre-manipulación vía aérea en el grupo de IOT. También la frecuencia Beta del EEG, se objetiva un ascenso en la premanipulación de la vía aérea, seguido de un descenso tras la manipulación de la misma.

Si tenemos en cuenta la variable SEF1, se observa que no varía en los 4 tiempos en el caso del grupo de ML, pero que se incrementa antes de la intubación en el caso de IOT, para posteriormente descender. El diferente comportamiento de estas 3 variables puede ser atribuido a la ventilación manual realizada entre el paso 2 y 3.

5.3 COMPARACIÓN DE DOSIS DE REMIFENTANILO

Se realizaron pruebas paramétricas tipo t de Student, con el objetivo de analizar si había diferencias estadísticamente significativas entre la dosis total de remifentanilo y el tipo de técnica quirúrgica, el tipo de manipulación de la vía aérea y el tipo de mantenimiento anestésico.

Inicialmente, se analizó que no hubiera diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de mantenimiento con propofol y desflurane en la duración de la intervención.

5.3.1 : Análisis de la duración de la intervención quirúrgica, según el tipo de mantenimiento (con propofol o con desflurane).

Sample 1		
Variable	Tiempo total	
Select	DESFLURANE	
Sample 2		
Variable	Tiempo total	
Select	PROPOFOL	
	DESFLURANE	PROPOFOL
Tamaño muestral	75	77
Media aritmética	6772.2000	6464.6753
95% Intervalo de confianza	5829.4956 to 7714.9044	5494.2835 to 7435.0672
Varianza	16787914.1622	18278859.1958
Desviación estándar	4097.3057	4275.3783
Error estándar de la media	473.1161	487.2246
F-test para varianzas iguales		P = 0.714
T-test (asumiendo varianzas iguales)		
Diferencia		-307.5247
Error estándar		679.5193
95% Intervalo de confianza		-1650.1904 to 1035.1411
Test estadístico t		-0.453
Probabilidad bilateral		P = 0.6515

Tabla 5.3.1.1 : T-Student para determinar si existen diferencias en la duración quirúrgica entre el grupo de mantenimiento con desflurane y el de propofol.

Como la $p:0.6515$ ($p>0.05$), se afirma que no había estadísticamente significativa en el tiempo total de cirugía si comparamos los grupos de mantenimiento con propofol o con desflurane.

5.3.2 : Análisis de la dosis total de remifentanilo según la técnica quirúrgica.

Dado que los tiempos quirúrgicos fueron distintos en cada una de las pacientes, se creó una nueva variable definida como:

RMF/TIEMPO: Dosis total de remifentanilo/tiempo total de procedimiento

De esta forma, se eliminaba la influencia de la duración del procedimiento respecto de la dosis de remifentanilo. Así, se conocía la dosis de remifentanilo en microgramos/segundo para cada una de las intervenciones.

Se analizó si la diferencia entre realizar una técnica abierta versus laparoscópica y la dosis de remifentanilo utilizada era estadísticamente significativa, resultando una $p:0.0019$ ($p<0.05$). Por lo tanto, sí que existe diferencia en la dosis de remifentanilo (analgesia) requerida durante los procedimientos, utilizándose más en el grupo de laparoscopia.

Sample 1		
Variable	RMF_TIEMPO	
Select	LPS=0 (no laparoscopia)	
Sample 2		
Variable	RMF_TIEMPO	
Select	LPS=1 (laparoscopia)	
	NO LAPAROSCOPIA	LAPAROSCOPIA
Tamaño muestral	68	84
Media aritmética	0.1060	0.1273
95% Intervalo de confianza	0.09539 to 0.1167	0.1188 to 0.1357
Varianza	0.001932	0.001519
Desviación estándar	0.04395	0.03897
Error estándar de la media	0.005330	0.004253
F-test para varianzas iguales	P = 0.297	
T-test (asumiendo varianzas iguales)		
Diferencia	0.02125	
Error estándar	0.006733	
95% Intervalo de confianza	0.007948 to 0.03455	
Test estadístico t	3.156	
Probabilidad bilateral	P = 0.0019	

Tabla 5.3.2.1 : T-Student para determinar si existen diferencias significativas en la dosis de analgésico remifentanilo entre el número de pacientes sometidas a técnicas laparoscópicas ó cirugía abierta.

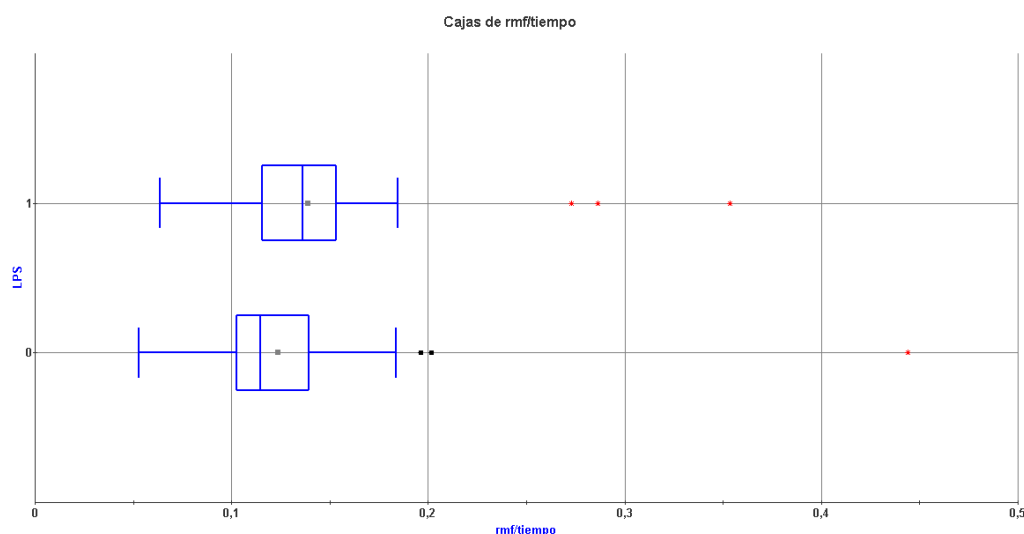


Gráfico 5.3.2.1: T-Student para determinar si existen diferencias significativas en la dosis de analgésico remifentanilo, entre el número de pacientes sometidas a técnicas laparoscópicas (1) ó cirugía abierta (0).

5.3.3 : Análisis de la dosis total de remifentanilo según el tipo de manipulación de la vía aérea.

Con la intención de analizar si la dosis de analgésico (remifentanilo) era diferente, según si la ventilación mecánica durante todo el procedimiento se realizase mediante intubación orotraqueal o con mascarilla laríngea, se comparó mediante la prueba de t-Student, la dosis de remifentanilo administrada por segundo en cada grupo.

Dado que la $p:0.0020$ ($p<0.05$), hay una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de manipulación de vía aérea, utilizándose menos opioide en el tiempo de mascarilla laríngea.

Sample 1		
Variable	RMF_TIEMPO	
Select	IOT=0 (ML)	
Sample 2		
Variable	RMF_TIEMPO	
Select	IOT=1 (IOT)	
	ML	IOT
Tamaño muestral	39	113
Media aritmética	0.09987	0.1240
95% Intervalo de confianza	0.08380 to 0.1159	0.1169 to 0.1310
Varianza	0.002458	0.001449
Desviación estándar	0.04958	0.03806
Error estándar de la media	0.007939	0.003581

5 RESULTADOS

F-test para varianzas iguales	P = 0.035
T-test (asumiendo varianzas iguales)	
Diferencia	0.02408
Error estándar	0.007667
95% Intervalo de confianza	0.008933 to 0.03923
Test estadístico t	3.141
Probabilidad bilateral	P = 0.0020

Tabla 5.3.3.1 : T-Student para determinar si existen diferencias significativas en la dosis de analgésico remifentanilo, entre el número de pacientes sometidas a intubación (1) o colocación de mascarilla laríngea (0).

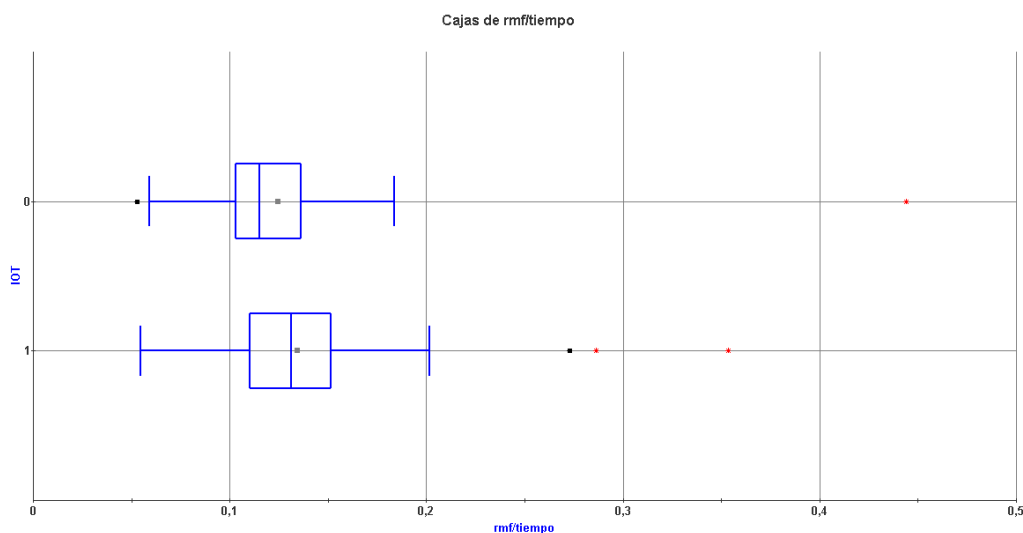


Gráfico 5.3.3.1 : T-Student para determinar si existe diferencias significativas en la dosis de analgésico remifentanilo, entre el número de pacientes con manipulación de la vía aérea con mascarilla laríngea (ML-0) o intubación (IOT-1).

5.3.4 : Análisis de la dosis total de remifentanilo, según el tipo de mantenimiento anestésico (propofol versus desflurane).

Se objetivó que existía una diferencia estadísticamente significativa ($p:0.03$) en la necesidad de analgesia (dosis de remifentanilo/segundo) entre las pacientes anestesiadas con propofol y desflurane. El análisis indicaba que era menor el opioide administrado en el caso del grupo de desflurane.

5 RESULTADOS

Sample 1		
Variable	RMF_TIEMPO	
Select	PROPOFOL=0 (desflurane)	
Sample 2		
Variable	RMF_TIEMPO	
Select	PROPOFOL=1 (propofol)	
	Desflurane	Propofol
Tamaño muestral	75	77
Media aritmética	0.1102	0.1251
95% Intervalo de confianza	0.1036 to 0.1169	0.1134 to 0.1368
Varianza	0.0008320	0.002664
Desviación estándar	0.02884	0.05162
Error estándar de la media	0.003331	0.005882
F---test para varianzas iguales	P < 0.001	
T-test (asumiendo varianzas iguales)		
Diferencia	0.01491	
Error estándar	0.006807	
95% Intervalo de confianza	0.001462 to 0.02836	
Test estadístico t	2.191	
Probabilidad bilateral	P = 0.0300	

Tabla 5.3.4.1 : T-Student para determinar si existen diferencias significativas en la dosis de analgésico remifentanilo, entre el número de pacientes anestesiados con propofol (1) o con desflurane (0).

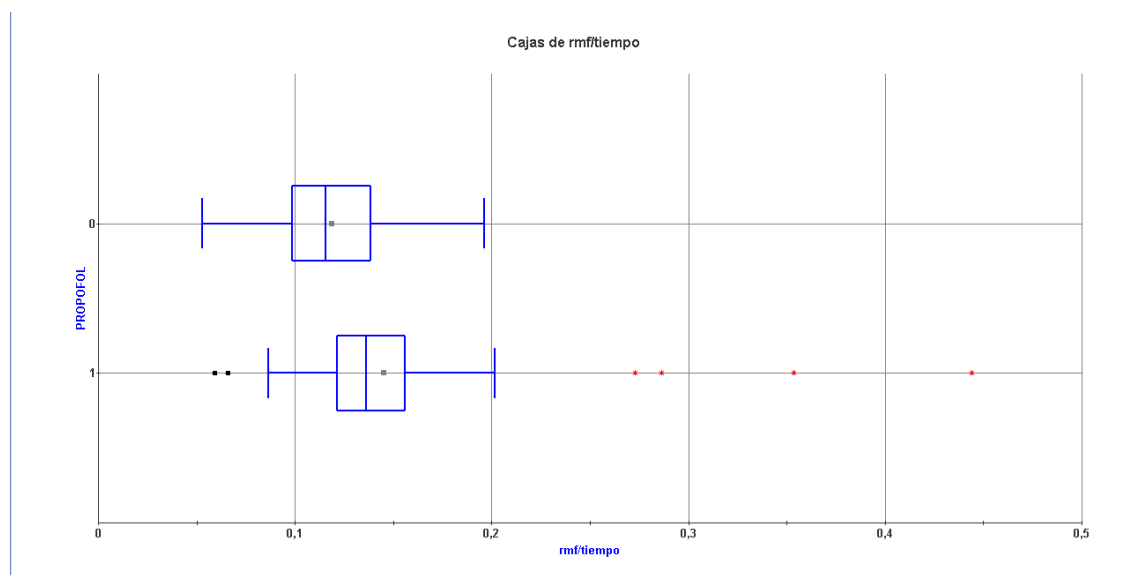


Gráfico 5.3.4.1 : Diferencias significativas en la dosis de analgésico remifentanilo entre el número de pacientes anestesiadas con propofol (1), o desflurane (0).

5.4 COMPARACIÓN DE LOS TIEMPOS DE EDUCIÓN ENTRE LOS GRUPOS DE PROPOFOL Y DESFLURANE. COMPARACIÓN SPI, HR Y BIS ENTRE MASCARILLA LARÍNGEA E INTUBACIÓN

Se realizó un gráfico box-plot para determinar si gráficamente existían diferencias en los tiempos de educación (apertura de ojos, respuesta a órdenes, extubación y conversación normal).

Visualmente, se evidencia que en el grupo de desflurane todos los tiempos analizados son menores que en el grupo de propofol, por lo que se puede afirmar que la educación es más breve en el grupo de desflurane.

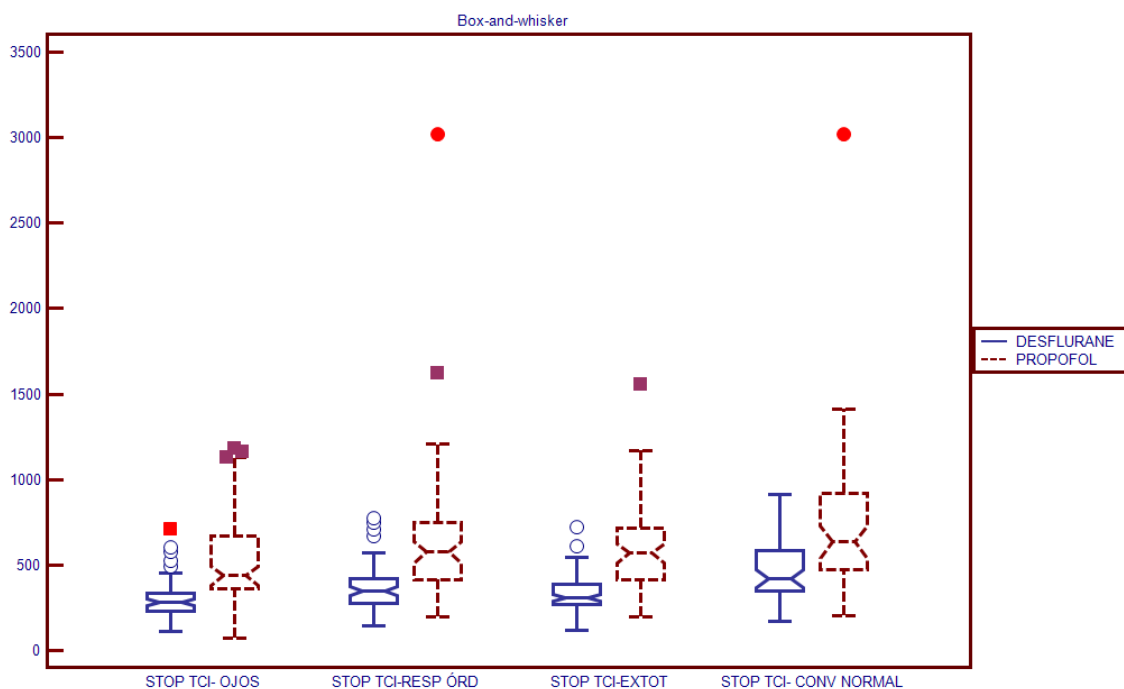


Gráfico 5.4.1 : Diferencias entre los tiempos de educación (apertura ocular, respuesta a órdenes, extubación y conversación normal), entre los grupos de propofol y desflurane.

A continuación, se adjuntan las pruebas t-Student realizadas con los tiempos de educación (despertar) para analizar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de propofol y desflurane. Se tomaron como tiempos los segundos que pasaron desde la suspensión de la administración de propofol /desflurane hasta los tiempos de despertar indicados.

5 RESULTADOS

5.4.1 : T-Student entre propofol y desflurane, en tiempo de apertura ocular

Sample 1		
Variable	STOP_TCI OJOS	
Select	DESFLURANE	
Sample 2		
Variable	STOP_TCI OJOS	
Select	PROPOFOL	
	DESFLURANE	PROPOFOL
Tamaño muestral	74	74
Media aritmética	299.3919	507.4595
95% Intervalo de confianza	274.5959 to 324.1878	451.8492 to 563.0697
Varianza	11454.5977	57614.0052
Desviación estándar	107.0262	240.0292
Error estándar de la media	12.4415	27.9028
F---test para varianzas iguales	P < 0.001	
T-test (asumiendo varianzas iguales)		
Diferencia	208.0676	
Error estándar	30.5509	
95% Intervalo de confianza	147.6884 to 268.4468	
Test estadístico t	6.811	
Probabilidad bilateral	P < 0.0001	

Tabla 5.4.1.1 : T-Student para comprobar si hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de propofol / desflurane, en el tiempo de apertura ocular.

5.4.2 : T-Student entre propofol y desflurane y respuesta a órdenes

Sample 1		
Variable	STOP_TCI_RESP_ÓRD	
Select	DESFLURANE	
Sample 2		
Variable	STOP_TCI_RESP_ÓRD	
Select	PROPOFOL	
	DESFLURANE	PROPOFOL
Tamaño muestral	72	76
Media aritmética	364.1667	638.7368
95% Intervalo de confianza	333.8656 to 394.4677	551.5526 to 725.9211
Varianza	16627.2958	145568.1698

5 RESULTADOS

Desviación estándar	128.9469	381.5340
Error estándar de la media	15.1965	43.7649
F-test para varianzas iguales		P < 0.001
T-test (asumiendo varianzas iguales)		
Diferencia		274.5702
Error estándar		47.3414
95% Intervalo de confianza		181.0073 to 368.1331
Test estadístico t		5.800
Probabilidad bilateral		P < 0.0001

Tabla 5.4.2.1 : T-Student para comprobar si hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de propofol/desflurane, en el tiempo de respuesta a órdenes.

5.4.3 : T-Student entre propofol y desflurane, para extubación

Sample 1		
Variable	STOP_TCI_EXTOT	
Select	DESFLURANE	
Sample 2		
Variable	STOP_TCI_EXTOT	
Select	PROPOFOL	
	DESFLURANE	PROPOFOL
Tamaño muestral	75	76
Media aritmética	333.4133	592.6842
95% Intervalo de confianza	309.4797 to 357.3470	534.5133 to 650.8551
Varianza	10820.9214	64804.0056
Desviación estándar	104.0237	254.5663
Error estándar de la media	12.0116	29.2008
F-test para varianzas iguales		P < 0.001
Ttest (asumiendo varianzas iguales)		
Diferencia		259.2709
Error estándar		31.7253
95% Intervalo de confianza		196.5812 to 321.9606
Test estadístico t		8.172
Probabilidad bilateral		P < 0.0001

Tabla 5.4.3.1 : T- Student para comprobar si hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de propofol/desflurane, en el tiempo de extubación.

5 RESULTADOS

5.4.4 : T-Student entre propofol y desflurane, para inicio de conversación normal

Sample 1		
Variable	STOP_TCI CONV_NORMAL	
Select	DESFLURANE	
Sample 2		
Variable	STOP_TCI CONV_NORMAL	
Select	PROPOFOL	
	DESFLURANE	PROPOFOL
Tamaño muestral	48	55
Media aritmética	461.3542	748.1636
95% Intervalo de confianza	414.3680 to 508.3404	632.6735 to 863.6538
Varianza	26184.1059	182505.5838
Desviación estándar	161.8150	427.2067
Error estándar de la media	23.3560	57.6045
F-test para varianzas iguales	P < 0.001	
Ttest (asumiendo varianzas iguales)		
Diferencia	286.8095	
Error estándar	65.4399	
95% Intervalo de confianza	156.9943 to 416.6246	
Test estadístico t	4.383	
Probabilidad bilateral	P < 0.0001	

Tabla 5.4.4.1 : T-Student para comprobar si hay diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos de propofol / desflurane, en el tiempo de conversación normal.

En los cuatro tiempos de interés $p < 0.001$, lo que se traduce en que en todos los tiempos el desflurane fue más rápido estadísticamente para el despertar de las pacientes, en comparación con el propofol.

Se realizaron adicionalmente pruebas t-Student para determinar si la diferencia entre BIS, frecuencia cardíaca y SPI entre el tiempo anterior a la manipulación de la vía aérea y el inmediatamente posterior, eran diferentes si se manipulaba la vía aérea mediante intubación, o con colocación de una mascarilla laríngea. Este análisis era de interés, para el objetivo secundario de la diferencia de estimulación nociceptiva, según el tipo de manipulación de la vía aérea.

5.4.5 : T-Student para comparar la diferencia en los niveles de SPI entre el grupo de pacientes en las que se colocó una mascarilla laríngea y aquellas que requirieron una intubación endotraqueal.

Sample 1		
Variable	DIF SPI	
Select	IOT	
Sample 2		
Variable	DIF SPI	
Select	ML	
	IOT	ML
Tamaño muestral	109	44
Media aritmética	29.0550	6.7045
95% Intervalo de confianza	24.9242 to 33.1859	1.1029 to 12.3062
Varianza	473.3858	339.4688
Desviación estándar	21.7574	18.4247
Error estándar de la media	2.0840	2.7776
F-test para varianzas iguales	P = 0.219	
T-test (asumiendo varianzas iguales)		
Diferencia	-22.3505	
Error estándar	3.7263	
95% Intervalo de confianza	-29.7129 to -14.9881	
Test estadístico t	-5.998	
Probabilidad bilateral	P < 0.0001	

Tabla 5.4.5.1 : T-Student para comparar la diferencia en los niveles de SPI, entre el grupo de pacientes en las que se colocó una mascarilla laríngea y aquellas que requirieron una intubación endotraqueal.

5 RESULTADOS

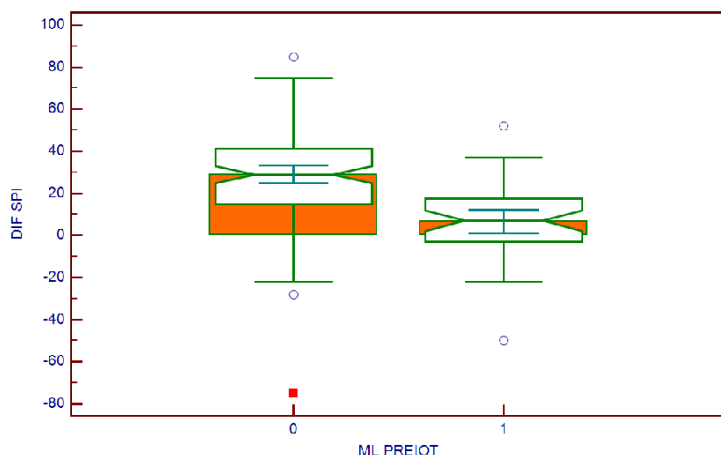


Gráfico 5.4.5.1 : Box plot entre grupo de ML(ML= 1) y grupo de IOT (ML =0), donde se objetiva que en el grupo de IOT hay una mayor diferencia de SPI respecto del grupo de ML.

Tanto gráficamente como numéricamente, se objetiva que existe una diferencia estadísticamente significativa en los valores de SPI entre el grupo de mascarilla laríngea y de intubación endotraqueal ($p < 0.0001$). Se observa que en el grupo de ML, hay menos diferencia en el SPI antes de la manipulación de la vía aérea y después de la misma, en comparación con el grupo de pacientes que fueron intubados (diferencia de 29.05 en el grupo de IOT y de 6.7 en el caso de ML).

En los grupos de diferencia de BIS y de diferencia de frecuencia cardíaca, antes y después de la manipulación de la vía aérea, también se determinó que había diferencias estadísticamente significativa entre el grupo de ML y de IOT.

5.4.6 : T-Student para comparar la diferencia en los niveles de HR (frecuencia cardíaca), entre el grupo de pacientes en las que se colocó una mascarilla laríngea y aquellas que requirieron una intubación endotraqueal

Sample 1			
Variable	DIF HR		
Select	IOT		
Sample 2			
Variable	DIF HR		
Select	ML		
	IOT	ML	
Tamaño muestral	109	44	
Media aritmética	16.6330	4.7045	
95% Intervalo de confianza	13.9776 to 19.2885	0.8630 to 8.5461	
Varianza	195.6233	159.6549	
Desviación estándar	13.9865	12.6355	

Error estándar de la media	1.3397	1.9049
F-test para varianzas iguales		P = 0.456
T-test (asumiendo varianzas iguales)		
Diferencia		-11.9285
Error estándar		2.4319
95% Intervalo de confianza		-16.7333 to -7.1236
Test estadístico t		-4.905
Probabilidad bilateral		P < 0.0001

Tabla 5.4.6.1 : T-Student para comparar la diferencia en los niveles de HR (frecuencia cardíaca), entre el grupo de pacientes en las que se colocó una mascarilla laríngea y aquellas que requirieron una intubación endotraqueal.

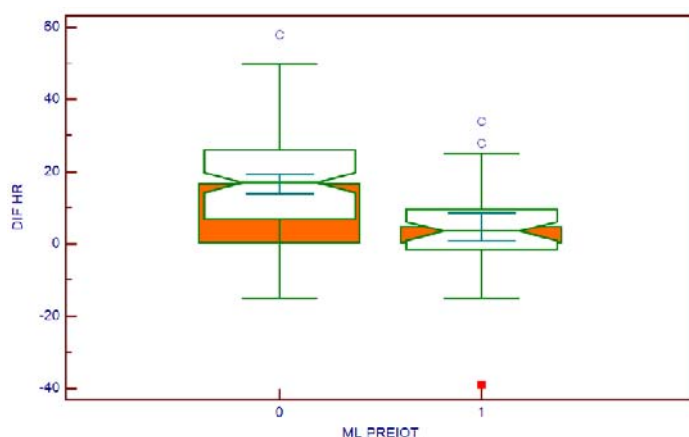


Gráfico 5.4.6.1 : Box plot entre grupo de ML(ML= 1) y grupo de IOT (ML=0), donde se objetiva que en el grupo de IOT hay una mayor diferencia de frecuencia cardíaca respecto del grupo de ML.

Tanto visualmente como analíticamente, se evidencia que la diferencia de frecuencia cardíaca antes y después de la manipulación de la vía aérea era diferente ($p < 0.0001$) entre los grupos de ML frente a propofol, siendo menor dicha diferencia en el grupo de pacientes a las que se colocó una mascarilla laríngea (diferencia de 4,7, frente a 16,6 con IOT).

5.4.7 : T-Student para comparar la diferencia en los niveles de BIS entre el grupo de pacientes en las que se colocó una mascarilla laríngea y aquellas que requirieron una intubación endotraqueal

Sample 1		
Variable	DIF BIS	
Select	IOT	
Sample 2		
Variable	DIFBIS	
Select	ML	
	IOT	ML
Tamaño muestral	105	43
Media aritmética	2.4667	7.4419
95% Intervalo de confianza	0.2980 to 4.6353	2.7503 to 12.1334
Varianza	125.5782	232.3953
Desviación estándar	11.2062	15.2445
Error estándar de la media	1.0936	2.3248
F-test para varianzas iguales	P = 0.012	
T-test (asumiendo varianzas iguales)		
Diferencia	4.9752	
Error estándar	2.2636	
95% Intervalo de confianza	0.5016 to 9.4488	
Test estadístico t	2.198	
Probabilidad bilateral	P = 0.0295	

Tabla 5.4.7.1 : T-Student para comparar la diferencia en los niveles de BIS entre el grupo de pacientes en las que se colocó una mascarilla laríngea y aquellas que requirieron una intubación endotraqueal.

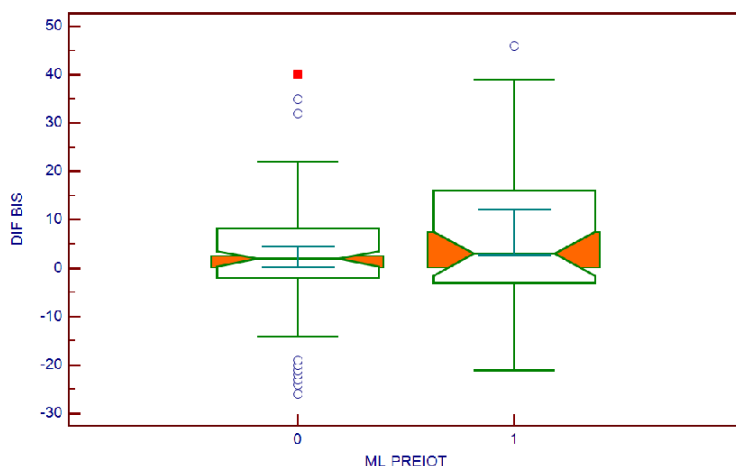


Gráfico 5.4.7.1 : Box plot entre grupo de ML (ML= 1) y grupo de IOT (ML=0), donde se objetiva que en el grupo de IOT hay una mayor diferencia de BIS respecto del grupo de ML.

Al igual que para la Δ SPI y Δ FC, entre los grupos de mascarilla laríngea (ML) e intubación orotraqueal (IOT), Δ BIS entre el tiempo pre-manipulación de la vía aérea y post-manipulación de la vía aérea era diferente entre el grupo de ML y de IOT. Pero en este caso, es el grupo de ML el que tiene un mayor incremento de valores de BIS tras la colocación de la ML (7.4 de ML frente a 2.4 de IOT).

5.5 REALIZACIÓN DE CURVAS COR- ROC (receiving operating curves)

Dado que el objetivo principal de la tesis era determinar si las variables hemodinámicas, el SPI, las variables electroencefalográfica (SEF1, BIS) y electromiográficas (BIS EMG, FEMG) son capaces de detectar la presencia de estímulos dolorosos, se realizaron curvas ROC para los principales estímulos algésicos que se produjeron durante la intervención quirúrgica.

Como se realizaron las determinaciones de varias curvas ROC simultáneamente, se realizó la prueba de Hanley Mc Neil para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre ellas. En el ANEXO 1, se especifican todas las pruebas realizadas entre las curvas ROC para todos los estímulos nociceptivos estudiados.

En el ANEXO 1, también se muestran las curvas ROC y las pruebas de Hanley McNeil para su comparación en todos los tiempos de interés, tomando como variables la amplitud 1 y 2 (EEG y EMG) y las potencias relativas beta β del EEG y beta β y delta δ del EMG.

5.5.1 : Curvas ROC para el estímulo de la manipulación de la vía aérea.

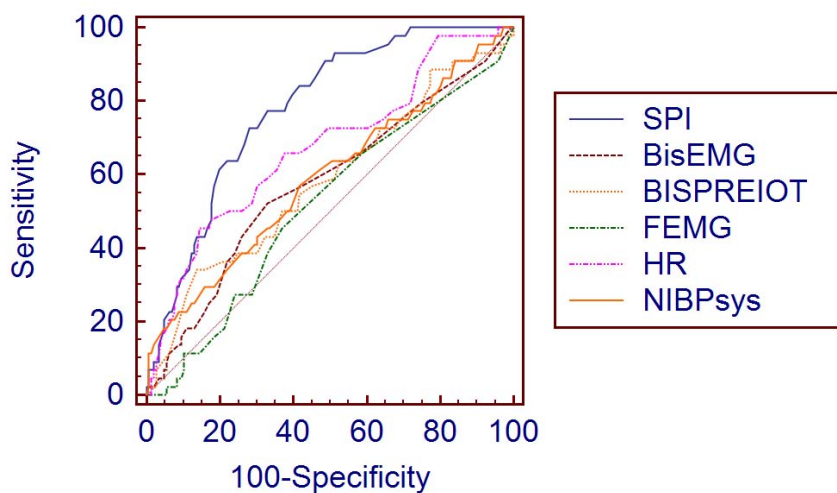


Gráfico 5.5.1.1 : Curvas ROC para la detección de dolor, durante la manipulación de la vía aérea en las principales variables estudiadas.

	AUC	SE (Error estándar)	95% CI ^b
SPI	0.781	0.0439	0.715 to 0.837
BisEMG	0.577	0.0504	0.504 to 0.649
BIS	0.583	0.0474	0.510 to 0.654
FEMG	0.518	0.0501	0.445 to 0.591
HR	0.673	0.0489	0.601 to 0.739
NIBPsys	0.591	0.0472	0.517 to 0.661
SEF1	0.627	0.0456	0.554 to 0.696
Ampl2	0.706	0.0470	0.618 to 0.783

Tabla 5.5.1.1 : AUC (área under the curve, área bajo la curva) de curvas ROC, para las variables a estudio durante la manipulación de la vía aérea. SPI: surgical pleth index, BIS EMG: EMG detectada por BIS, BIS: index biespectral, FEMG: facial EMG, HR: frecuencia cardíaca, NIBPsys: Presión arterial sistólica SEF1: spectral edge frequency 95, límite espectral 95, Ampl 2: amplitud 2, amplitud del EMG submandibular.

Se observa que la mejor discriminación del estímulo de la manipulación de la vía aérea se produce con el SPI (0.781, 0.715 to 0.837), seguido de la amplitud del EMG submandibular (0.706, 0.618 to 0.783) y frecuencia cardíaca (0.673, 0.601 to 0.739).

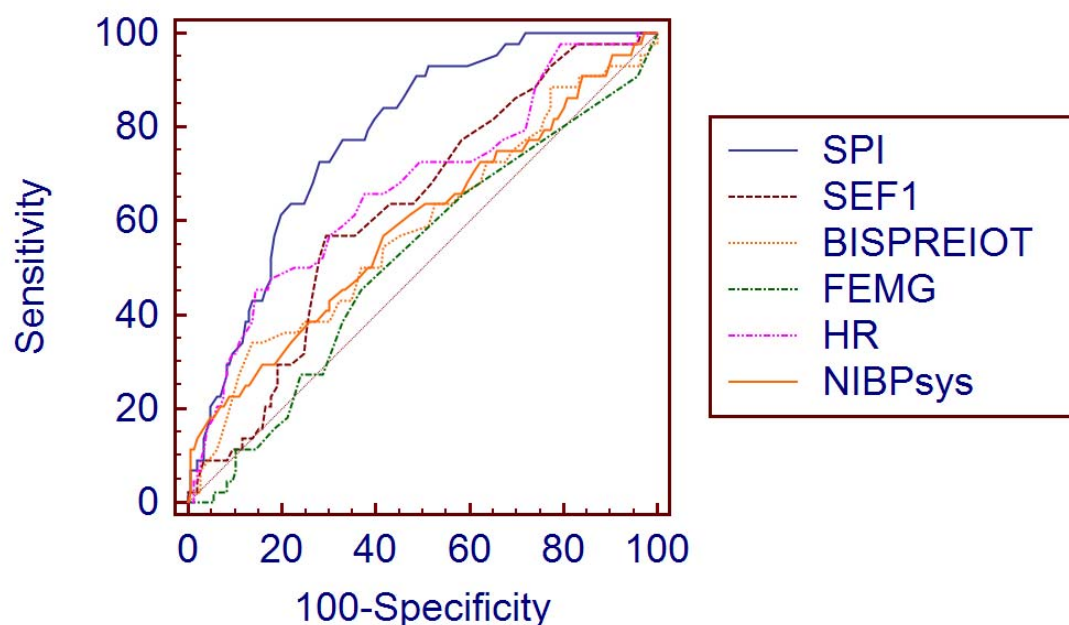


Gráfico 5.5.1.2 : Curvas ROC para la detección de dolor en intubación-colocación de mascarilla laríngea para las principales variables estudiadas, incluyendo el SEF1.

5 RESULTADOS

Dado que a unas pacientes se les colocó una mascarilla laríngea (ML) y a otras se les realizó una intubación orotraqueal (IOT), se decidió hacer una estratificación de la muestra para los dos grupos, para determinar si el uso de ML o la IOT causaba diferencias en la capacidad de las variables para determinar la existencia de uno de los mayores estímulos dolorosos, la manipulación de la vía aérea.

5.5.1.1 : Curvas ROC para manipulación de la vía aérea con ML

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_PREIOT	0.625	0.0646	0.506 to 0.734
BisEMG_PREIOT	0.574	0.0663	0.455 to 0.688
BISPREIOT	0.654	0.0633	0.535 to 0.760
FEMG_PREIOT	0.535	0.0669	0.416 to 0.651
HRPREIOT	0.630	0.0644	0.510 to 0.739
NIBPsys_PREIOT	0.554	0.0666	0.434 to 0.669
SEF1_PERIOT	0.547	0.0828	0.403 to 0.686
Ampl2PREIOT	0.675	0.0800	0.531 to 0.799
Ampl1_PREIOT	0.565	0.0821	0.420 to 0.702

Tabla 5.5.1.1.1 : AUC (área under the curve, área bajo la curva) de curvas ROC, para las variables a estudio durante la manipulación de la vía aérea con ML. SPI: surgical pleth index, BIS EMG: EMG detectada por BIS, BIS : index biespectral, FEMG: facial EMG, HR: frecuencia cardíaca, NIBPsys: Presión arterial sistólica SEF1: spectral edge frequency 95, límite espectral 95, Ampl 2: amplitud 2, amplitud del EMG submandibular, Ampl 1: amplitud del EEG.

Como se observan en las curvas ROC, el parámetro que mejor determina la presencia del estímulo doloroso es la amplitud del EMG submandibular, el Ampl2 (área bajo la curva 0,675, 0.531 to 0.799), seguido del BIS (área bajo la curva 0,654, 0.531 to 0.799), aunque estas variables tienen un valor bajo como discriminantes. El resto de variables, no son capaces de discriminar la presencia de dolor, si las comparamos con el azar.

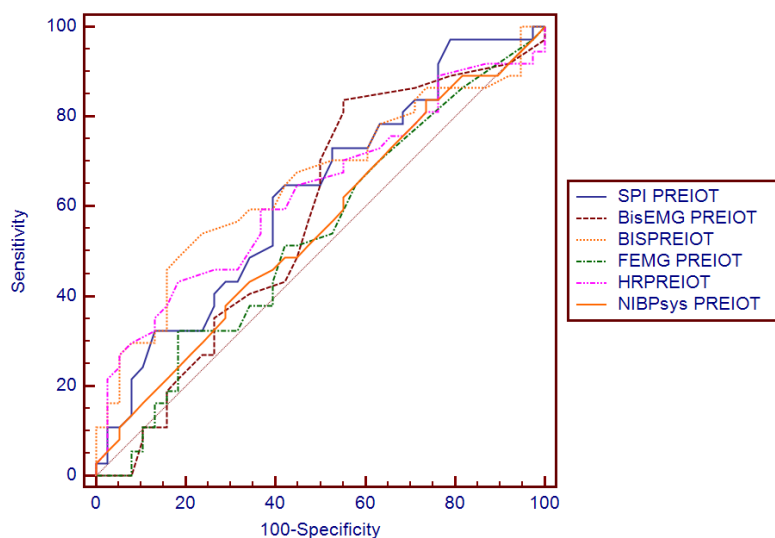


Gráfico 5.5.1.1.1 : Curvas ROC para la detección de dolor en colocación de mascarilla laríngea, para las principales variables estudiadas.

5.5.1.2 : Curvas ROC para manipulación de la vía aérea con IOT

Se valoró la capacidad de las variables estudiadas para determinar la presencia de estímulo doloroso, si se manipulaba la vía aérea mediante intubación orotraqueal.

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_PREIOT	0.861	0.0285	0.804 to 0.907
BisEMG_PREIOT	0.603	0.0417	0.529 to 0.673
BISPRIOT	0.483	0.0423	0.411 to 0.557
FEMG_PREIOT	0.523	0.0423	0.449 to 0.596
HRPREIOT	0.753	0.0364	0.685 to 0.813
NIBPsys_PREIOT	0.603	0.0409	0.529 to 0.673
Ampl1_PREIOT	0.531	0.0498	0.443 to 0.617
Ampl2PREIOT	0.716	0.0439	0.632 to 0.790

Tabla 5.5.1.2.1 : AUC (área under the curve, área bajo la curva) de curvas ROC para las variables a estudio durante la manipulación de la vía aérea con IOT. SPI: surgical pleth index, BIS EMG: EMG detectada por BIS, BIS : index biespectral, FEMG: facial EMG, HR: frecuencia cardíaca, NIBPsys: Presión arterial sistólica SEF1: spectral edge frequency 95, límite espectral 95, Ampl 2: amplitud 2, amplitud del EMG submandibular, Ampl 1: amplitud del EEG.

Se objetiva que el mejor parámetro para indicar la IOT es el SPI (0.861, 0.804 to 0.907) , seguido de la frecuencia cardíaca (HR) (0.753, 0.685 to 0.813) y posteriormente la amplitud del EMG submandibular, Ampl2 (0.716, 0.632 to 0.790).

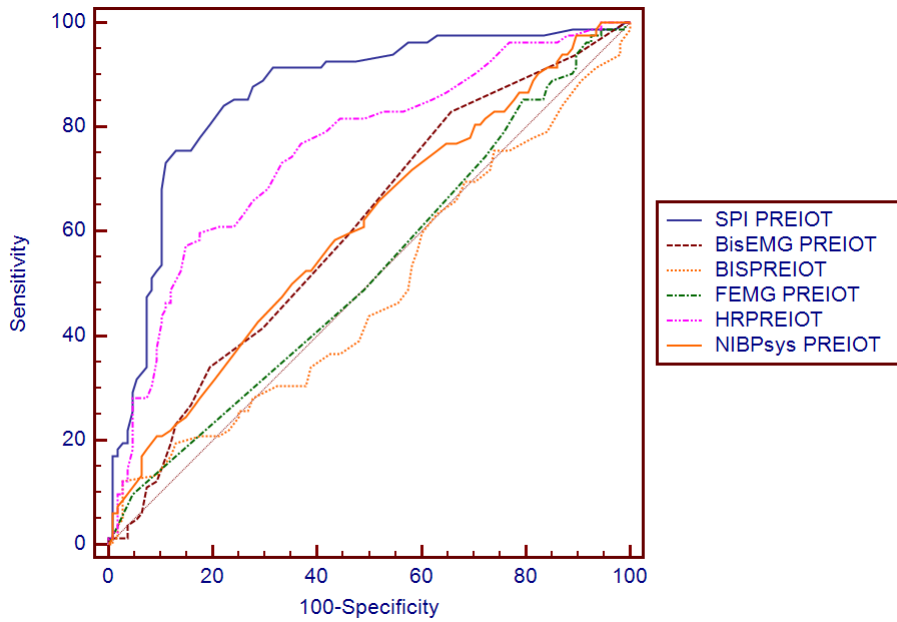


Gráfico 5.5.1.2.1 : Curvas ROC para la detección de dolor con la IOT, para las principales variables estudiadas.

5.5.2 : Curvas ROC para estímulo de incisión quirúrgica

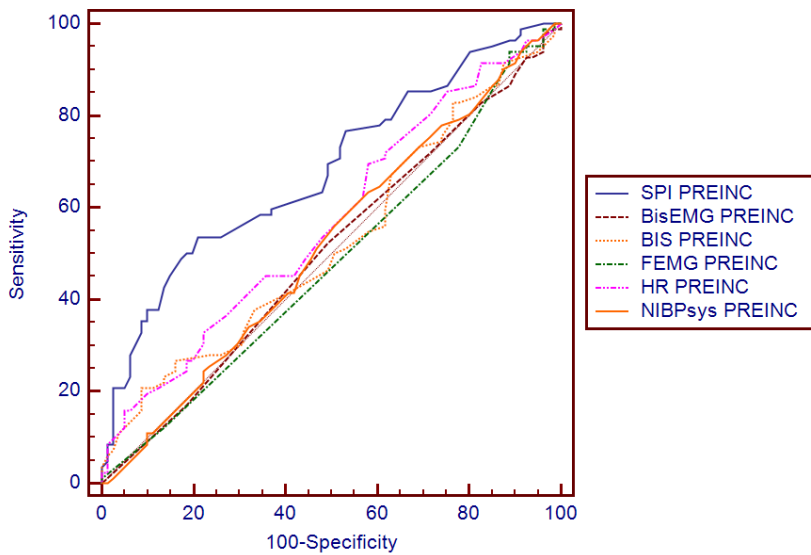


Gráfico 5.5.2.1 : Curvas ROC para la detección de dolor durante la incisión quirúrgica, en las principales variables estudiadas.

5 RESULTADOS

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI	0.682	0.0416	0.604 to 0.752
BisEMG	0.504	0.0454	0.425 to 0.583
BIS	0.526	0.0453	0.446 to 0.605
FEMG	0.482	0.0453	0.403 to 0.561
HR	0.570	0.0448	0.491 to 0.648
NIBPsys	0.519	0.0453	0.439 to 0.598
SEF1	0.506	0.0465	0.424 to 0.587

Tabla 5.5.2.1 : AUC de curvas ROC para las variables a estudio durante la incisión quirúrgica. SPI: surgical pleth index, BIS EMG: EMG detectada por BIS, BIS : index biespectral, FEMG: facial EMG, HR: frecuencia cardíaca, NIBPsys: Presión arterial sistólica SEF1: spectral edge frequency 95, límite espectral 95

Las curvas ROC muestran que la mejor discriminación del estímulo de la incisión quirúrgica se realiza con el SPI (0.682, 0.604 to 0.752) , seguido de la frecuencia cardíaca (0.570, 0.491 to 0.648) y el BIS (0.526, 0.446 to 0.605).

Estos valores indican que ninguno de los parámetros es un buen detector de la presencia de un estímulo nociceptivo, ya que las curvas ROC son bastante mediocres (ROC <0,7).

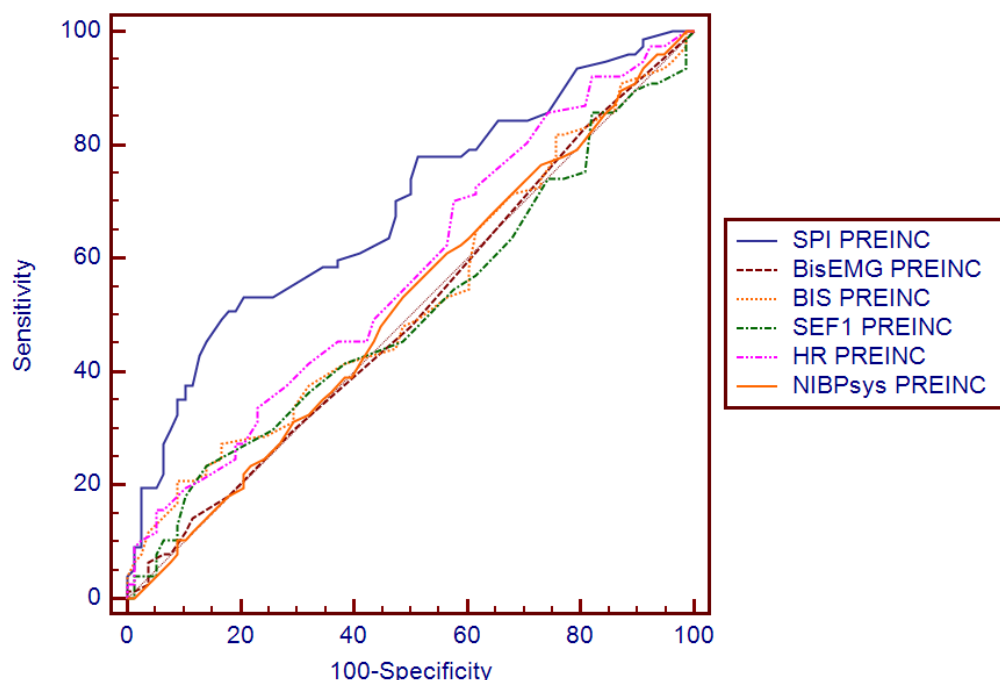


Gráfico 5.5.2.2 : Curvas ROC para la detección de dolor durante la incisión quirúrgica, en las principales variables estudiadas, incluyendo el SEF1.

5.5.3 : Curvas ROC para las variables de interés en la colocación del primer trócar de laparoscopia

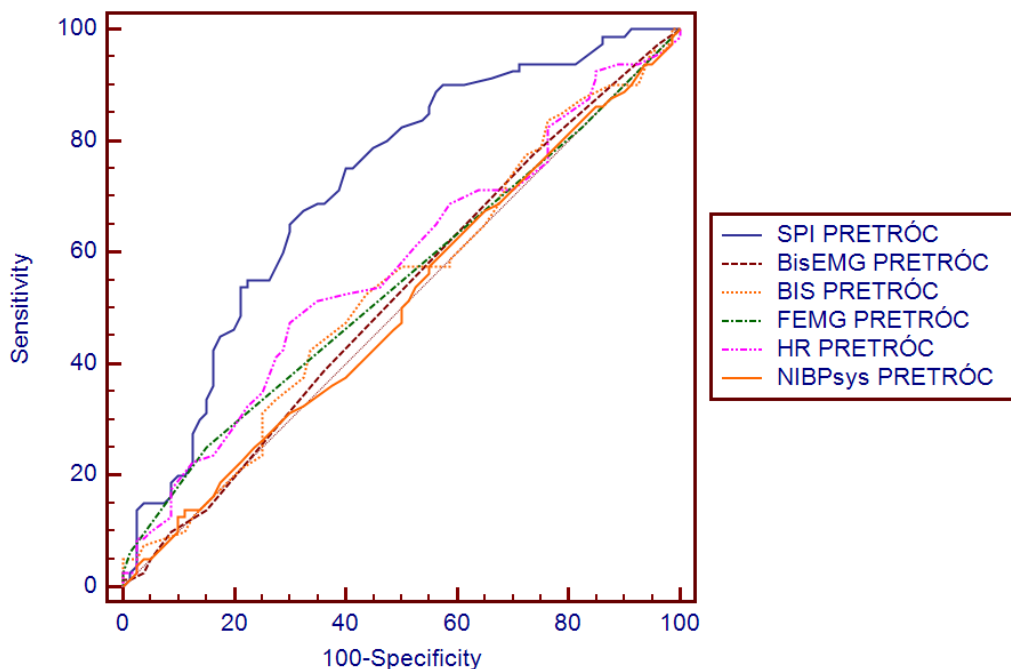


Gráfico 5.5.3.1 : Curvas ROC para la detección de dolor, en las principales variables estudiadas, durante la colocación del primer trócar de laparoscopia.

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI	0.716	0.0404	0.640 to 0.784
BisEMG	0.519	0.0457	0.439 to 0.599
BIS	0.533	0.0457	0.452 to 0.612
FEMG	0.545	0.0456	0.464 to 0.623
HR	0.572	0.0452	0.492 to 0.650
NIBPsys	0.504	0.0458	0.424 to 0.584
SEF1	0.547	0.0455	0.467 to 0.626

Tabla 5.5.3.1 : AUC de curvas ROC para las variables a estudio durante la colocación del primer trócar de laparoscopia. SPI: surgical pleth index, BIS EMG: EMG detectada por BIS, BIS : index biespectral, FEMG: facial EMG, HR: frecuencia cardíaca, NIBPsys: Presión arterial sistólica, SEF1: spectral edge frequency 95, límite espectral 95.

Durante el estímulo de colocación del primer trócar de laparoscopia, el SPI es la variable que mejor discrimina la aparición de este estímulo doloroso (0.716, 0.640 to 0.784). El resto de los parámetros apenas diferencian mejor que el azar la colocación de trócar (AUC aprox: 0.5).

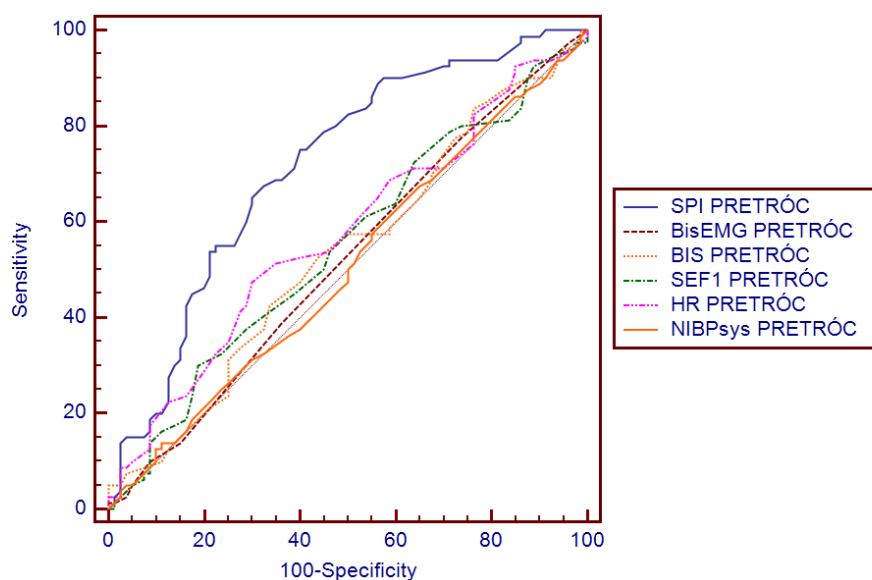


Gráfico 5.5.3.2 : Curvas ROC para la detección de dolor, en las principales variables estudiadas, durante la colocación del primer trócar de laparoscopia, incluido el SEF1(SEF95).

5.5.4 : Curvas ROC para las variables de interés durante la insuflación del neumoperitoneo

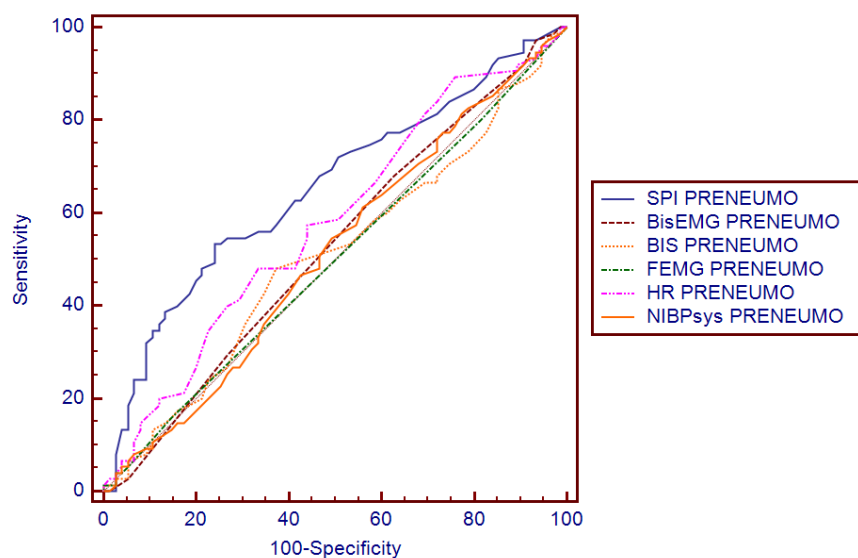


Gráfico 5.5.4.1 : Curvas ROC para la detección de dolor para la detección de dolor en las principales variables estudiadas, durante la insuflación del neumoperitoneo de la laparoscopia.

5 RESULTADOS

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI	0.653	0.0446	0.571 to 0.729
BisEMG	0.525	0.0472	0.442 to 0.607
BIS	0.506	0.0473	0.423 to 0.588
FEMG	0.499	0.0473	0.417 to 0.582
HR	0.579	0.0466	0.496 to 0.659
NIBPsys	0.514	0.0473	0.431 to 0.596
SEF1	0.532	0.0473	0.448 to 0.614

Tabla 5.5.4.1 : AUC de curvas ROC para las variables a estudio durante la insuflación de neumoperitoneo. SPI: surgical pleth index, BIS EMG: EMG detectada por BIS, BIS : index biespectral, FEMG: facial EMG, HR: frecuencia cardíaca, NIBPsys: Presión arterial sistólica SEF1: spectral edge frequency 95, límite espectral95.

En el caso de la insuflación del neumoperitoneo en cirugía laparoscópica, el SPI siguió siendo el mejor parámetro de forma moderada para discriminar la realización del neumoperitoneo (0.653, 0.571 to 0.729), seguido de la frecuencia cardíaca (0.579, 0.496 to 0.659) y el SEF 1 (0.532, 0.448 to 0.614).

En este período, la capacidad de las variables para detectar la presencia del estímulo, es muy débil.

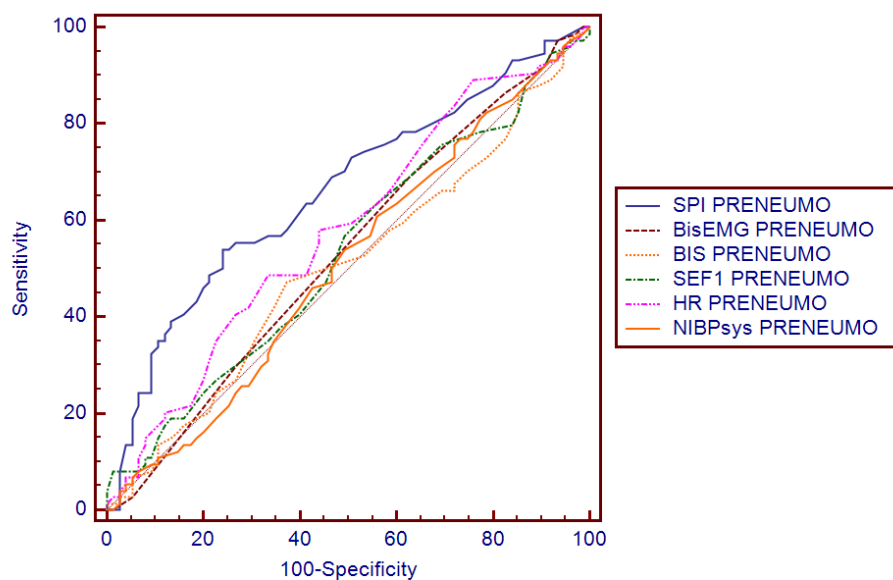


Gráfico 5.5.4.2 : Curvas ROC para la detección de dolor en las principales variables estudiadas, durante la insuflación del neumoperitoneo de la laparoscopia, incluyendo SEF1.

5 RESULTADOS

5.5.5 : Curvas ROC para las variables estudiadas durante la administración del beta-agonista efedrina.

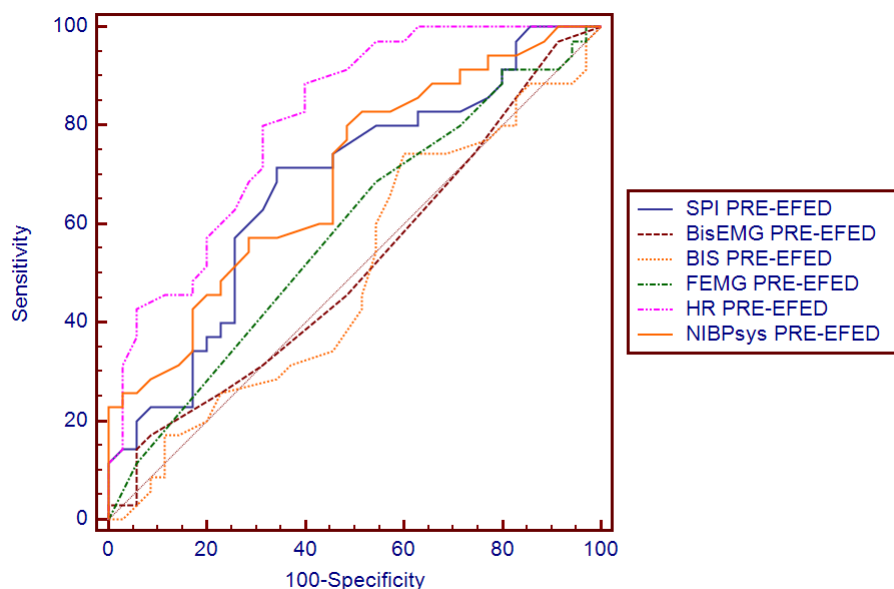


Gráfico 5.5.5.1 : Curvas ROC para la detección de dolor en las principales variables estudiadas, durante la administración del beta-agonista efedrina.

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI	0.676	0.0642	0.553 to 0.783
BisEMG	0.513	0.0695	0.391 to 0.634
BIS	0.497	0.0695	0.375 to 0.619
FEMG	0.584	0.0683	0.460 to 0.701
HR	0.808	0.0524	0.696 to 0.892
NIBPsys	0.694	0.0630	0.572 to 0.799
SEF1	0.482	0.0715	0.357 to 0.608

Tabla 5.5.5.1 : AUC de curvas ROC para las variables a estudio durante la administración de efedrina. SPI: surgical pleth index, BIS EMG: EMG detectada por BIS, BIS : index biespectral, FEMG: facial EMG, HR: frecuencia cardíaca, NIBPsys: Presión arterial sistólica SEF1: spectral edge frequency 95, límite espectral 95.

Si tenemos en cuenta la administración de efedrina, cuya acción principal es mejorar el gasto cardíaco y la presión arterial a expensas de aumentar la frecuencia cardíaca, era de esperar que el mejor parámetro con diferencia fuese la frecuencia cardíaca (HR) con AUC (0.808, 0.696 to 0.892) , posteriormente la presión arterial sistólica (AUC 0,694, 0.572 to 0.799) , seguido del SPI (0.676, 0.553 to 0.783).

Por lo tanto, el mejor parámetro es la frecuencia cardíaca para detectar la administración de efedrina.

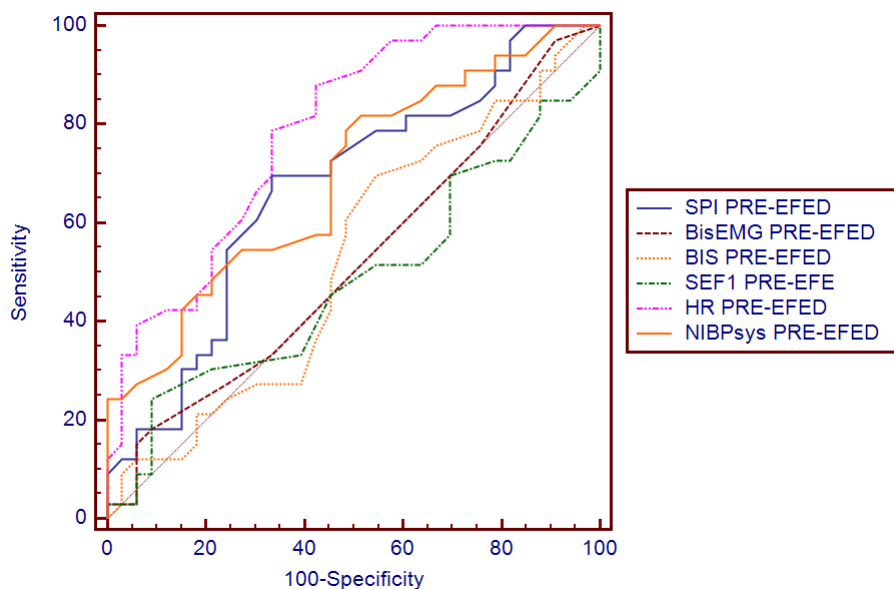


Gráfico 5.5.5.2 : Curvas ROC para la detección de dolor en las principales variables estudiadas, durante la administración del beta-agonista efedrina, incluyendo SEF1.

5.5.6 : Curvas ROC para las variables estudiadas de interés en la aparición de respuestas somáticas de las pacientes

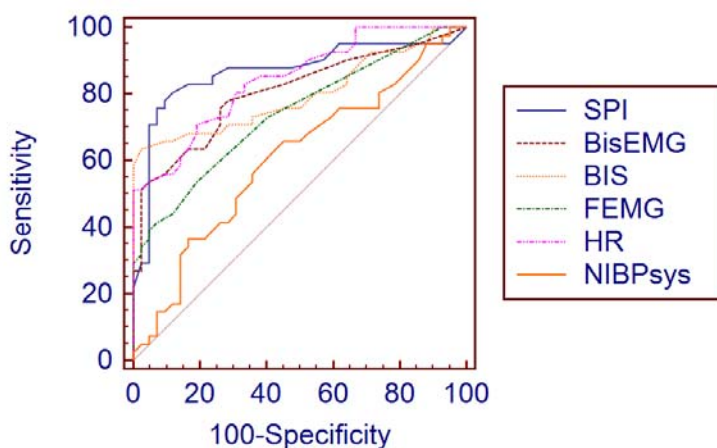


Gráfico 5.5.6.1 : Curvas ROC para las principales variables estudiadas, durante la aparición de respuestas somáticas.

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI	0.862	0.0418	0.769 to 0.929
BisEMG	0.800	0.0495	0.697 to 0.880
BIS	0.794	0.0501	0.691 to 0.876
FEMG	0.735	0.0555	0.626 to 0.826
HR	0.853	0.0430	0.758 to 0.922
SEF1	0.514	0.0641	0.401 to 0.626

Tabla 5.5.6.1 : AUC de curvas ROC para las variables a estudio durante la presencia de respuestas somáticas. SPI: surgical pleth index, BIS EMG: EMG detectada por BIS, BIS : index biespectral, FEMG: facial EMG, HR: frecuencia cardíaca, NIBPsys: Presión arterial sistólica SEF1: spectral edge frequency 95, límite espectral95.

Dado que la presencia de respuestas somáticas clásicamente se ha asociado con dolor, un incremento del BIS y de las variables hemodinámicas, estos hallazgos son los que se evidencian en las curvas ROC de dichas respuestas somáticas. Así, el mejor parámetro para detectarlas es el SPI (0.862, 0.769 to 0.929), seguido de la frecuencia cardíaca (0.853, 0.758 to 0.922) y el BIS EMG (0.800, 0.697 to 0.880).

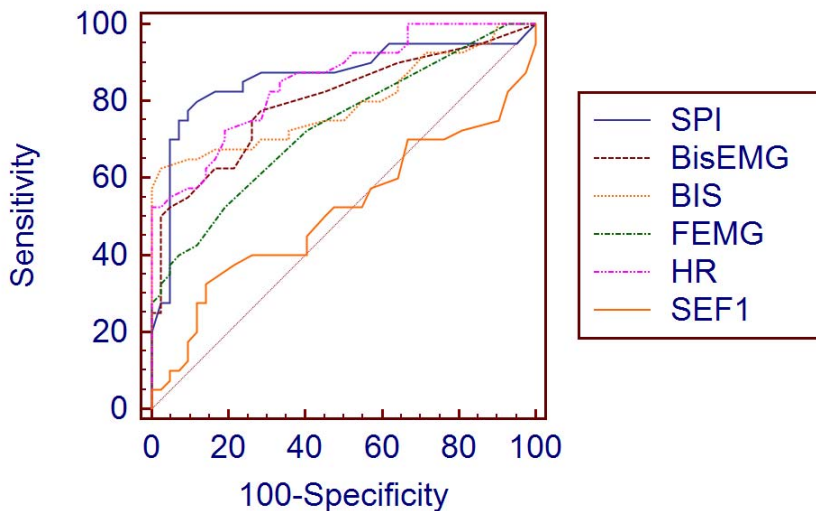


Gráfico 5.5.6.2 : Curvas ROC para la detección de dolor en las principales variables estudiadas, durante la aparición de respuestas somáticas, incluyendo SEF1.

Para la aparición de respuestas somáticas también se estratificó entre las pacientes manejadas con mascarilla laríngea y la intubación orotraqueal, dado que la mayoría de las respuestas somáticas se objetivaron durante la manipulación de la vía aérea.

5.5.6.1 : Capacidad de detección de respuestas somáticas si la manipulación de la vía aérea se realizó con mascarilla laríngea (ML)

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_NO_MOV	0.781	0.0923	0.577 to 0.918
Bis	0.821	0.0874	0.617 to 0.974
BisEMG_NO_MOV	0.790	0.0907	0.586 to 0.924
FEMG_NO_MOV	0.743	0.0985	0.535 to 0.892
HR_NO_MOV	0.843	0.0797	0.648 to 0.955
NIBPsys_NO_MOV	0.592	0.113	0.383 to 0.779

Tabla 5.5.6.1.1 : AUC (área under the curve, área bajo la curva) de curvas ROC para las variables a estudio, de las respuestas somáticas durante la manipulación de la vía aérea con una ML. SPI: surgical pleth index, BIS EMG: EMG detectada por BIS, BIS : index biespectral, FEMG : facial EMG, HR : frecuencia cardíaca, NIBPsys : Presión arterial sistólica.

Dada la casi carente capacidad de discriminación de las variables derivadas del EEG en este apartado, las curvas ROC se indican dentro del anexo 1, junto con las pruebas de Hanley McNeil de las mismas.

La frecuencia cardíaca fue el mejor parámetro predictor de la respuestas somáticas, HR: (0.843, 0.648 to 0.955), seguido del BIS (0.821, 0.617 to 0.974) y posteriormente el EMG determinado por el BIS (0.790, 0.586 to 0.924).

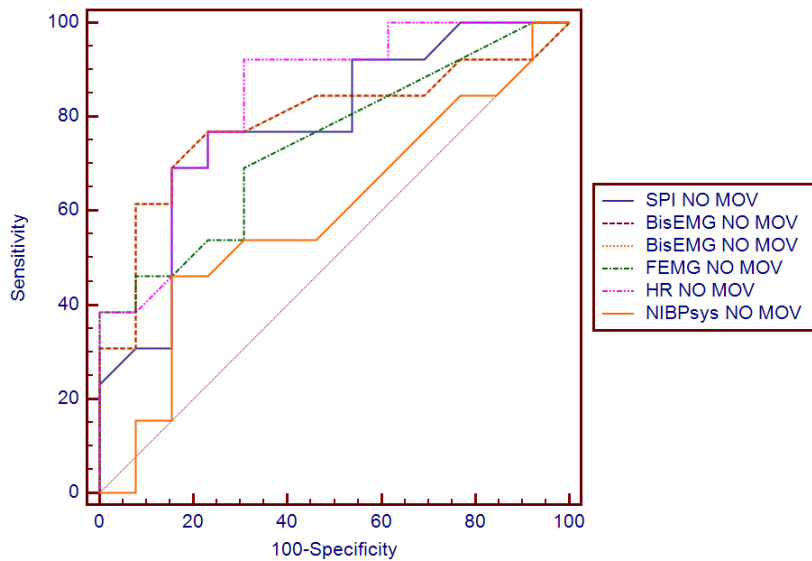


Gráfico 5.5.6.1.1 : Curvas ROC para la detección de dolor en las principales variables estudiadas, durante la aparición de respuestas somáticas, si la manipulación de la vía aérea se realizó con ML.

5.5.6.2 : Capacidad de detección de respuestas somáticas si la manipulación de la vía aérea se realizó mediante intubación (IOT)

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_NO_MOV	0.892	0.0448	0.781 to 0.958
BisEMG_NO_MOV	0.825	0.0560	0.702 to 0.913
BIS_NO_MOV	0.767	0.0634	0.636 to 0.868
FEMG_NO_MOV	0.746	0.0656	0.613 to 0.852
HR_NO_MOV	0.845	0.0530	0.725 to 0.928
NIBPsys_NO_MOV	0.618	0.0746	0.480 to 0.744

Tabla 5.5.6.2.1 : AUC (área under the curve, área bajo la curva) de curvas ROC para las variables a estudio para las respuestas somáticas durante la manipulación de la vía aérea mediante IOT. SPI: surgical pleth index, BIS EMG: EMG detectada por BIS, BIS : index biespectral, FEMG: facial EMG, HR: frecuencia cardíaca, NIBPsys: Presión arterial sistólica.

En este caso, el SPI fue el que mejor discriminó la presencia de respuestas somáticas si la paciente estaba intubada (0.892, 0.781 to 0.958), seguido de la frecuencia cardíaca (HR): (0.845, 0.725 to 0.928) y posteriormente, el EMG medido por el BIS (0.825, 0.702 to 0.913)

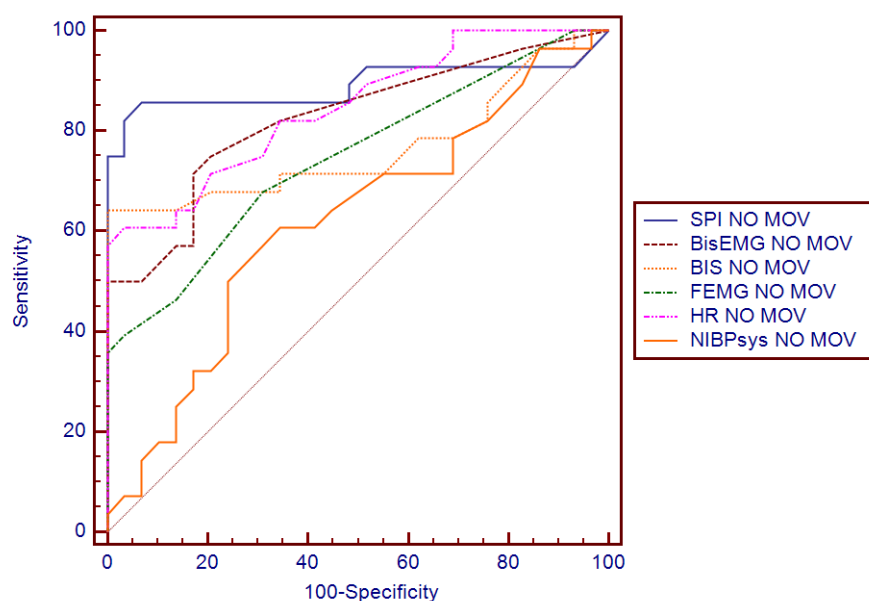


Gráfico 5.5.6.2.1 : Curvas ROC para la detección de dolor en las principales variables, estudiadas durante la aparición de respuestas somáticas, si la manipulación de la vía aérea se realizó mediante IOT.

5.6 : CORRELACIÓN VARIABLES DE TIEMPO

Dado que se ha estudiado el tiempo transcurrido entre la suspensión del anestésico (propofol o desflurane) y la apertura ocular, la respuesta a órdenes verbales, la extubación-retirada de mascarilla laríngea y la constatación de una conversación normal y que las variables fueron estudiadas para comparar la rapidez de la educación con propofol frente al desflurane, se consideró necesario determinar que el tiempo total de la cirugía no tenía relación con dichos tiempos. Para ello, se realizaron correlaciones lineales entre el tiempo total de los procedimientos y los tiempos específicos de la educación-despertar, comprobándose mediante Rho de Spearman que no había una relación lineal entre la duración total y la educación de las pacientes ($p > 0.05$) en ninguno de los tiempos estudiados.

Variable Y	STP TCI- OJOS
Variable X	TIEMPO TOTAL
Coefficiente de correlación (r)	-0.02427

5 RESULTADOS

p: nivel de significación	P=0.7696
Intervalo de confianza 95% para r	-0.1849 to 0.1376

Variable Y	STOP TCI- RESP ÓRDENES	
Variable X	TIEMPO TOTAL	
Coefficiente de correlación (r)	0.09461	
Significance level	P=0.2527	
Intervalo de confianza 95% para r	-0.06777 to 0.2521	

Variable Y	STOP TCI- EXTOT	
Variable X	TIEMPO TOTAL	
Coefficiente de correlación (r)	0.1228	
p: nivel de significación	P=0.1329	
Intervalo de confianza 95% para r	-0.03763 to 0,2771	

Variable Y	STOP TCI-CONV NORMAL	
Variable X	TIEMPO TOTAL	
Coefficiente de correlación (r)	0.1028	
p: nivel de significación	P=0.3017	
Intervalo de confianza 95% para r	-0.09261 to 0.2905	

5.7 REALIZACIÓN DE CURVAS KAPLAN MEIER, PARA DETERMINACIÓN DE LA DIFERENCIA EN TIEMPOS EDUCCIÓN-DESPERTAR SEGÚN EL TIPO DE MANTENIMIENTO

En el estudio que se realizó, uno de los objetivos a analizar era si el tiempo necesario para la educación o despertar era diferente entre el grupo de propofol y el de desflurane. Como se ha mencionado previamente, se dividió el estudio de la educación en cuatro puntos diferentes de interés:

- a) Cuando la paciente abrió los ojos espontáneamente.
- b) Cuando la paciente fue capaz de responder a estímulos verbales simples (sacar la lengua, apretar la mano...)

- c) Cuando fue posible la extubación porque la paciente presentaba una mecánica ventilatoria eficaz.
- d) Cuando la paciente fue capaz de mantener una conversación normal.

Se puede observar que para cada tiempo de interés se realizó una prueba de χ^2 para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de propofol y el de desflurane, como se pudo comprobar en los 4 tiempos estudiados ($p < 0,001$).

Respecto al riesgo relativo de que se produzca el suceso a estudio en un grupo respecto del otro, se comprobó en todos los tiempos de educación, que la posibilidad de que la educación se produjera antes en el grupo de desflurane, era de 0,29-0,38 mayor para desflurane, es decir, que el desflurane conseguía una educación más rápida en comparación con el propofol.

5.7.1 : Kaplan Meier para la apertura ocular desde el final de la administración de anestésicos, entre el grupo de propofol y el de desflurane

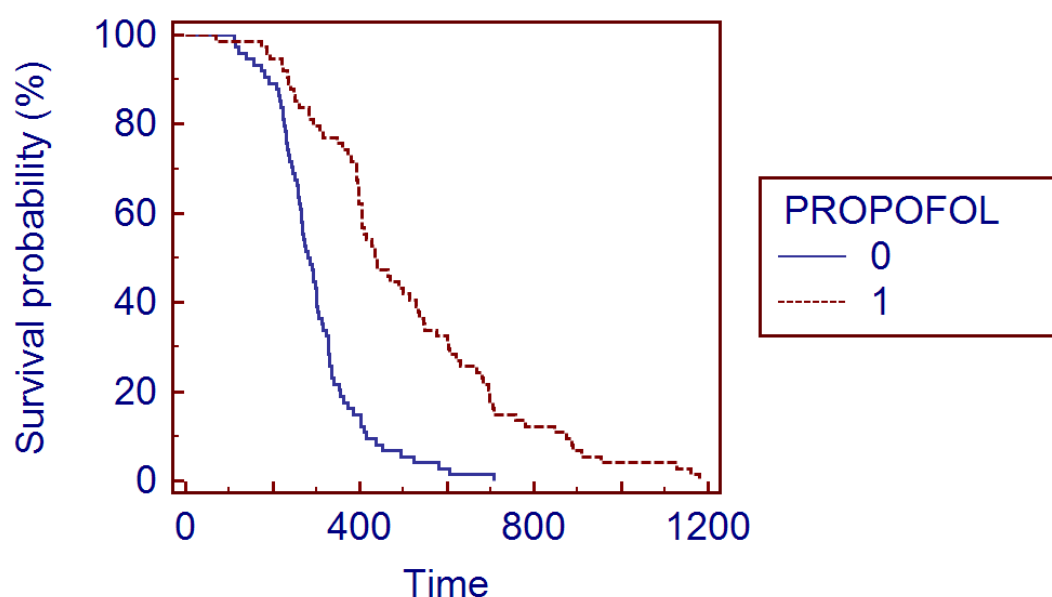


Gráfico 5.7.1.1 : Kaplan Meier para determinar la apertura ocular, desde el final de la administración de anestesia entre los dos grupos de interés, el de propofol (grupo 1) y el de desflurane (grupo 0).

Tiempo hasta evento	STOP_TCI OJOS
Factor	PROPOFOL- DESFLURANE

5 RESULTADOS

Comparison of survival curves (Logrank test)		
Observado	74.0	74.0
Esperado	38.9	109.1
Chi ²	49.9787	
Nivel de significación	P < 0.0001	
Hazard ratio		
Hazard ratio (riesgo relativo)	0.3566	
95% Intervalo de confianza	0.2473 to 0.5141	

Tabla 5.7.1 : Prueba de Chi² y riesgo relativo entre los grupos de propofol y desflurane, para la aparición de la apertura ocular espontánea, desde el fin de la administración de anestésicos.

5.7.2 : Kaplan Meier para la respuesta a órdenes verbales desde el final de la administración de anestésicos, entre los grupos de propofol y desflurane.

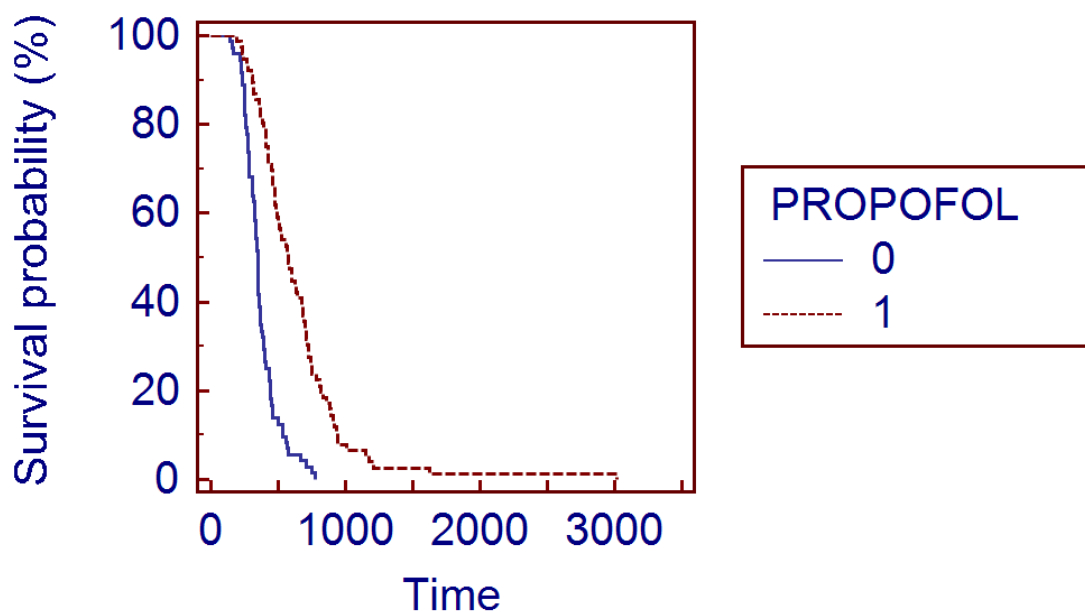


Gráfico 5.7.2.1 : Kaplan Meier para determinar la respuesta a órdenes verbales, desde el final de la administración de anestesia entre los dos grupos de interés, el de propofol (grupo 1) y el de desflurane (grupo 0).

Tiempo hasta evento	STOP_TCI_RESP_ÓRD	
Factor	PROPOFOL- DESFLURANE	
	Comparison of survival curves (Logrank test)	
Observado	72.0	76.0
Esperado	36.2	111.8
Chi ²	54.1679	
Significación	P < 0.0001	
Hazard ratio (riesgo relativo)		
Hazard ratio (riesgo relativo)	0.3419	
95% CI	0.2350 to 0.4973	

Tabla 5.7.2.1 : Prueba de Chi² y riesgo relativo entre los grupos de propofol y desflurane, para la aparición de la respuesta a órdenes desde el fin de la administración de anestésicos.

5.7.3 : Kaplan Meier para la extubación-retirada de la mascarilla laríngea desde el final de la administración de anestésicos, entre el grupo de propofol y desflurane.

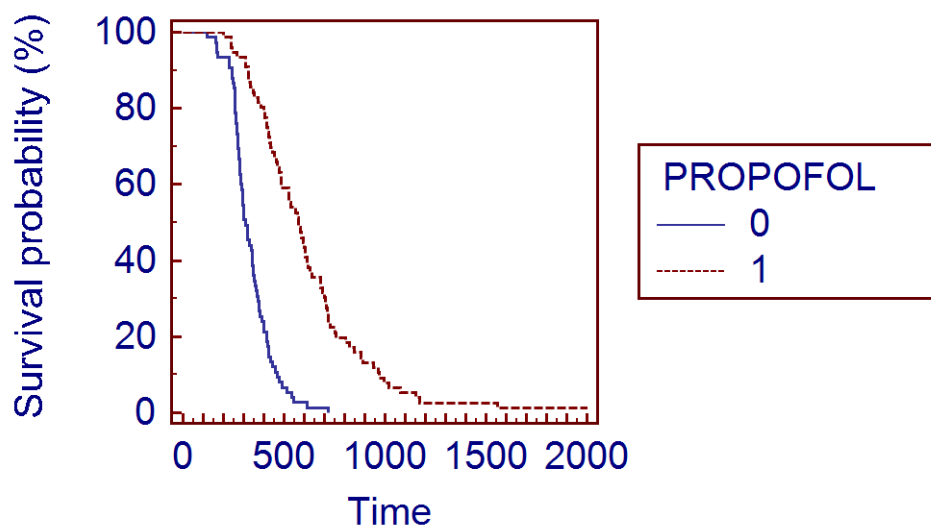


Gráfico 5.7.3.1 : Kaplan Meier para determinar la extubación-retirada de la mascarilla laríngea, desde el final de la administración de anestesia entre los dos grupos de interés, el de propofol (grupo 1) y el de desflurane (grupo 0).

5 RESULTADOS

Tiempo hasta evento	STOP_TCI_EXTOT	
Factor	PROPOFOL- DESFLURANE	
	Comparison (Logrank test)	
Observado	75.0	76.0
Esperado	34.3	116.7
Chi ²	74.9349	
Significación	P < 0.0001	
Hazard ratio		
Hazard ratio (riesgo relativo)	0.2976	
95% CI	0.2033 to 0.4355	

Tabla 5.7.3.1 : Prueba de Chi² y riesgo relativo entre los grupos de propofol y desflurane para la extubación, desde el fin de la administración de anestésicos.

5.7.4 : Kaplan Meier para el inicio de una conversación normal desde el final de la administración de anestésicos, entre los grupos de propofol y desflurane.

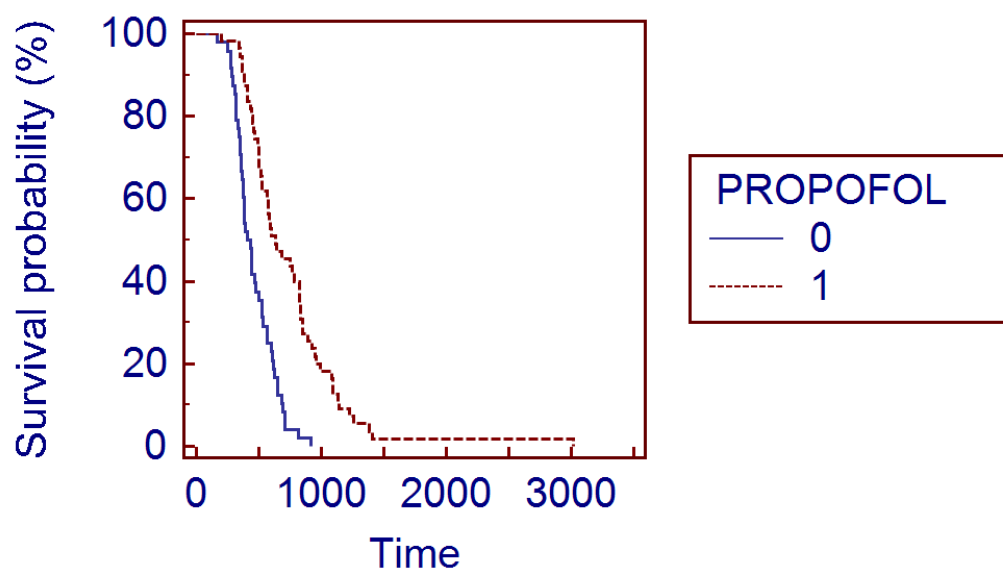


Gráfico 5.7.4.1 : Kaplan Meier para determinar el inicio de una conversación normal, desde el final de la administración de anestesia entre los dos grupos de interés, el de propofol (grupo 1) y el de desflurane (grupo 0).

5 RESULTADOS

Tiempo hasta evento	STOP_TCI CONV_NORMAL	
Factor	PROPOFOL- DESFLURANE	
	Comparison of survival curves (Logrank test)	
Observado	48.0	55.0
Esperado	26.1	76.9
Chi ²	28.0010	
Significación	P < 0.0001	
Hazard ratio		
Hazard ratio (riesgo relative)	0.3888	
95% CI	0.2494 to 0.6061	

Tabla 5.7.4.1 : Prueba de Chi² y riesgo relativo entre los grupos de propofol y desflurane, para la aparición de conversación normal desde el fin de la administración de anestésicos.

6 DISCUSIÓN

6.1 : EVALUAR LA CAPACIDAD DEL SPI, PARA VALORAR LA PRESENCIA DE NOCICEPCIÓN Y COMPARARLA CON EL RESTO DE PARÁMETROS

Los resultados obtenidos en este estudio apoyan la hipótesis de que el parámetro SPI es capaz de indicar la presencia de un estímulo nociceptivo mejor que los parámetros hemodinámicos, electromiográficos y electroencefalográficos.

Esta afirmación es correcta en todos los períodos estudiados, excepto para la manipulación de la vía aérea con mascarilla laríngea o para la aparición de las respuestas somáticas durante la manipulación de la vía aérea con mascarilla laríngea, donde los parámetros electromiográficos y la frecuencia cardíaca, respectivamente, parecen ser mejores.

El estudio de los monitores de analgesia posee los mismos inconvenientes que el de los monitores de la hipnosis: ninguna de estas dos variables puede ser medida de forma directa. Por lo tanto, es necesario utilizar criterios de valoración no del todo fiables, como puede ser la respuesta a órdenes verbales, la falta de movimiento, o la ausencia de respuestas somáticas durante la presencia de estímulos reconocidos como nociceptivos.

La capacidad de determinar la analgesia (balance entre nocicepción-antinocepción) se basa en el estudio de aquellos períodos en los que se produce lo que es conocido como un estímulo nociceptivo. Por ejemplo, se sabe que la intubación es el estímulo más nociceptivo de todos, siendo necesario un 50% más de concentración de anestésico para prevenir el movimiento tras la intubación que tras la incisión quirúrgica¹²⁷.

Antes de seguir con la discusión de los resultados obtenidos durante el estudio, es necesario dejar algunos conceptos claros:

- a) El dolor es un descriptor de una experiencia emocional y consciente desagradable que puede ser generada por un amplio abanico de acciones.
- b) No se puede hablar de dolor durante la anestesia general, puesto que el paciente se encuentra inconsciente.
- c) Durante la anestesia general, la experiencia consciente del dolor desaparece. Por lo tanto, no debería ser apropiado que se denomine dolor a la reacción fisiológica que se produce durante la cirugía, por la agresión a los tejidos¹²⁸. El estímulo quirúrgico y sus consecuencias inmediatas en las funciones del organismo más primitivas, sin el procesamiento de alto orden que se denomina consciencia, se define como la nocicepción. Este término engloba toda la actividad causada por el daño tisular.
- d) La agresión de los tejidos produce aferencias sensoriales periféricas, que se transmiten hacia el troncoencéfalo, donde la nocicepción se manifiesta como respuestas cardiovasculares, metabólicas y hormonales¹²⁹⁻¹³⁰.
- e) La nocicepción será, por lo tanto, las reacciones fisiológicas del sistema nervioso central secundarias al daño tisular originado por la cirugía. El balance nocicepción-antinocepción (que define la analgesia) denota la situación durante la cual se producen efectos contrapuestos; por un lado, la estimulación nociceptiva, y por el otro, la administración de medicación analgésica.

- f) Durante la cirugía, la intensidad de la respuesta autonómica y motora ante el estímulo nociceptivo es dependiente del balance nocicepción-antinocicepción. La nocicepción puede ser atenuada si la medicación antinociceptiva (analgésica) es suficiente.
- g) Se ha comprobado además, que altas concentraciones de hipnóticos disminuyen los efectos de la estimulación nociceptiva y un componente antinociceptivo importante disminuye las necesidades de hipnóticos¹³¹.
- h) La estimación de este balance se ha basado habitualmente en reacciones autonómicas inespecíficas, como son la hipertensión, el sudor, la taquicardia o el lagrimeo. Clásicamente, este tipo de respuestas son las que han guiado la administración de analgesia.
- i) Otro método menos utilizado en la práctica clínica habitual, es la determinación directa o mediante modelos farmacocinéticos de la concentración plasmática de los opioides.
- j) Finalmente, hay un objetivo ambiguo, como es el movimiento, que se ha considerado indicador de inadecuada analgesia en muchos estudios.

Desafortunadamente, todas estas medidas están sujetas a una amplia variabilidad interindividual y son muy inespecíficas, ya que están influenciadas por muchos factores confusores como las drogas vasoactivas, la hipovolemia, la presencia de marcapasos, enfermedades neurológicas o cardíacas, que pueden hacer que estos indicadores carezcan de sensibilidad para la nocicepción y les restan todo valor predictivo.

Esto hace que sea necesario un abordaje multiparamétrico que mejore la estimación del balance nocicepción-antinocicepción durante la anestesia general.

¿Por qué es tan importante medir, con el objetivo de minimizar la respuesta al estrés provocada por la cirugía?

La respuesta ha sido aclarada: la nocicepción produce respuestas somáticas, movimiento, reacciones autonómicas (cardiovasculares, incremento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial) e incluso el despertar del paciente (el descenso en el componente hipnótico de la anestesia)¹³². Todas estos efectos son provocados por el desequilibrio entre la analgesia y la nocicepción. Estas reacciones/respuestas, no son gratuitas, puesto que están relacionadas con la potencial morbimortalidad de los pacientes.

La infradosificación de opioides, puede asociarse con la activación de las vías del dolor y con un alto riesgo de respuestas hemodinámicas, como la taquicardia¹²⁹ y la hipertensión arterial. Este estrés secundario a la cirugía empeora los resultados a corto y largo plazo, la estancia hospitalaria y los gastos hospitalarios. Se ha correlacionado las concentraciones intraoperatorias de catecolaminas con resultados negativos, como son los que van aparejados a la hipertensión postoperatoria, la oclusión de las anastomosis vasculares y las complicaciones cardíacas¹²⁹⁻¹³³.

En el extremo opuesto, la sobredosificación de la analgesia también puede producir efectos deletéreos: un tiempo prolongado de anestesia y un aumento de las complicaciones postoperatorias como son las náuseas, vómitos, la trombosis y la neumonía¹³⁴.

El gran interés suscitado tanto por los monitores de hipnosis como de nocicepción durante la anestesia general estriba en este punto. Si somos capaces de administrar al paciente únicamente lo que necesita para mantener la inmovilidad, la hipnosis y minimizando al máximo la respuesta ante el estrés, evitaremos muchas de las complicaciones que se dan tras la cirugía, hipotéticamente disminuyendo incluso la mortalidad de los pacientes.

Por lo tanto, la correcta dosificación de los agentes analgésicos es de gran importancia para minimizar las complicaciones a corto y largo plazo y evitar la activación de las complejas redes neuronales y neuroendocrinas que se activan en respuesta a la agresión quirúrgica.

Con este objetivo se desarrollaron parámetros como el Surgical Stress Index (SSI), que posteriormente fue renombrado como el Surgical Pleth Index (SPI). Al ser un parámetro multivariable, la capacidad de predicción debe ser mayor que la de cada variable que la forma por separado. Así mismo, aumenta la sensibilidad y la especificidad frente a la nocicepción.

Es innegable que la respuesta estresante ante la cirugía tiene entre sus características una activación del sistema simpático¹³⁵.

Ya que la frecuencia cardíaca y el tono del músculo liso vascular están controlados por el sistema simpático y parasimpático, parece lógico que una activación del mismo por el daño tisular, incremente la frecuencia cardíaca y disminuya la amplitud de la onda pletismográfica, al producir vasoconstricción periférica. Estas variaciones serían sensadas por el SPI.

En 2007, Huiku definió el parámetro SPI, que reaccionaba a los constantes cambios en la estimulación quirúrgica y en la analgesia. Como ya se ha comentado, el SPI era inversamente proporcional a la concentración de remifentanilo y directamente proporcional al estrés quirúrgico.

Aunque inicialmente se desarrolló este parámetro en los pacientes anestesiados con propofol-remifentanilo, también parece ser de utilidad para indicar nocicepción, en los regímenes de anestesia general con sevoflurano-remifentanilo y sevoflurano-alfentanilo¹³⁶⁻¹³⁷, como se ha comprobado en estudios posteriores.

En este trabajo, hemos estudiado la fiabilidad del SPI en diferentes situaciones de la práctica clínica diaria. Tanto en la laparoscopia como en la cirugía abierta, ha demostrado ser la mejor variable para indicar la presencia de nocicepción.

En el caso de realizarse una intubación orotraqueal, también es el mejor parámetro y si se inserta una mascarilla laríngea, también es de utilidad, aunque parece que en esta situación, su fiabilidad es menor.

De importancia por la relevancia de los mismos, es el estudio de Bergmann¹³⁸ del año 2013. En él se concluyó que el ajuste del uso de remifentanilo según el monitor SPI producía menor consumo tanto de remifentanilo (un 25% menos) como de propofol (20% menos) respecto del control, además de reducir los tiempos de recuperación tras la cirugía.

El objetivo fue mantener los valores de SPI entre 20 y 50, al igual que en estudios previos de Chen y Struys.

El estudio de Chen¹³⁹ del año 2010 también es de gran importancia, al igual que el estudio de Huiku. Realizado en pacientes programados para cirugía otorrinolaringológica, se objetivó que la anestesia con propofol-remifentanilo guiada mediante el monitor SPI, disminuía la dosis total de remifentanilo utilizada. Además, se producían menos respuestas somáticas si se guiaba la analgesia mediante el SPI y la estabilidad cardiovascular era mayor que en el grupo guiado por variables clínicas. Adicionalmente, este índice tenía mayor capacidad predictiva de la estimulación máxima durante la cirugía.

Table 5. Number of Unwanted Events during the Intraoperative Period

	SSI Group (n = 40)	Standard Practice (n = 40)
Hypertension	11 (0.28)*	84 (2.1)
Hypotension	5 (0.13)*	67 (1.68)
Tachycardia	0 (0)	2 (0.05)
Bradycardia	23 (0.57)*	111 (2.78)
Movements	3 (0.08)*	14 (0.35)
Total unwanted events	42 (1.05)*	278 (6.95)

Tabla 6.1.1 : Comparación de las respuestas somáticas entre el grupo control y el guiado con SSI o SPI¹³⁹.

El motivo por el que se utiliza menos dosis de hipnótico y de analgésico con el uso del SPI, se explica porque la administración según los parámetros clínicos lleva a la alternancia de períodos en los que se infradosifica o sobredosifica los opioides administrados al paciente. Esto es debido a que la estimulación nociceptiva cambia constantemente durante todo el procedimiento quirúrgico. El poder tener un parámetro como el SPI, que permite anticipar el incremento del estrés secundario a la cirugía, ayuda a ajustar la analgesia a lo necesario en cada momento, lo que es posible si se utilizan opioides en infusión continua y de acción ultracorta, como es el remifentanilo. Así se mantiene de forma más eficaz la estabilidad hemodinámica, evitando episodios de hipotensión por la sobredosificación e hipertensión por la analgesia inadecuada.

Adicionalmente, si se disminuye la respuesta a la agresión quirúrgica, simultáneamente se disminuyen las aferencias sensoriales que provocan el despertar del paciente al disminuir la nocicepción. Por lo tanto, es necesario menos dosis de hipnótico (propofol), ya que no se producen tantos fenómenos de arousal-despertar, al controlar de forma más eficaz la analgesia.

Del mismo modo, Gruenewald y cols¹³⁷, en el año 2014, utilizan el monitor SPI para guiar la administración de sufentanilo durante la anestesia con sevoflurane. Sin embargo, tanto las respuestas somáticas como la estabilidad hemodinámica, el consumo de sufentanilo, los tiempos de despertar y el tiempo en la unidad de recuperación, fueron iguales entre el grupo guiado por SPI y el grupo guiado por las variables hemodinámicas clásicas. La conclusión de este trabajo realizado en 94 pacientes fue que el régimen anestésico es importante de cara a ponderar el impacto beneficioso del uso del SPI.

Estos autores explicaron el hecho de que se utilizasen las mismas dosis de sufentanilo en el grupo control y en el guiado por SPI basándose en las características farmacocinéticas del opioide sufentanilo, que se administró en bolos en vez de en perfusión continua como el remifentanilo.

En el 2012, Chen¹⁴⁰ intentó relacionar el uso del monitor SPI con las hormonas del estrés que se incrementan durante la presencia de nocicepción durante la cirugía. Este estudio intentaba enlazar el índice SPI con unas de las pocas variables directas medidoras de la nocicepción, como son el incremento del cortisol, la adrenalina, la noradrenalina y la corticotropina provocado por el daño tisular quirúrgico. Los resultados indicaron que el SPI tenía una correlación moderada con las hormonas del estrés durante la cirugía y ninguna relación si el paciente se encontraba despierto. La falta de correlación durante la consciencia era explicado por la presencia de factores confusores, como la ansiedad.

Para entender las limitaciones que se le han achacado al SPI, es necesario recordar cómo se calcula: el SPI se determina a partir de la amplitud pletismográfica (2/3) y del intervalo entre latidos cardíacos (1/3). La fórmula es la siguiente:

$$\text{SPI} = 100 - (0.7 * \text{PPGA} + 0.3 * \text{HBI})$$

donde HBI significa el intervalo entre latidos y PPGA indica la amplitud de la onda pletismográfica. Todos aquellos factores que pueden afectar a la actividad del sistema nervioso autónomo sin relación con la nocicepción, influyen en los valores de SPI.

Respecto del intervalo entre latidos, es lógico que la presencia de un ritmo de marcapasos, extrasístoles o arritmias, distorsionen la fiabilidad de este parámetro.

Hans¹⁴⁴, estudió el efecto de la carga volémica en los valores de SPI. El estado del volumen intravascular influencia directamente la amplitud de la onda pletismográfica.

La hipovolemia cursa con valores de SPI altos, porque el PPGA es bajo. Si se infunde una carga volémica para corregir la hipovolemia, se disminuyen los valores de SPI, al aumentar la amplitud de la onda de pulso por el incremento del volumen sistólico y por disminución de la vasoconstricción periférica por mecanismos compensadores.

En cambio, en el paciente normovolémico no se producen estas modificaciones en la amplitud del pulso.

Como Paloheimo recordaba¹³⁵, la onda pletismográfica depende de infinidad de factores, como son: la contractilidad cardíaca, el volumen sistólico, la presión venosa, el tono vasomotor autónomo, la ventilación espontánea o controlada y la temperatura de los dedos influenciada por la vasoconstricción- vasodilatación.

Es por ello que Wang¹⁴¹, concluía en su estudio sobre el SPI que sería mejor utilizar la forma de la onda que únicamente la amplitud de la misma, puesto que la forma de la onda es menos sensible a posibles artefactos que la amplitud.

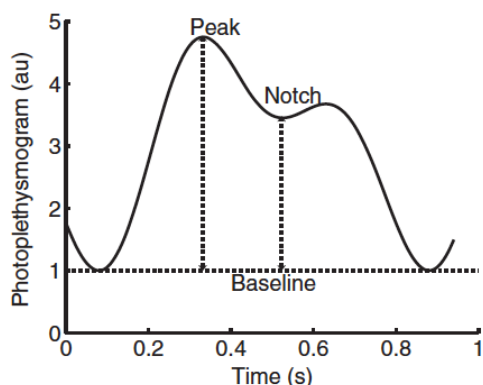


Gráfico 6.1.1 : Forma de la onda pletismográfica. Peak: pico, también denominado amplitud. Notch: muesca¹⁴¹

6.1.1 : Comparar el parámetro SPI respecto a los parámetros hemodinámicas, para predecir la presencia de respuesta ante el estrés.

Clásicamente se utilizan la taquicardia y la hipertensión arterial como indicadores indirectos de la activación del sistema nervioso simpático, en respuesta al daño tisular causado por la cirugía. Se usa en la práctica clínica habitual para guiar la administración de fármacos analgésicos (opioides). Es más, en múltiples estudios se ha indicado la presencia de nocicepción por la aparición de estos signos (taquicardia e hipertensión).

Es por ello que parte de la investigación de la analgesia durante la anestesia general, se ha centrado en el desarrollo de parámetros derivados de la señal electrocardiográfica, como es el HRV (heart rate variability, variabilidad de la frecuencia cardíaca), que como se ha indicado, determina el balance entre el sistema nervioso simpático y parasimpático.

No hay que olvidar que el índice SPI se calcula a partir del intervalo entre los latidos cardíacos.

En nuestro estudio la frecuencia cardíaca era el segundo parámetro con más capacidad de predicción de la presencia de estímulos nociceptores tras el SPI. La excepción era la capacidad de predicción de la administración de efedrina y la predicción de la aparición de respuestas somáticas tras la colocación de una mascarilla laríngea. En estos dos casos, la frecuencia cardíaca era el mejor predictor.

La presión arterial no era un buen parámetro en ninguno de los períodos estudiados. Una explicación de esta falta de sensibilidad y especificidad ante estímulos nociceptores, puede deberse a que no utilizamos medidores invasivos (catéteres intraarteriales) de la tensión arterial, puesto que sería iatrogénico para las pacientes e innecesario.

La medición cada 3 o 5 minutos de la presión arterial hace que la validez de este parámetro no sea tan buena como la del SPI o la FC, variables que se calculan o determinan cada pocos segundos.

Si revisamos los estudios previos, encontramos que se afirma que el SPI es mejor o igual que las variables hemodinámicas para determinar la presencia de estrés quirúrgico durante la anestesia general.

Wennevirta¹⁴² realizó un estudio sobre la analgesia en 26 pacientes, a los que se les realizó anestesia general y un bloqueo interescalénico antes de la cirugía del hombro. El bloqueo regional interescalénico bloquea las aferencias sensoriales desde la zona quirúrgica, evitando la respuesta al estrés, al igual que ocurre con la anestesia epidural o intrarraquídea. El estudio concluía que el SPI era mejor que la frecuencia cardíaca y la presión arterial para detectar los estímulos nociceptivos, a pesar de que dichos estímulos ya se encontraban casi suprimidos por el bloqueo interescalénico.

Ahonen¹⁴³ realizó un estudio en 30 pacientes de cirugía ginecológica, para determinar el efecto de una perfusión del betabloqueante esmolol en el índice SPI. Al ser un betabloqueante β_1 específico, su acción es disminuir la frecuencia cardíaca, sin actuar en el balance nocicepción-analgésia. El remifentanilo, un opioide de acción ultracorta, se encarga de minimizar la respuesta nociceptora producida por la agresión quirúrgica. Al producir analgesia y disminuir la activación del sistema nervioso simpático, disminuye la frecuencia cardíaca.

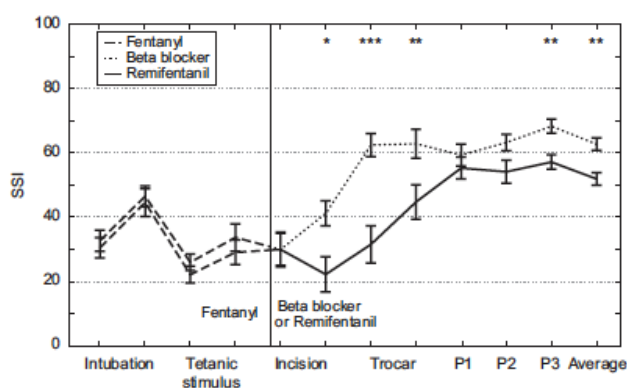


Gráfico 6.1.1.1: Evolución de los niveles de SSI-SPI y su evolución tras el inicio de una perfusión de betabloqueantes o de remifentanilo¹⁴³.

Este estudio indicó que los niveles de SSI o SPI, eran mucho más altos en el grupo de esmolol (betabloqueante) que en el de remifentanilo. Ya que el esmolol no inhibe la nocicepción y el remifentanilo sí, se puede suponer que el SPI sirve para indicar el grado de analgesia que presenta el paciente de una forma mucho más fiable que la frecuencia cardíaca.

Por lo tanto, la frecuencia cardíaca es un parámetro influenciado por factores diferentes del estrés secundario al daño tisular quirúrgico. Struys⁸⁰ indica que la frecuencia cardíaca se correlaciona con el componente hipnótico, puesto que la concentración de propofol está relacionada con la frecuencia cardíaca. Como el SPI se influye por la concentración de remifentanilo o el grado de estimulación quirúrgica, parece lógico pensar que es más específico de la nocicepción que las variables hemodinámicas.

6 DISCUSIÓN

Sin embargo, Bonhomme¹⁴⁵ afirma que el SPI es igual de bueno que la frecuencia cardíaca y la presión arterial, para predecir la concentración de remifentanilo que el paciente tiene. En el estudio que realizó, tanto el SPI como la frecuencia cardíaca y la presión arterial tenían capacidades de predicción de estímulos nociceptivos parecidas, como se observa en la figura siguiente:

	Pk (sE)	95 % CI
SPI		
DD	0.55 (0.07)	0.41–0.68
Maximum	0.63* (0.06)	0.50–0.75
HR		
DD	0.63* (0.06)	0.51–0.75
Maximum	0.67* (0.05)	0.57–0.77
MAP		
DD	0.53 (0.07)	0.39–0.68
Maximum	0.70* (0.05)	0.59–0.80

Tabla 6.1.1.1 : Valores de predictibilidad de la concentración de remifentanilo del SPI, el HR (frecuencia cardíaca) y la MAP (presión arterial media)¹⁴⁵.

Teniendo en cuenta estos resultados, este autor concluye que es importante combinar la información para obtener una mejor capacidad de predicción.

Centrándose en la frecuencia cardíaca, Rantanen¹²⁸ desarrolló un algoritmo, para determinar la nocicepción durante la anestesia general basado en signos clínicos, intensidad del estímulo, concentración del opioide utilizado y una constante.

Utilizando este algoritmo, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la fotopleletismografía y la entropía eran los mejores predictores de nocicepción.

Variable	Range	Values	Definition	Example
Clinical signs	0–4	0	No clinical signs of nociception	
		2	Possible signs of nociception	Coughing, chewing or biting, other mouth movements, muscle tension
		4	Signs of nociception	Movements of extremities, grimacing, tearing
Stímulus	0–4	0	No noxious stimulus	
		0.5	Minor noxious stimulus	Very small incision
		1	Moderate noxious stimulus	Laparoscopy, vaginal surgery, breast surgery (small incision)
		2	Large noxious stimulus	Breast surgery (large incision)
		3	Severe noxious stimulus	Laparotomy
Analgesic drug	–4 to 0	4	Extreme noxious stimulus	Incision in inflamed or other sensitive area
		0	No analgesic drug	
		–1	Low dose of analgesic drug	Remifentanil Ce 0.5–1.5 ng ml ⁻¹
		–2	Moderate dose of analgesic drug	Remifentanil Ce 1.5–3.5 ng ml ⁻¹
		–3	High dose of analgesic drug	Remifentanil Ce 3.5–6 ng ml ⁻¹
Constant		–4	Maximum dose of analgesic drug	Remifentanil Ce >6 ng ml ⁻¹
		4	Scaling constant	

Tabla 6.1.1.2 : Algoritmo para la estimación de la nocicepción, desarrollado por Rantanen¹²⁸.

6 DISCUSIÓN

Por su parte, Seitsonen¹⁰⁶ se centró en el estudio de determinados parámetros para la evaluación de la nocicepción, durante la realización de histerectomías abdominales durante un régimen de sevoflurane-fentanilo. Determinó que la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV: heart rate variability) determinaba la presencia de nocicepción ante estímulos conocidos como lesivos, ya que sus valores aumentaban con la aplicación de un estímulo nociceptivo. Esto se basaba en que la estimulación quirúrgica se asociaba con el incremento de la modulación en la banda de baja frecuencia de la frecuencia cardíaca, lo que indicaba una activación del sistema simpático.

Sin embargo, la información contenida en el HRV era redundante respecto a la que engloba el cambio de la frecuencia cardíaca, excepto para la predicción del movimiento: en este caso era mejor predictor la frecuencia cardíaca simple que las variables derivadas de la HRV.

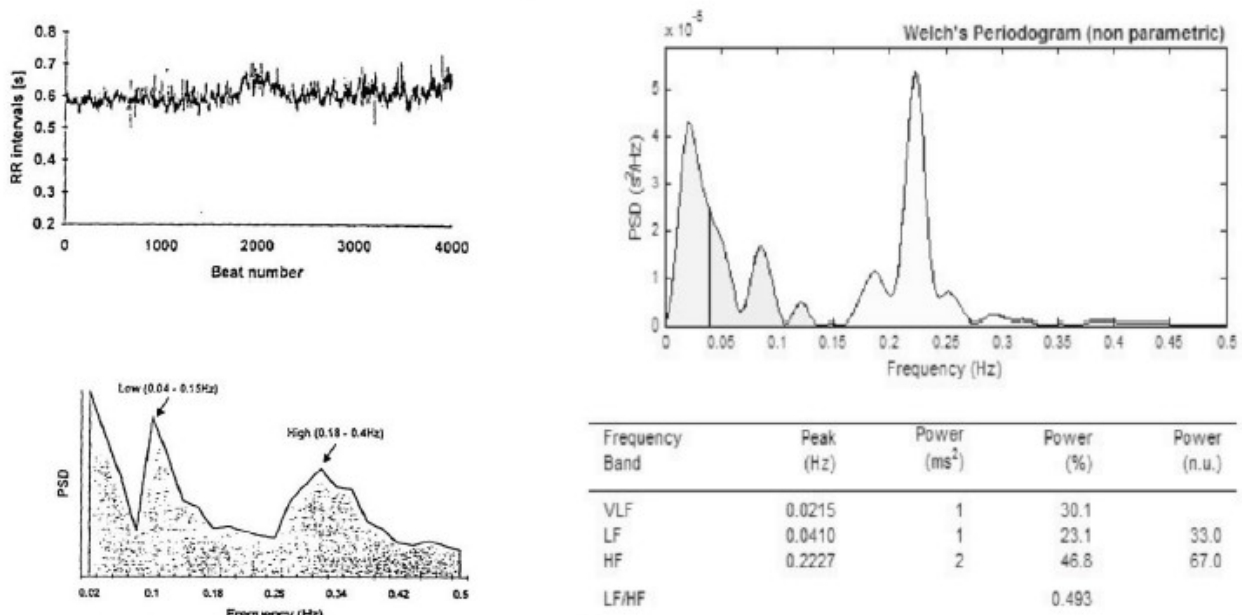


Gráfico 6.1.1.2: Variabilidad de la frecuencia cardíaca : HRV. Esta variable es la medida de la variación de tiempo entre los latidos cardíacos. En la figura de la izquierda, se observa un gráfico del número de latidos en las abscisas y el intervalo de R-R en el eje de ordenadas (medido en segundos). Abajo en la izquierda, se ve el gráfico en el eje de abscisas la frecuencia medida en Hz y en el eje de ordenadas, la potencia del espectro. Se marcan los picos de baja frecuencia (0.04-0,15 Hz) y de alta frecuencia (0.18-0.4 Hz).

A la derecha, se muestra otro histograma de la potencia del espectro (s^2/Hz), con las frecuencias en el eje de abscisas. Abajo, se indican las potencias de VLF (very low frequency), LF (low frequency), HF (high frequency) y el cociente LF/HF, todos parámetros derivados de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

La HRV se influye por el tipo de anestésico (halogenado o endovenoso). Ledowski¹⁴⁶ comparó este parámetro en dos grupos, uno anestesiado con sevoflurano-remifentanilo y el otro con propofol-remifentanilo. Los resultados indicaron que la anestesia con gases halogenados producen una mayor actividad simpática que la anestesia con hipnóticos endovenosos, efecto que se traduce en una mayor actividad en las frecuencias bajas de la HRV. Este hallazgo es de gran importancia, ya que indica una de las principales limitaciones de la HRV, como monitor de nocicepción durante la anestesia general: es influenciado por el régimen anestésico utilizado.

6.1.2 : Comparar el parámetro SPI, respecto a los parámetros electroencefalográficos, para predecir la presencia de respuesta ante el estrés

Las respuestas de despertar durante la anestesia se producen por una activación de los sistemas de despertar del troncoencéfalo y mediante señales sensoriales ascendentes, que activan la zona cortical.

Estas reacciones de arousal o despertar pueden ser cohibidas por la administración de drogas analgésicas como los opioides, que pueden atenuar los impulsos sensoriales ascendentes e inhibir la activación de los sistemas de despertar subcorticales¹⁴⁷.

Altas concentraciones de hipnóticos pueden también inhibir la presencia de reacciones de despertar, aun en ausencia de analgésicos, gracias a la supresión de la actividad cortical y de la capacidad de respuesta¹⁴⁸.

No obstante, en ausencia de hipnóticos, incluso dosis altas de analgésicos no pueden atenuar completamente las respuestas de despertar. Este fenómeno ilustra, la compleja interacción que existe entre los hipnóticos y los analgésicos¹⁴⁹.

Desde hace años se utilizan de forma sistemática los monitores basados en la onda electroencefalográfica (EEG), como el BIS y la entropía. Se ha demostrado que el uso de estos monitores reduce las dosis administradas de fármacos anestésicos, lo que se traduce en una mayor estabilidad hemodinámica, una reducción de la incidencia de los despertares intraoperatorios y tiempos de recuperación más cortos¹⁵⁰⁻¹⁵³. Estos beneficios secundarios a una administración más ajustada de los hipnóticos, aseguran al paciente únicamente la dosis que requiere para provocar la inconsciencia, la amnesia y la inmovilidad. Así, se evitan infra y sobredosis habituales con el uso de las variables hemodinámicas como monitorización de la hipnosis.

No obstante, parece que estos parámetros derivados del EEG no son buenos para monitorizar la analgesia. La explicación fisiológica sería la siguiente:

Los monitores derivados del EEG calculan variables a partir del EEG frontal. Sin embargo, la analgesia y las respuestas de nocicepción están controladas por núcleos nerviosos que se

localizan en la zona subcortical¹⁵⁴. Por lo tanto, parece lógico que los monitores del EEG frontal no puedan indicar el grado de nocicepción, porque recogen información de una zona diferente del sistema nervioso central.

Se podrían evitar los despertares EEG a pesar de una estimulación quirúrgica intensa, si hemos suprimido la activación cortical. Sin embargo, la inhibición de la función cortical requiere de altas dosis de anestésicos, lo que elimina todas las ventajas de administración ajustada de hipnóticos, que se obtienen por el uso de la monitorización derivada del EEG.

Takamatsu y cols.¹⁵⁵, en un estudio realizado en 40 mujeres sometidas a cirugía ginecológica bajo anestesia general con sevoflurane, concluyó que los estímulos nociceptivos producen un incremento en los valores de BIS y de entropía, pero que dichos incrementos no siempre indicaban una analgesia inadecuada y por lo tanto, estos resultados debían ser interpretados con precaución.

	ET _{sev} (%)			
	1.3	1.7	2.1	2.5
BIS	0.732 (0.036)	0.591 (0.047)	0.665 (0.035)	0.585 (0.049)
RE	0.689 (0.041)	0.679 (0.047)	0.577 (0.040)	0.569 (0.048)
SE	0.655 (0.045)	0.643 (0.051)	0.557 (0.043)	0.583 (0.049)
RE-SE	0.686 (0.046)	0.659 (0.058)	0.641 (0.048)	0.528 (0.057)
MAP	0.570 (0.047)	0.600 (0.047)	0.654 (0.044)	0.585 (0.049)
HR	0.638 (0.043)	0.634 (0.042)	0.655 (0.037)	0.614 (0.044)

Extraído de Takamatsu¹⁵⁵

Tabla 6.1.2.1 : Capacidad de predicción de la estimulación eléctrica durante la cirugía de las variables derivadas de EEG (BIS; SE; RE, diferencia RE-SE) y hemodinámicas (MAP y HR), para diferentes concentraciones de sevoflurane. La predictibilidad de los parámetros EEG no era muy buena, empeorando hasta ser igual que el azar si la concentración del hipnótico se incrementaba, lo que puede indicar que estos parámetros dependen sobre todo, del grado de hipnosis, más que del grado de analgesia¹⁵⁵.

El incremento de los valores de BIS con el estímulo nociceptivo, al igual que sucede en nuestro estudio, fue explicado por el descenso en el nivel de hipnosis secundario a la estimulación. El ascenso de los niveles de BIS puede ser debido a que la administración del hipnótico sea insuficiente por una anestesia en un plano hipnótico ligero, ya que el resto de parámetros indicadores de nocicepción se encontraban casi inalterados cuando el BIS sí que se incrementaba.

En el 2005, Seitsonen¹⁰⁶ estudió varios parámetros para determinar cuáles eran los mejores predictores de la respuesta a la incisión de la piel durante la anestesia con sevoflurane. Se utilizó la aparición de movimiento, para indicar analgesia inadecuada y evaluar los parámetros, lo que puede ser muy discutible, puesto que el movimiento depende no sólo de la nocicepción, sino también del nivel de hipnosis.

Los resultados indicaron que el SEF 95 o límite espectral no era un buen predictor de la aparición de movimiento, tras la estimulación nociceptiva.

En nuestro estudio, el SEF no era mucho mejor que el azar en la mayoría de los períodos a estudio. En cambio, el BIS era un buen parámetro para la detección de la manipulación de la

vía aérea, en el grupo de mascarilla laríngea y también para la detección de respuestas somáticas, como ya indicaban otros autores anteriormente. Posiblemente, la fiabilidad del BIS puede que estuviera comprometida por la no presencia de relajación muscular, que como se explicará más adelante, eleva de forma espúrea los niveles de BIS.

Volviendo al parámetro que estamos estudiando, Gruenewald¹³⁶ afirmaba que el SPI y el BIS se incrementaban de forma significativa tras la estimulación, aunque el SPI era mejor detector del estímulo nociceptivo que cualquier parámetro derivado del EEG. No obstante, este autor afirma que es necesario separar la administración y monitorización de la hipnosis de la de la nocicepción, con el objetivo de conseguir una anestesia más ajustada en la dosificación y más acorde con las necesidades del paciente (hipnosis por un lado y analgesia por otro) en cada momento.

6.1.3 : Comparar el parámetro SPI, respecto a los parámetros electromiográficos (EMG), para predecir la presencia de respuesta ante el estrés

El electromiograma submandibular es el mejor predictor de la manipulación de la vía aérea con mascarilla laríngea, y el 3º cuando se utiliza el tubo orotraqueal, previa relajación muscular del paciente. No obstante, el SPI sigue siendo el mejor parámetro en general, sólo superado por el EMG submandibular, en la detección de la colocación de la mascarilla laríngea sin relajación muscular.

La razón por la que se monitorizó la señal del EMG submandibular fue la presencia de artículos previos en los que se concluía que la evaluación de este parámetro podría ser de interés en la determinación del dolor intra y postoperatorio¹²⁶.

Estas publicaciones se basan, en que los músculos faciales son menos sensibles que los músculos de la mano (donde habitualmente se monitoriza la relajación muscular) a la acción de los relajantes musculares⁶⁷. Por lo tanto, aunque los relajantes musculares pueden suprimir la actividad espontánea del EMG, no son capaces de abolir completamente la reacción de los músculos faciales ante estímulos nociceptivos, al igual que ocurre con los músculos abdominales.

Tammisto et al⁷¹ en 1991, monitorizó la actividad del EMG frontal y de los músculos del cuello para evaluar la capacidad de detección de los despertares durante la anestesia general. Según estos autores, la irritación causada por el tubo endotraqueal podría aumentar la sensibilidad de los músculos del cuello para detectar el despertar.

Aunque nuestro estudio se centraba en los estímulos nociceptivos, se observó que la amplitud del EMG submandibular tuvo la mayor capacidad de detección de nocicepción cuando se insertaba una mascarilla laríngea, lo que no sucedía en el caso de colocar un tubo orotraqueal. Estos hallazgos son lógicos, puesto que al colocar la mascarilla laríngea no se utilizaron relajantes musculares, mientras que la intubación siempre se produjo bajo relajación muscular. Dado que en el caso de la mascarilla laríngea se introduce un dispositivo en la hipofaringe, no es de extrañar que se produzca una activación local de los músculos del cuello

(que no están paralizados), que es lo que se captó mediante la amplitud de la señal EMG. Afirmar que esta activación muscular es debida a la nocicepción más que a la propia acción física de estimular los músculos sería demasiado atrevido, sobre todo si tenemos en cuenta que otros parámetros que parecen evaluar la nocicepción, como la frecuencia cardíaca o el SPI, se incrementaron más con la intubación orotraqueal que con la colocación de la mascarilla laríngea.

El EMG ha sido estudiado como posible monitor de la analgesia intraoperatoria. Sin embargo, en la mayoría de los monitores de hipnosis utilizados en la actualidad aparece una cuantificación del grado de EMG facial presente, puesto que el EMG ha sido confirmado como un factor confusor que eleva falsamente los índices de hipnosis. Es por ello, que todos los monitores de hipnosis poseen unos filtros en la señal para eliminar el EMG por encima de ciertas frecuencias.

El EMG facial parece ser suprimido más eficazmente por la anestesia, que por la parálisis producida por los relajantes. Por ejemplo, el monitor de hipnosis entropía utiliza dos parámetros, el SE (de 0.8 a 32 Hz) que indica la actividad electroencefalográfica y el RE (de 0.8 a 47Hz).

La diferencia entre el RE y el SE refleja la actividad del EMG (de 32 a 47 HZ), ha sido utilizado y estudiado como signo de despertar inminente y de la presencia de estrés ante el daño tisular. Esta suposición se basa en que el EMG se genera en centros subcorticales, lo mismo que las respuestas nociceptivas ante el estrés, por lo que teóricamente podría ser un buen parámetro indicador del balance nocicepción---antinocicepción.

En el 2006, Hans¹⁰⁸ realizó un estudio en 25 pacientes, en los que se administraron distintas dosis de relajante muscular. Se objetivó que los relajantes a dosis de bloqueo muscular profundo, alteraban el monitor RE y el gradiente RE-SE de la entropía durante la laringoscopia (disminuían los valores). Se concluyó que la relajación muscular era un factor confusor de estos potenciales parámetros indicadores de nocicepción.

La explicación a estos hallazgos la encontraron los autores en la teoría de la aferenciación central¹⁵⁶⁻¹⁵⁷. Dicha hipótesis afirma que los relajantes musculares afectan a la activación cortical, al disminuir las aferencias propioceptivas de los músculos, impidiendo que estas aferencias nociceptivas produzcan un arousal o despertar cortical.

Como ya se ha indicado, si se inhiben las aferencias que indican el daño tisular, se disminuye la respuesta ante estrés y la capacidad de que el incremento de información en el sistema nervioso central produzca una mayor actividad no contrarrestada por los hipnóticos, que haga que el paciente recupere la consciencia para luchar contra el daño que está sufriendo.

En resumen, los relajantes musculares tendrían un efecto sedante al disminuir las aferencias musculares que llegan al sistema nervioso central. Como ya hemos dicho anteriormente, una alta dosis de hipnóticos puede suprimir las respuestas nociceptivas. Esto es lo que ocurriría al adicionar los efectos del hipnótico administrado más los efectos depresores corticales de los relajantes musculares.

No obstante, una explicación más simple nos puede esclarecer por qué ni el gradiente RE-SE ni el RE son fiables indicadores de nocicepción cuando se utilizan relajantes musculares: porque a altas dosis los relajantes inhiben la activación de los músculos frontales, igualando estos parámetros a los de hipnosis (al SE, que determina la actividad del EEG). Posiblemente, ante un estímulo doloroso importante, se podría captar la activación de los músculos faciales si no tenemos un

grado de relajación profundo. Pero si los estímulos no tienen la suficiente intensidad, posiblemente los relajantes musculares impidan la respuesta de los músculos (RE=SE).

Ekman¹⁵⁸ comprobó que el grado de relajación muscular afectaba a la respuesta del BIS ante estímulos nociceptivos, mientras que los relajantes no producían ningún efecto en el BIS si no existía estimulación. Estos hallazgos volverían a apoyar la teoría de la aferenciación, por la cual los pacientes a los que se les administra relajantes musculares requieren menos dosis de hipnóticos, puesto que los relajantes tienen cierto efecto hipnótico per se.

Aunque la respuesta motora (el movimiento) puede ser producida por muchos factores, clásicamente se ha utilizado como indicador de analgesia inadecuada ante estímulos nociceptivos¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Sin embargo, la respuesta al movimiento puede ser inhibida por altas concentraciones de hipnóticos a pesar de una analgesia infradosificada, debido a la acción inhibitoria de la contracción muscular producida por los hipnóticos, independiente de la antinocicepción (objetivo de la inmovilidad de la anestesia general).

Dado el limitado valor del monitor BIS para monitorizar la analgesia intraoperatoria, se creó un nuevo parámetro, **el composite variability index (CVI)**. Esta variable es multiparamétrica, es decir, se calcula a partir de varias variables como son la variabilidad del índice BIS y la variabilidad del EMG frontal.

Mathews⁷² estudió la capacidad del CVI para detectar la presencia de respuestas somáticas (movimiento, lagrimeo, taquicardia, hipertensión arterial, sudoración, tos). La conclusión fue que esta variable se incrementa antes y más que la frecuencia cardíaca ante las respuestas somáticas, proporcionando una alerta a los clínicos sobre la presencia de una analgesia inadecuada.

Ellerkmann¹⁶² vuelve a utilizar Δ EMG y Δ CVI como indicadores de la presencia de un incorrecto balance nocicepción-analgesia durante la anestesia general con propofol y remifentanilo, al igual que los cambios en la frecuencia cardíaca. Los resultados indican que ambos parámetros (Δ EMG y Δ CVI) son adecuados, puesto que presentan una aceptable especificidad y sensibilidad. Adicionalmente, no son afectados por la presencia de arritmias cardíacas, uso de fármacos como la atropina o los betabloqueantes, que sí son factores confusores de las variaciones en la frecuencia cardíaca.

Este mismo año, Sahinovic¹⁰¹ ha confirmado que el CVI se correlaciona correctamente con la aparición de respuestas somáticas ante la presencia de estímulos nociceptivos. Sin embargo, también afirma que el CVI depende más del componente hipnótico que de la concentración de opioides en períodos sin estimulación, lo que según algunos autores¹⁶³⁻¹⁶⁴, podría invalidarlo como monitor de la analgesia. Para estos autores, un monitor de analgesia debería ser independiente del grado de hipnosis durante los períodos sin estimulación nociceptiva, y debería al mismo tiempo, correlacionarse de forma directa con el nivel de analgesia durante esos mismos períodos.

Sahinovic también afirma que tanto el BIS como el CVI no reflejan el efecto de los hipnóticos en la médula espinal, ya que recogen actividad cortical. Sin embargo, estos monitores sí que

indican la información que llega al córtex desde la médula espinal, ya que la información sobre los estímulos nociceptores viaja por las vías ascendentes.

6.1.4 : Comparar la capacidad del SPI, para detectar la presencia de respuestas somáticas, incluidas las respuestas motoras, respecto a los parámetros habituales

Teniendo en cuenta las curvas ROC realizadas con los datos recogidos antes y después de producirse una respuesta somática, el mejor parámetro para discriminarlas y detectarlas es el SPI, seguido de la frecuencia cardíaca, del EMG del BIS y del propio BIS.

Estos resultados concuerdan con aquellos encontrados en estudios previos, que también indican que el SPI y el CVI (calculado a partir del EMG y del BIS) tiene una capacidad buena para detectar respuestas somáticas.

6.2 EVALUAR SI EXISTE DIFERENCIA ENTRE LAS VARIABLES INDICADORAS DE LA ANALGESIA EN LAS PACIENTES INTERVENIDAS BAJO ANESTESIA GENERAL, CON MASCARILLA LARÍNGEA Ó INTUBACIÓN OROTRAQUEAL

Este estudio indica que hay diferencias en la capacidad de discriminación de las variables estudiadas, si la vía aérea era manejada con un tubo orotraqueal (TOT) o con una mascarilla laríngea (ML). Adicionalmente, se evidenció que era necesaria mayor dosis de analgesia intraoperatoria en el grupo de intubación orotraqueal. Podemos, por lo tanto, suponer que el estímulo nociceptivo es mayor para una intubación que para la colocación de ML.

Se realizó un modelo lineal generalizado, en el que se analizaba si existían diferencias estadísticamente significativas en los 4 primeros tiempos a estudio. Se dividió a las pacientes en dos grupos, según fueran intubadas o colocada una mascarilla laríngea. El modelo indicó que las variables se modificaban en los 4 tiempos, como se observaba claramente en los gráficos de perfil. También se evidenció la presencia de interacción entre los diferentes niveles de nocicepción (clasificados en estado despierto-inducción realizada-pre intubación-tras el estímulo de la intubación) y que la vía aérea fuera manipulada con mascarilla laríngea o tubo orotraqueal. Todos estos hallazgos apoyan que el manejo de la vía aérea está relacionado con la magnitud del estímulo nociceptivo sentido por las variables estudiadas.

Adicionalmente, las curvas ROC de discriminación señalan que la amplitud del EMG submandibular es el parámetro que mejor predice que se produce la manipulación mediante una ML, seguido del BIS y el SPI. Consideramos estos resultados atribuibles a la no utilización de relajantes musculares, los cuales incrementan los valores de la amplitud del EMG submandibular y del BIS.

Si se utilizaba la intubación orotraqueal, el SPI era el parámetro que mejor predecía que se había producido este estímulo, seguido de la frecuencia cardíaca y de la amplitud del EMG submandibular.

Comparando el uso de la mascarilla con el del tubo endotraqueal, se objetivó que la intubación orotraqueal produce un mayor incremento del SPI y de la frecuencia cardíaca, si se consideran los valores pre-manipulación de la vía aérea y post-manipulación. En cambio, el Δ BIS fue mayor

cuando se utilizaba la mascarilla laríngea. Este resultado puede ser explicado por el falso incremento de los valores del BIS causado por el EMG, ya que hay que recordar que la inserción de la mascarilla laríngea se llevó a cabo sin relajación muscular.

El uso de la mascarilla laríngea puede resultar más adecuado para determinados pacientes y procedimientos, debido a que sirve como mantenimiento de la vía aérea, minimiza el espacio muerto y puede insertarse sin necesidad de relajantes musculares. Además, permite sellar parcialmente las vías respiratorias y puede facilitar la ventilación con presión positiva. El desflurane no se recomienda en la inducción de la anestesia general por su alta incidencia de laringoespasma, aumento de las secreciones, apnea y tos. Es por ello que todas las inducciones se realizaron en el estudio con propofol, aunque posteriormente el mantenimiento se realizó con propofol en la mitad de las pacientes y con desflurane en la otra mitad.

Revisiones sistemáticas sobre los estudios que comparan el uso de ML frente a TOT¹⁶⁵, indican que la ML produce menos laringoespasma en el despertar, menos dolor de garganta y menos tos que el TOT.

Adicionalmente, hay evidencias^{166,168} de que la ML se asocia con menos requerimientos analgésicos postoperatorios. El motivo por el que el uso de la ML, se asocia a menor dosis de analgesia intra y postoperatoria es el siguiente :

La presencia de un balón a nivel de la faringe es mucho menos estimulante que un balón en la tráquea¹⁶⁹. Por esta razón, los centros nociceptivos son menos activados con las ML que con los TOT durante la cirugía. De esa forma, se produce menos respuesta hemodinámica con la manipulación de la vía aérea^{112,170} y es necesario menos opioide al ser menor el estímulo nociceptivo producido. Este razonamiento explicaría nuestros resultados, según los cuales, se requería menos dosis total de opioide en los procedimientos con mascarilla laríngea respecto de aquellos realizados con tubo orotraqueal.

La razón por la que la amplitud del EMG submandibular es el mejor parámetro discriminante de la manipulación de la vía aérea con la ML, puede deberse a :

- a) La colocación de la ML se realizó sin relajante muscular, lo que puede incrementar la respuesta de los músculos del cuello.
- b) La colocación a nivel hipofaríngeo de la ML, explicaría el incremento de la amplitud del EMG de los músculos submandibulares, que son directamente estimulados por la colocación del dispositivo supraglótico.

No obstante, la amplitud del EMG submandibular es el 3º parámetro que mejor discrimina la realización de una intubación orotraqueal, después del SPI y de la frecuencia cardíaca. Si tenemos en cuenta que la intubación orotraqueal se realizó tras la administración de relajantes musculares, parece que este resultado verifica que los músculos submandibulares son más resistentes a la acción de los relajantes musculares y sirven para guiar el balance nocicepción-analgésia.

El BIS sería la segunda variable mejor discriminante del uso de ML, porque el EMG captado por el mismo monitor podría falsamente elevar los niveles de este monitor de hipnosis, como ya se ha afirmado en otros estudios.

Teniendo en cuenta estos resultados, se puede insinuar que el SPI es la variable que mejor predice la presencia de estímulo nociceptivo, aunque se utilicen relajantes musculares.

6.3 EVALUAR LA POSIBLE DIFERENCIA EN REQUERIMIENTOS ANÁLGESICOS INTRAOPERATORIOS ENTRE LA CIRUGÍA ABIERTA Y LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA, MEDIANTE LA DOSIS TOTAL DE REMIFENTANILO INTRAOPERATORIO REQUERIDA

Los resultados de este estudio indican que la cirugía laparoscópica requiere más dosis de remifentanilo que la cirugía abierta, sin haberse encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la duración de las cirugías abiertas vs cerradas. Respecto de las variables más útiles para la detección de la colocación del primer trócar y del inicio de la insuflación del neumoperitoneo, el SPI resultó ser el que presentaba más valor predictor y discriminante de la aparición de estos estímulos nociceptivos, seguido de la frecuencia cardíaca. Dicha capacidad de discriminación del SPI es mayor en el caso de la colocación del primer trócar que la insuflación del neumoperitoneo(lógico teniendo en cuenta que se produce más estímulo nociceptivo durante la colocación del primer trócar).

En el caso de cirugía abierta, se estudió el momento de la primera incisión quirúrgica como mayor estímulo nociceptivo, siendo el SPI el parámetro que discriminó mejor respecto a la frecuencia cardíaca y el BIS (según Hanley-McNeil, diferencia estadísticamente significativa entre las curvas ROC), aunque la capacidad era bastante moderada incluso en el SPI.

El neumoperitoneo necesario para realizar una técnica laparoscópica, produce alteraciones fisiopatológicas secundarias a la insuflación de CO₂ y al incremento de la presión intraabdominal¹⁷¹.

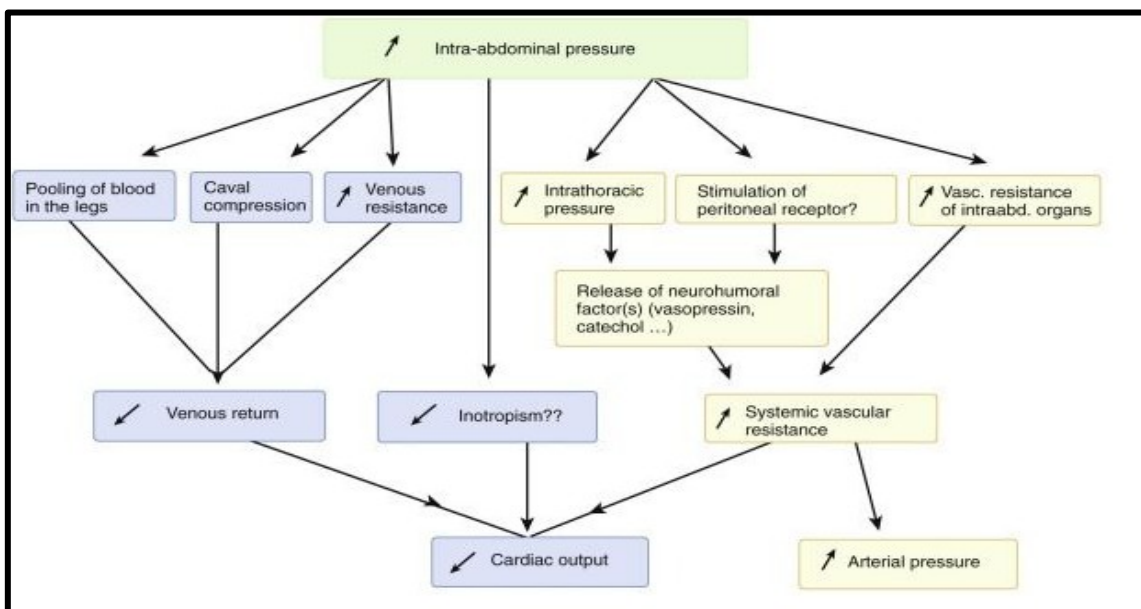


Figura 6.3.1: Alteraciones fisiopatológicas secundarias a la insuflación peritoneal, que causa un aumento de la presión intraabdominal¹⁷²⁻¹⁸⁰.

Estos cambios se caracterizan por un incremento en la presión arterial y en las resistencias vasculares. Respecto de la frecuencia cardíaca, habitualmente no hay cambios significativos en

la misma¹⁸¹⁻¹⁸². Si el neumoperitoneo se produce muy rápidamente, da lugar a una distensión en los meses que activa el nervio vagal, pudiendo llegar a producir una bradicardia extrema. Si, por el contrario, se realiza a la velocidad adecuada, la activación del sistema nervioso simpático produce un ligero aumento de la frecuencia cardíaca. Los estudios realizados sobre el tema son contradictorios, como se observa en la tabla 6.3.1¹⁸³. El propio CO₂ activa el sistema nervioso simpático, debido a la absorción de CO₂ desde la cavidad abdominal hacia la circulación sistémica. Por la mayor función del sistema simpático, se produciría taquicardia.

Study	CO or CI	SBP or MAP	TPRI or SVR	HR	CVP	SV
Kraut et al ²	-36	-10	NM	-5%	NM	-25
Safran et al ¹⁰	-15	+29*	+71*	+7	0.18	NM
McLaughlin et al ¹¹	-30*	+16*	+50	NM	+30*	-30*
Westerband et al ¹²	-30*	+15*	+79*	5%	NM	NM

Tabla 6.3.1. Cambios hemodinámicos secundarios a la insuflación de CO₂ intraabdominal, originando un neumoperitoneo de 15 mmHg. Los estudios realizados muestran resultados impares respecto de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. El tamaño muestral pequeño y la diferencia en el tipo de cirugía y la posición del paciente posiblemente sean los responsables de estas discrepancias¹⁸³.

En el caso de la cirugía laparoscópica ginecológica, es necesario colocar a las pacientes en posición de Trendelenburg, lo que ocasiona un aumento de la precarga inicial y transitorio, que por reflejo barorreceptor puede disminuir la frecuencia cardíaca. Posteriormente, se produce un descenso de la precarga, que sí podría producir un aumento de la frecuencia.

Se conoce que la laparoscopia produce menos respuesta al estrés, ya que estudios han indicado una menor respuesta metabólica tras la cirugía cerrada respecto de la abierta. Así mismo, la laparoscopia evita la exposición prolongada y la manipulación de los intestinos, a la vez que disminuye la necesidad de incisiones peritoneales¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

La única explicación para que se requieran más dosis de opioides durante la cirugía laparoscópica a pesar de que la respuesta al estrés es menor, es que los parámetros que se utilizan para guiar la administración de la analgesia, como son las variables hemodinámicas y el SPI, estén elevados por una activación del sistema nervioso simpático independiente de la nocicepción. Es decir, se ha tratado una activación simpática con analgesia.

Si tenemos en cuenta los valores de las curvas ROC, ni el SPI (que es el que tiene de todas las variables la mejor capacidad de discriminación de la colocación del trócar o de la insuflación del neumoperitoneo), es un muy buen parámetro (ROC 0,716 y ROC de 0.653 respectivamente). Por lo tanto, el SPI sería un parámetro sólo aceptable para indicar la presencia de nocicepción durante la laparoscopia, pero es posible que esté influenciado por una activación del sistema simpático, independientemente de la respuesta al estrés.

Respecto de la cirugía abierta (incisión quirúrgica), el SPI es mejor parámetro en comparación con los demás, lo que indica que el SPI puede indicar de forma más precisa que otras variables la presencia de un estímulo nociceptivo.

La diferencia entre la cirugía abierta y la laparoscópica en la capacidad de las variables para la detección de nocicepción (SPI discrimina mejor que las demás variables en todas la cirugías) puede deberse a que los estímulos son mayores en la cirugía abierta respecto de la laparoscopia. Esta afirmación iría a favor que considerar el SPI como un parámetro que se corresponde mejor con la nocicepción que con la mera activación del sistema simpático.

6.4 COMPARAR LOS PARÁMETROS INDICADORES DE ANALGESIA, PREVIA Y POSTERIORMENTE A LA ADMINISTRACIÓN DE EFEDRINA

La efedrina es un agonista no catecolaminérgico del receptor beta1 nor/adrenérgico. Sus acciones son aumentar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. Además, es un broncodilatador. Posee acciones directas e indirectas y estimula el sistema nervioso central, lo que lleva a un incremento de la CAM de los pacientes.

Posee acciones directas e indirectas. Entre las acciones indirectas, destaca la estimulación central con liberación de la noradrenalina postsináptica e inhibición de la recaptación de este neurotransmisor.

La principal indicación es el tratamiento de la hipotensión arterial perioperatoria, mediante el incremento de la frecuencia cardíaca y ulteriormente, del gasto cardíaco.

Teniendo en cuenta su forma de actuación, es comprensible que sea la frecuencia cardíaca, posteriormente la presión arterial y por último, el SPI, los parámetros que mejor discriminen y predigan la administración de efedrina, según las curvas ROC que hemos realizado y comparado.

El incremento de los valores de SPI y de las variables hemodinámicas con la administración de efedrina y sin haberse producido un estímulo nociceptivo, tiene importantes implicaciones. Si la administración de ciertos fármacos como la efedrina, puede producir un aumento de las variables clásicamente utilizadas para indicar nocicepción y guiar la administración de opioides, puede tener consecuencias importantes:

- a) Disminuye la sensibilidad y la especificidad de estos parámetros para detectar los estímulos nociceptivos.
- b) Si se produce un estímulo nociceptivo tras la administración de la efedrina o de otra droga con similares acciones, es probable que no sea contrarrestado por la analgesia que el paciente tiene en ese momento. Interpretaríamos el incremento de los parámetros citados como una acción de la efedrina y no aumentaríamos la analgesia.

De esta forma, no contrarrestaríamos la respuesta al estrés con las implicaciones que eso conlleva.

Estos hallazgos apoyan la necesidad de desarrollar parámetros multivariable, de forma que si algunas subcomponentes son influenciados por factores confusores, el parámetro siga siendo de utilidad para indicar el balance nocicepción-analgésia, porque las otras variables que conforman el parámetro no han sido alteradas.

Aunque se conocen posibles factores confusores del SPI y de las variables hemodinámicas, hasta la fecha de hoy no hay estudios que hayan cuantificado y analizado la relación entre las variables y dichos fármacos o factores. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento el estudio UMIN-CTR, cuyo objetivo es indicar la influencia de la efedrina y la etilefrina en el índice de perfusión y en el índice de variación pletismográfica.

6.5 VALORAR SI EL USO DE DESFLURANE, DISMINUYE LOS REQUERIMIENTOS TOTALES DE OPIOIDES (REMIFENTANILO) INTRAOPERATORIOS FRENTE AL PROPOFOL

Los resultados de nuestro estudio indican que aquellos pacientes en los que el mantenimiento se realizó con desflurane requirieron menos dosis total de remifentanilo. La dosis de este opioide fue corregida para eliminar la influencia del tiempo total de las intervenciones quirúrgicas. Previamente, se comprobó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre la duración total de las intervenciones entre el grupo de propofol y el de desflurane.

Existen muchos artículos, y muy dispares, sobre las propiedades hiperalgésicas o analgésicas del propofol o de los gases anestésicos.

En el 2010, Tan¹⁸⁷ realizó un estudio en 80 pacientes de cirugía ginecológica sin ingreso hospitalario, en el que concluyó que aquellas pacientes anestesiadas con propofol tenían menos dolor postoperatorio, en comparación con las pacientes anestesiadas con sevoflurane. Este estudio era la continuación de otro que se realizó en el 2008¹⁸⁸, donde se concluía también que el propofol disminuía el dolor postoperatorio en comparación con el isoflurane. Por lo tanto, estos autores afirmaban que el tipo de régimen anestésico influía en el dolor postoperatorio de los pacientes.

El por qué se requería más analgesia postoperatoria en las pacientes anestesiadas con gases halogenados, fue atribuido a la existencia de un estado hiperalgésico producido por la anestesia volátil¹⁸⁹ que no se producía con el propofol. Por su parte, White indica en una editorial¹⁹⁰ que los hallazgos de las propiedades analgésicas del propofol eran muy cuestionables, puesto que la literatura es muy confusa y es un gran reto aislar entre todas las acciones de los hipnóticos sus propiedades analgésicas. Estudios en animales¹⁹¹⁻¹⁹⁴ no han podido demostrar que el propofol sea analgésico y Antognini¹⁹³ encontró que las acciones del isoflurane y el propofol eran similares respecto a la analgesia.

En el año 2012, Li¹⁹⁵ llegó a la misma conclusión de que el propofol disminuía el dolor postoperatorio temprano en las laparoscopias ginecológicas. Curiosamente, en este estudio se comprobó la necesidad de remifentanilo intraoperatorio (el opioide utilizado durante la cirugía) y

6 DISCUSIÓN

se observó que la dosis total era mayor en el grupo de propofol que en el de sevoflurane. Este hallazgo es idéntico al que nosotros hemos hecho. La explicación de estos autores para la discrepancia entre el intra y el postoperatorio fue que es necesario más remifentanilo para mantener la estabilidad hemodinámica durante la anestesia¹⁹⁶. Argumentaron que esta diferencia no tuvo impacto en el dolor postoperatorio, negando un posible efecto hiperalgésico del remifentanilo, el cual ha sido demostrado con dosis altas de este opioide (0.4 microgramos/kg* minuto). Teniendo en cuenta este inconveniente, la dosis de remifentanilo que nosotros utilizamos nunca se acercó a estas dosis.

Nuestro estudio no pudo dilucidar si había diferencias entre los grupos de propofol y desflurane en el dolor postoperatorio, puesto que el estudio no estaba diseñado para ese objetivo. Pero puede sugerirse que era necesario menos remifentanilo en el grupo de desflurane en el intraoperatorio porque las dosis de gas anestésico utilizadas fueron siempre mayores del 0.1 MAC (concentraciones que han demostrado ser hiperalgésicas, dado que actúan inhibiendo la modulación central adrenérgica y colinérgica¹⁹⁷⁻¹⁹⁹). Fassoulaki²⁰⁰ ya explicó en su estudio, en el que no halló diferencias en los requerimientos analgésicos postoperatorios entre el propofol, el sevoflurane y el desflurane, que los anestésicos volátiles tienen propiedades antinoceptivas²⁰¹.

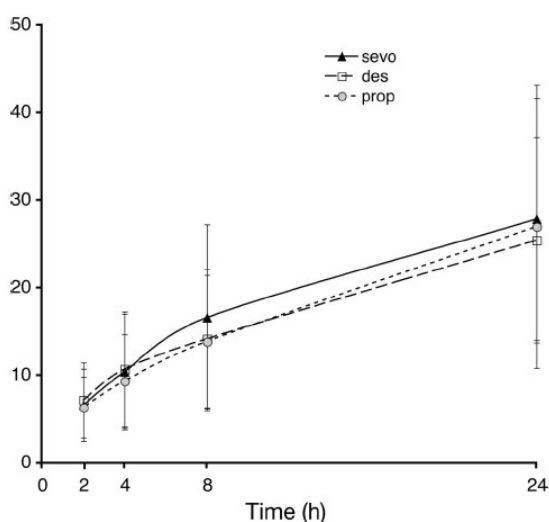


Gráfico 6.5.1 : Consumo de morfina postoperatoria en mg, entre los tres grupos estudiados (sevoflurane, desflurane y propofol). Se objetiva que el grupo de desflurane, con una mínima diferencia con el grupo de propofol, requirió menos analgesia postoperatoria que el sevoflurane, lo que apoya los resultados de nuestro trabajo²⁰⁰.

Este autor (Fassoulaki) explica la contradicción con estudios como el de Chen o Tang, afirmando que los resultados son distintos porque se utilizan diferentes gases anestésicos (en el caso de

Fassoulaki incluyó el desflurane, mientras que anteriormente sólo se comparó el propofol con el sevoflurane), regímenes anestésicos no idénticos y ausencia o presencia de anestesia coadyuvante con óxido nítrico. Todos estos factores, pueden alterar y confundir los resultados.

6.6 ESTUDIAR SI EL GAS ANESTÉSICO DESFLURANE REQUIERE UN TIEMPO MENOR PARA EL DESPERTAR QUE EL USO DE PROPOFOL

Los resultados de nuestro estudio indican que en todos los tiempos de despertar (apertura de ojos, respuesta a órdenes, posibilidad de extubación, conversación normal) el desflurane permitió una recuperación más rápida respecto del propofol.

Inicialmente se analizó la correlación entre el tiempo total de las intervenciones quirúrgicas con los tiempos de educación-despertar, comprobándose que no había correlación lineal entre estas variables. Por lo tanto, el tiempo total no influenciaba los tiempos necesarios para el despertar de las pacientes (se descartó la creencia de que cuanto más tiempo de anestesia, mayor necesidad de tiempo para el despertar).

Para que se pudiera evidenciar gráficamente que el grupo de desflurane requería menos tiempo para despertar que el de propofol, se realizaron curvas de probabilidad tipo Kaplan Meier, en las que se podría observar claramente la diferencia en la educación entre el grupo de propofol y el de desflurane.

Varios son los estudios que apoyan nuestros resultados:

Meiser²⁰² afirmaba que los tiempos de despertar en una unidad de críticos eran menores si se les administraba desflurane a los pacientes en vez de propofol. Adicionalmente, se concluyó que con el desflurane se conseguía una mejor recuperación de la función mental.

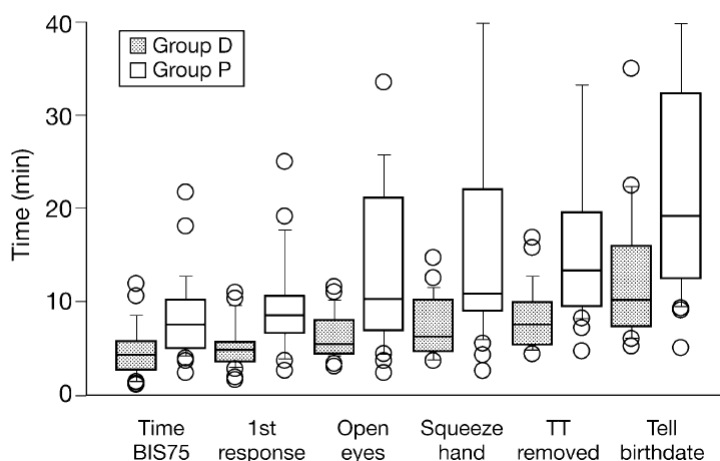


Gráfico 6.6.1²⁰²: Comparación en los tiempos de despertar, entre el grupo de propofol (P) y desflurane (D). Se estudiaron los tiempos con BIS de 75, el tiempo de primera respuesta, tiempo de apertura de ojos, tiempo de respuestas a órdenes verbales simples como el estrechar la mano, la extubación (TT removed) y el tiempo de una conversación normal (tell birthday, decir fecha de nacimiento)

Dado que este estudio se realizó en unidades de críticos en vez de en el quirófano, White²⁰³ estudió la recuperación tras la anestesia con desflurane y sevoflurane en 130 pacientes de cirugía sin ingreso. Encontró que el desflurane se asocia con un despertar más rápido, aunque la incidencia de tos en este período era mayor que con el sevoflurane. Sin embargo, el tiempo de salida del hospital no era significativamente diferente entre ambos grupos. La explicación de este fenómeno la hallaban en el uso de otros fármacos que pueden sedar a los pacientes, impidiendo que los pacientes puedan abandonar el hospital antes y confundiendo los resultados obtenidos exclusivamente con el desflurane.

El hecho de que se produjese más tos con el desflurane que con el sevoflurane, se debe a la capacidad irritativa del desflurane, que hace que no esté indicado para la inducción inhalatoria.

En el año 2011, Wachtel^{121, 204} realizó un meta-análisis de todos los estudios que comparaban el uso de propofol con el de desflurane. Tras el estudio inicial, se incluyeron los datos de 26 estudios. Se concluyó que el desflurane presentaba menores tiempos de educación en comparación con el propofol, al igual que sucedía si se comparaba con el sevoflurane. Se objetivó una disminución en el tiempo de extubación del 21 % entre el desflurane y el propofol y de un 23% en el tiempo de respuesta a órdenes. Esta disminución del tiempo de quirófano tendría implicaciones económicas.

La explicación de estas variaciones significativas en los tiempos de despertar, podría ser explicada por la farmacocinética del desflurane. Al tratarse de un gas con bajo coeficiente de solubilidad, eso implica que sea posible una rápida inducción con él, y también una rápida educación-despertar, puesto que es distribuido desde el compartimiento cerebral más precozmente que otros gases y que el propofol.

Adicionalmente, se observó que la recuperación de las capacidades cognitivas era más rápida con el desflurane, lo que implica que el desflurane actúa farmacodinámicamente en otras dianas, con respecto al propofol.

7 CONCLUSIONES

- A) El SPI discrimina mejor la presencia de estímulos nociceptivos que las variables hemodinámicas, electroencefalográficas y electromiográficas.

- B) El parámetro SPI se puede utilizar en todas las situaciones estudiadas, como son la realización de cirugía laparoscópica-abierta o la colocación de mascarilla laríngea – tubo orotraqueal.

- C) La mascarilla laríngea requiere menos dosis intraoperatoria de medicación analgésica.

- D) La laparoscopia requiere más medicación analgésica intraoperatoria que la cirugía abierta.

- E) El desflurane precisa menos dosis intraoperatoria de remifentanilo en comparación con el propofol.

- F) El desflurane se asocia con recuperaciones y despertares más rápidos que con el propofol.

- G) La efedrina, un agonista adrenérgico, confunde tanto a las variables hemodinámicas como al parámetro SPI, incrementando los valores de todos ellos sin ninguna relación con la presencia de un estímulo nociceptivo. Indica una limitación importante de los parámetros indicadores de balance nocicepción-analgésia, dependientes de la activación del sistema nervioso simpático.

8 BIBLIOGRAFÍA

- 1 Snow J. On the inhalation of the vapour of ether in surgical operations. London: Churchill, 1847.
- 2 Guedel AE: Third stage ether anesthesia: a sub-classification regarding the significance of the position and movements of the eyeball. *Am J Surg (Anesth Suppl)* 1920; 34: 53-7.
- 3 Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg.* 1993 Feb; 76(2): 215-8.
- 4 Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med.* 2010 Dec 30;363(27): 2638-50.
- 5 Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth.* 2002 Jul;89(1): 156-66.
- 6 Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26:756-63.
- 7 Zbiden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, Lauber R, Thomson DA, Minder CE. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/ oxygen anesthesia I. Motor reactions. *Anesthesiology* 1994;80: 253-60.
- 8 Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993;78: 707-12.
- 9 Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994;80: 606-10.
- 10 Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI 2nd. Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology* 1970;33:5-9.
- 11 Steriade M, Amzica F, Contreras D (1994). Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90:1-16.

8 BIBLIOGRAFÍA

- 12 Roizen MF, Horrigan RW, Frazen BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incisión- MAC BAR. *Anesthesiology* 1981; 54:39-8.
- 13 Loeser JD, Freed RD. The kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008;137:473-7.
- 14 White MC & Wolf AR. Pain and stress in the human fetus. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology* 2004; 18: 205-220.
- 15 Cross SA. *Mayo Clin Proc* 1994 (89):375-83. Pathophysiology of pain.
- 16 Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D .Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267-284.
- 17 Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S .Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004,1000:40-56.
- 18 <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/cell-biology/learning-center/pathway-slidesand/ascending-pain-pathway.html>.
- 19 Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 2001;63:1981
- 20 Pertovaara A .Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 2006; 80:53-83.
- 21 Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev* 1983;63:844–914.
- 22 Voisin DL, Guy N, Chalus M, Dallel R. Nociceptive stimulation activates locus coeruleus neurons projecting to the somatosensory thalamus in the rat. *J Physiol* 2005;566:929-937.
- 23 Libro de Antognini: Neural Mechanisms.
- 24 Nichols DE, Nichols CD;Serotonin receptors. *Chem Rev* 2008;108:1614-1641.
- 25 Pertovaara A, KeskiVakkuri U, Kalmari J, Wei H, Panula P. Response properties of neurons in the rostroventromedial medulla of neuropathic rats: attempted modulation of responses by [1DMe]NPYF, a neuropeptide FF analogue. *Neuroscience*2001; 105:457-468.

- 26 Mason P . Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:737-777.
- 27 Braz JM, Enquist LW, Basbaum AI. Inputs to serotonergic neurons revealed by conditional viral transneuronal tracing. *J Comp Neurol* 2009;514:145-160.
- 28 Wood PB .Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother* 2008;8:781-797.
- 29 Chudler EH. Response properties of neurons in the caudate-putamen and globus pallidus to noxious and non-noxious thermal stimulation in anesthetized rats. *Brain Res* 1998; 812:283-288.
- 30 Hug CC Jr. Does opioid “anesthesia” exist? *Anesthesiology* 1990;73:1-4.
- 31 Hilgenberg JC. Intraoperative awareness during high-dose fentanyl–oxygen anesthesia. *Anesthesiology* 1981;54:341-3.
- 32 Manorama Singh. Stress response and anesthesia. *Indian J. Anaesth.* 2003; 47 (6): 427-34
- 33 *Br J Anaesth.* 2000 Jul;85(1):109-17.The stress response to trauma and surgery. Desborough JP.
- 34 Edward Lin, Stephen F, Lowry and Steve E Calvano: The systemic response to injury. *Principles of Surgery, International edition Vol-1, McGrawHill Health Profession Division.* 7th ed, 3-53.
- 35 Ivan Velickovic, Jun Yan and Jaffrey A Gross: Modifying the neuroendocrine stress response. *Seminars in Anaesthesia, Perioperative Medicine and Pain.* 2002;21, No 1 (March) 16-25
- 36 Longnecker DE: Stress free to be or not to be? *Anaesthesiology* 1984; 51:643-72.
- 37 McDonald RK, Evans FT, weise VK . Effect of morphine and nalorphine on plasma hydrocortisone levels in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1969;125:241-7

- 38 Lui S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-1506.
- 39 Urwin SC, Parker MJ & Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a metaanalysis of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 84:450-455.
- 40 Parker MJ, Handoll HH & Griffiths R. Anesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (4):CD000521.
- 41 O'Hara DA, Duff A, Berlin JA et al. The effects of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. *Anesthesiology* 2000; 92:947-57.
- 42 Liu SS, Block BM & Wu CL. Effects of perioperative central neuroaxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2004;101:153-161.
- 43 Baron JF, Bertrand M, Barre E et al. Combined epidural and general anesthesia versus general anesthesia for abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1991; 75: 611-18.
- 44 Boylan JF, Katz J, Kavangh BP et al. Epidural bupivacaine-morphine analgesia versus patient-controlled analgesia following abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1998;89:58-93.
- 45 Bode RH, Lewis KP, Zarich SW et al. Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996;84: 3-13.
- 46 Bois S, Couture P, Boudreault D et al. Epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia result in similar rates of postoperative myocardial ischemia after aortic surgery. *Anesthesia and Analgesia* 1997;85:1233-39.
- 47 Norris EJ, Beattie C, Perler BA et al. Double-masked randomised trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2001; 95:1051-53.
- 48 Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and preventions. *Lancet* 2006;367:1618-25.
- 49 Kress J, Pohlman A, O'Connor M, Hall J. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-7.

- 50 Mascia M, Koch M, Medicis J. Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med.* 2000;28(2):23006.
- 51 Walder B, Chafer M, Henzi and tRamer M. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scand* 2001;45:795-804.
- 52 Joshi GP, Ogunnaiké BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North America* 2005;23:21-36.
- 53 Mangano DT, Hollenberg M, Fergert G . Perioperative myocardial ischaemia in patients undergoing noncardiac surgery-I: incidence and severity during the 4 day perioperative period. *Journal of the American College of Cardiology* 1991;17:843-50.
- 54 Sharrock NE, Ranawat CS, Urquhart B and Peterson M. Factors influencing deep venous thrombosis following total hip arthroplasty under epidural anaesthesia. *Anesth Analg* 1993; 76:756-71.
- 55 Zbinden AM, Petersen-Felix S & Thomson DA. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses. *Anesthesiology* 1994;80:261-267.
- 56 Van den Berg AA, Savva D& Honjol NM. Attenuation of the haemodynamic responses to noxious stimuli in patients undergoing cataract surgery. A comparison of magnesium sulphate, esmolol, lignocaine, nitroglycerine and placebo given i.v. with induction of anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 1997; 14: 134-147.
- 57 Guignard B, Coste C, Joly V et al. Fuzzy logic closed loop system for propofol and remifentanyl administration using bispectral index and haemodynamics. *European Journal of Anaesthesiology* 2004;21(supplement): A72.
- 58 Dowling J. Autonomic measures and behavioral indices of pain sensitivity. *Pain* 1983; 16:193- 200.
- 59 De Jonckheere J, Logier R, Jounwaz R, Vidal R, Jeanne M. From pain to stress evaluation using heart rate variability analysis: development of an evaluation platform. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*2010;2010: 3852-5.

- 60 Logier R, Jeanne M, Tavernier B, et al. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:4303-6.
- 61 Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, et al. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009;2009:1840-3.
- 62 Interpretation of the ANI parameter, the evolving role of anesthetic monitor.
www.metrodoloris.com
- 63 Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the Analgesia Nociception Index During Propofol Anesthesia for Total Knee Replacement. *Clin J Pain*. 2014 Feb 12.
- 64 Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 2009;147(1-2):91-96.
- 65 Deschamps A, Kaufman I, Backman SB & Plourde G. Autonomic nervous system response to epidural analgesia in laboring patients by wavelet transform of heart rate and blood pressure variability. *Anesthesiology* 2004;101:21-27.
- 66 Storm H, Myre K, Rostrup M, et al. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiologica Scand* 2002;46:887-95.
- 67 Paloheimo M . Quantitative surface electromyography (qEMG): applications in anaesthesiology and critical care. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990:1-83.
- 68 Fink BR . A method of monitoring muscular relaxation by the integrated abdominal electromyogram. *Anesthesiology* 1960;21:178-85.
- 69 Edmonds HL, Jr, Paloheimo M . Computerized monitoring of the EMG and EEG during anesthesia. An evaluation of the anesthesia and brain activity monitor (ABM). *Int J Clin Monit Comput* 1985;1: 201-10.
- 70 Paloheimo MP, Wilson RC, Edmonds HL, Jr, Lucas LF, Triantafillou AN. Comparison of neuromuscular blockade in upper facial and hypothenar muscles. *J Clin Monit* 1988;4:256-60

- 71 Tammisto T, Toikka O (1991). Spontaneous EMG activity for detection of arousal during general anaesthesia-comparison between recordings from frontal and neck musculature. *Eur J Anaesthesiol* 8:109-14.
- 72 Mathews DM, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri CV. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesth Analg*. 2012 Apr;114(4):759-70.
- 73 Rossi M, Cividjan A, Fevre MC, et al. A beat-by-beat, on line, cardiovascular index, CARDEAN, to assess circulatory responses to surgery : a randomized clinical trial during spine surgery. *J. Clin Monit Comput* 2012 ; 26 : 441-9
- 74 Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, et al. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology* 2012;116: 1006-12.
- 75 Ellermeier W, Westphal W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain* 1995; 61:435-9.
- 76 Larson MD, Kurz A, Sessler DI, et al. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology* 1997;87:849-55.
- 77 Barvais L, Engelman E, Eba JM, et al. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth* 2003;91:347-52.
- 78 Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans-review article. *Pain* 2002;96:3-8.
- 79 Huiku M, Uutela K, van Gils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;98: 447-55.
- 80 Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, et al. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *Br J Anaesth* 2007;99:359-67.
- 81 Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, et al. Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009;103:586-93.

- 82 Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological Measurement* 2007; 28:R1-R39.
- 83 Wang X, Chen X, Ye S, Feng Y, Huang C, Hou L, Liu J, Chen H. Changes in the photoplethysmogram with tracheal intubation and remifentanil concentration. *Anaesthesia*.2012 Dec;67(12):1332-6.
- 84 Avramov MN, White PF. Methods for monitoring the level of sedation. *Crit Care Clin* 1995;11: 803-26
- 85 Kochs E, Bischoff P, Pichlmeier U, Schulte am Esch J . Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. A topographic electroencephalographic analysis. *Anesthesiology*1994; 80:1026-34.
- 86 Ropcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M. Bouillon T, Bruhn J. Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane. *Anesthesiology* 2001;94:390-9
- 87 Wilder-Smith OH, Hagon O, Tassonyi E (1995). EEG arousal during laryngoscopy and intubation: comparison of thiopentone or propofol supplemented with nitrous oxide. *Br J Anaesth* 75: 441-6.
- 88 Mhuircheartaigh RN, Rosenorn-Lanng D, Wise R, Jbabdi S, Rogers R, Tracey I. Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans: a functional magnetic resonance imaging study using propofol. *J Neurosci* 2010;30:9095-102.
- 89 Tonner PH, Bein B. Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc.. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006 Mar;20(1):147-59.
- 90 Dutton RC, Smith WD, Smith NT . EEG Predicts movement response to surgical stimuli during general anesthesia with combinations of isoflurane, 70 % N₂O, and fentanyl. *J Clin Monit* 1996;12: 12739.
- 91 Schraag S, Mohl U, Bothner U, Georgieff M (1998). Clinical utility of EEG parameters to predict loss of consciousness and response to skin incision during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 53:320-5.

- 92 Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002
- 93 Sebel PS, Bowles SM, Saini V & Chamoun N. EEG bispectrum predicts movement during thiopental/isoflurane anesthesia. *Journal of Clinical Monitoring* 1995; 11:83-91.
- 94 Kearse Jr. LA, Manberg P, Chamoun N et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: 1365-1370.
- 95 Guignard B, Menigaux C, Dupont X et al. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesthesia and Analgesia* 2000; 90: 161-167.
- 96 Leslie K, Sessler DI, Smith W Det al. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 52-63.
- 97 MiWD, Sakai T, Singh H et al. Hypnotic endpoints vs. the bispectral index, 95% spectral edge frequency and median frequency during propofol infusion with or without fentanyl. *European Journal of Anaesthesiology* 1999;16: 47-52.
- 98 Vivien B, Di Maria S, Ouattara A et al. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003; 99: 9-17.
- 99 Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology*. 2003 Jul; 99(1):9-17.
- 100 Mathews DM, Clark L, Johansen J, et al. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesth Analgesia* 2012;114:759-70.
- 101 Sahinovic MM, Eleveld DJ, Kalmar AF, Heeremans EH, De Smet T, Seshagiri CV, Absalom AR, Vereecke HE, Struys MM. Accuracy of the composite variability index as a measure of the balance between nociception and antinociception during anesthesia. *Anesth Analg*. 2014 Aug;119(2):288-301.

- 102 Ellerkmann RK, Grass A, Hoeft A, et al. The response of the composite variability index to a standardized noxious stimulus during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesth Analgesia* 2013;116:580-8.
- 103 Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, et al. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003;98:621-7.
- 104 Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004;101:1275-82.
- 105 Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, et al. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 entropy module and the bispectral index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101:1283-90.
- 106 Seitsonen ER, Korhonen IK, van Gils MJ, et al. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scand* 2005;49:284-92.
- 107 Gruenewald M, Zhou J, Schloemerker N, et al. M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanyl anaesthesia: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2007;62:1224-9.
- 108 Hans P, Giwer J, Brichant JF, Dewandre PY, Bonhomme V. Effect of an intubation dose of rocuronium on Spectral Entropy and Bispectral Index responses to laryngoscopy during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2006 Dec;97(6):842-7.
- 109 Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*. 2000 Jan;90(1):161-7.
- 110 Ali A, Canturk S, Turkmen A, et al. Comparison of the laryngeal mask airway Supreme and laryngeal mask airway Classic in adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26:1010-4.12.
- 111 Abdi W, Amathieu R, Adhoum A, et al. Sparing the larynx during gynecological laparoscopy: a randomized trial comparing the LMA Supreme and the ETT. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:141-6

- 112 Barreira SR, Souza CM, Fabrizia F, Azevedo AB, Lelis TG, Lutke C. Prospective, randomized clinical trial of laryngeal mask airway Supreme(®) used in patients undergoing general anesthesia. *Braz J Anesthesiol.* 2013 Nov-Dec;63(6):456-60.
- 113 Cook TM, Woodall N, Frerk C. Major complications of airway management in the UK: results of the 4th National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: Anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2011;106: 617-31.
- 114 Brimacombe J. Pathophysiology. In: *Laryngeal Mask Anesthesia. Principles and Practice.* London: W.B. Saunders, 2005: 105-37.
- 115 Hohlrieder M, Brimacombe J, von Goedecke A, Keller C. Postoperative nausea, vomiting, airway morbidity, and analgesic requirements are lower for the ProSeallaryngeal mask airway than the tracheal tube in females undergoing breast and gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2007 Oct;99 (4):576-80. Epub 2007 Jul 6.
- 116 Jakeways MS, Mitchell V, Hashim IA: Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994; 81:127.
- 117 Delaunay L, Bonnet F, Cherqui D, et al: Laparoscopic cholecystectomy minimally impairs postoperative cardiorespiratory and muscle performance. *Br J Surg* 1995; 82:373.
- 118 Heavner JE, Kaye AD, Lin BK, King T. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2003 Oct;91(4):502-6.
- 119 Dexter F, Bayman EO, Epstein RH. Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane. *Anesth Analg.* 2010 Feb 1;110 (2):570-80.
- 120 Dupont J, Tavernier B, Ghosez Y, Durinck L, Thevenot A, Moktadir-Chalons N, Ruyffelaere-Moises L, Declerck N, Scherpereel P. Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br J Anaesth.* 1999 Mar;82(3):355-9.
- 121 Wachtel RE, Dexter F, Epstein RH, Ledolter J. Meta-analysis of desflurane and propofol average times and variability in times to extubation and following commands. *Can J Anaesth.* 2011 Aug;58(8):714-24. doi: 10.1007/s12630-011-9519-1.

- 122 Russell D, Wilkes MP, Hunter SC, Glen JB, Hutton P, Kenny GN. Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth.* 1995 Nov;75(5):562-6.
- 123 Suttner S, Boldt J, Schmidt C, Piper S, Kumle B. Cost analysis of target-controlled infusion-based anesthesia compared with standard anesthesia regimens. *Anesth Analg.* 1999 Jan;88(1):77-82.
- 124 Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-82
- 125 Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997; 86: 24-33.
- 126 Vaiman M, Krakovski D. EMG assessment of analgesia in treatment of posttonsillectomy pain: random allocation, preliminary report. *Clin J Pain.* 2012 Feb;28(2):143-8.
- 127 Luginbühl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Petersen-Felix S. Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotorreflex and pulse wave reflex. *Br J Anaesth.* 2002 Sep;89(3):389-97.
- 128 Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, Yppärilä-Wolters H, Takala P, Huiku M, Kymäläinen M, Seitsonen E, Korhonen I. Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2006 Mar;96(3):367-76.
- 129 Parker SD, Breslow MJ, Frank SM, et al. Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. *Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Crit Care Med* 1995;23: 1954-61
- 130 Monk TG, Ding Y, White PF. Total intravenous anesthesia: effects of opioid versus hypnotic supplementation on autonomic responses and recovery. *Anesth Analg* 1992; 75: 798-804.
- 131 Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. Opioid---hypnotic synergy. *Anesthesiology* 2004; 100: 1373- 81.
- 132 Sahinovic MM, Eleveld DJ, Kalmar AF, Heeremans EH, De Smet T, Seshagiri CV, Absalom AR, Vereecke HE, Struys MM. Accuracy of the composite variability index as a measure of the balance between nociception andantinociception during anesthesia. *Anesth Analg.* 2014 Aug;119(2):288-301.

- 133 Crozier TA, Mueller JE, Quittkat D, et al. Total intravenous anaesthesia with methohexitone-alfentanil or propofolalfentanil: clinical aspects and hemodynamic, endocrine and metabolic effects. *Anaesthesist* 1994;43:594-604.
- 134 Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:4-10.
- 135 Paloheimo MP, Sahanne S, Uutela KH. Autonomic nervous system state: the effect of general anaesthesia and bilateral tonsillectomy after unilateral infiltration of lidocaine. *Br J Anaesth.* 2010 May;104(5):587-95.
- 136 Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Scholz J, Bein B. Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009 Oct;103(4):586-93.
- 137 Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth.* 2014 May; 112 (5):898-905.
- 138 Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, Bauer M, Hinz JM. Surgical pleth index guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013 Apr;110 (4):622-8.
- 139 Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Ilies C, Hoecker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B. Comparison of surgical stress index guided analgesia with standard clinical practice during routine general anaesthesia: a pilot study. *Anesthesiology.* 2010 May;112(5):1175-83.
- 140 Chen X, Thee C, Gruenewald M, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B. Correlation of surgical pleth index with stress hormones during propofol-remifentanil anaesthesia. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:879-158.
- 141 Wang X, Chen X, Ye S, Feng Y, Huang C, Hou L, Liu J, Chen H. Changes in the photoplethysmogram with tracheal intubation and remifentanil concentration. *Anaesthesia.* 2012 Dec;67(12):1332-6.

- 142 Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, Uutela K, Huiku M, Vakkuri A. Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Sep;52(8):1038-45.
- 143 Ahonen J, Jokela R, Uutela K et al. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic daycase surgery.
- 144 Hans P, Verscheure S, Uutela K, Hans G, Bonhomme V. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Jul;56(6):787-96.
- 145 Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, Lamy M, Hans P. Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011 Jan;106(1):101-11.
- 146 Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, Tonner PH. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg*. 2005 Dec;101(6):1700-5.
- 147 Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*. 2000 Jan;90(1):161-7.
- 148 Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal.
- 149 Shafer SL. All models are wrong. *Anesthesiology* 2012;116:240-1.
- 150 Lannuzzi M, Lannuzzi E, Rossi F, Berrino L, Chiefari M. Relationship between Bispectral Index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Br J Anaesth* 2005; 94: 492-5
- 151 Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, et al. Description of the entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:154-61.

- 152 Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of 'anesthetic depth' during co-administration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003; 98:621-7.
- 153 Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol induced sedation. *Anesth Analg* 1997; 84:185-97.
- 154 Röpcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, Bouillon T, Bruhn J, Hoeft A. Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane. *Anesthesiology*. 2001 Mar;94(3):390-9; discussion 5A.
- 155 Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2006 May; 96(5):620-6. Epub 2006 Mar 10.
- 156 Lanier WL, Iaizzo PA, Milde JH, Sharbrough FW. The cerebral and systemic effects of movement in response to a noxious stimulus in lightly anesthetized dogs. Possible modulation of cerebral function by muscle afferents. *Anesthesiology* 1994;80:392-401
- 157 Forbes AR, Cohen NH, Eger EI. Pancuronium reduces halothane requirement in man. *Anesth Analg* 1979;58: 497-9.
- 158 Ekman A, Stålberg E, Sundman E, Eriksson LI, Brudin L, Sandin R. The effect of neuromuscularblock and noxious stimulation on hypnosis monitoring during sevoflura neanesthesia. *Anesth Analg*. 2007 Sep;105(3):688-95.
- 159 Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79:1244-9
- 160 Savola MK, Woodley SJ, Maze M, Kendig JJ. Isoflurane and an alpha 2-adrenoceptor agonist suppress nociceptive neurotransmission in neonatal rat spinal cord. *Anesthesiology* 1991; 75:489-98.
- 161 Collins JG, Kendig JJ, Mason P. Anesthetic actions within the spinal cord: contributions to the state of general anesthesia. *Trends Neurosci* 1995; 18: 549-53.

- 162 Ellerkmann RK, Grass A, Hoeft A, Soehle M. The response of the composite variability index to a standardized noxious stimulus during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesth Analg*. 2013 Mar;116(3):580-8.
- 163 Luginbühl M, YppaÅNriÅN--Wolters H, Rufenacht M, Petersen-Felix S, Korhonen I. Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;98:728-36.
- 164 von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth* 2010; 104:201-8.
- 165 Yu SH, Beirne OR. Laryngeal mask airways have a lower risk of airway complications compared with endotracheal intubation: asystematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Oct;68(10):2359-76.
- 166 Cork RC, Depa RM, Standen JR. Prospective comparison of use of the laryngeal mask and endotracheal tube for ambulatory surgery. *Anesthesia and Analgesia* 1994;79:719-27.
- 167 Buniatian AA, Dolbneva EL. [Laryngeal mask under total myoplegia and artificial pulmonary ventilation during laparoscopic cholecystectomies]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 1997;9: 33-8.
- 168 Holrieder M, Brimacombe J, von Goedecke A, Keller C. Postoperative nausea, vomiting, airway morbidity and analgesic requirements are lower for the ProSeal laryngeal mask airway than the tracheal tube in females undergoing breast and gynaecological surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2007; in press.
- 169 Brimacombe J. Pathophysiology. In: *Laryngeal Mask Anesthesia. Principles and Practice*. London: W.B. Saunders, 2005: 105-37.
- 170 *Miller's Anesthesia, 7th Edition*. Imprint: Churchill Livingstone. ISBN: 978-1-4160-6624-8.
- 171 Struthers AD, Cuschieri A: Cardiovascular consequences of laparoscopic surgery. *Lancet* 1998;352:568.
- 172 Branche PE, Duperret SL, Sagnard PE, et al: Left ventricular loading modifications induced by pneumoperitoneum: A time course echocardiographic study. *Anesth Analg* 1998; 86:482-79. Takata M, Wise RA, Robotham JL: Effects of abdominal pressure on venous return: Abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol* 1990; 69:1961.

- 173 Hirvonen EA, Poikolainen EO, Paakkonen ME, et al: The adverse hemodynamic effects of anesthesia, head-up tilt, and carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000;14:272.
- 174 Harris SN, Ballantyne GH, Luther MA, et al: Alterations of cardiovascular performance during laparoscopic colectomy: A combined hemodynamic and echocardiographic analysis. *Anesth Analg* 1996; 83:482
- 175 Tuppurainen T, Makinen J, Salonen M: Reducing the risk of systemic embolization during gynecologic laparoscopy-effect of volume preload. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:37.
- 176 English JB, Westenskow D, Hodges MR, et al: Comparison of venous air embolism monitoring methods in supine dogs. *Anesthesiology* 1978; 48:425.
- 177 Jones MJ, Mitchell RW, Hindocha N: Effect of increased intra-abdominal pressure during laparoscopy on the lower esophageal sphincter. *Anesth Analg* 1989; 68:63.
- 178 McAnema O, Austin O, Hederman WP: Laparoscopic versus open appendicectomy. *Lancet* 1991; 338:693
- 179 Gannedahl P, Odeberg S, Brodin LA, et al: Effects of posture and pneumoperitoneum during anaesthesia on the indices of left ventricular filling. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:160.
- 180 Goodale RL, Beebe DS, McNevin MP, et al: Hemodynamic, respiratory, and metabolic effects of laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993; 166:533.
- 181 Odeberg S, Ljungqvist O, Svenberg T, Gannedahl P, Bäckdahl M, von Rosen A, Sollevi A. Haemodynamic effects of pneumoperitoneum and the influence of posture during anaesthesia for laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994 Apr;38(3):276-83.

- 182 Joris J, Kaba A, Lamy M. Postoperative spirometry after laparoscopy for lower abdominal or upper abdominal surgical procedures. *Br J Anaesth*. 1997 Oct;79(4):422-6.
- 183 Hardacre JM, Talamini MA. Pulmonary and hemodynamic changes during laparoscopy-are they important? *Surgery*. 2000 Mar; 127(3):241-4.
- 184 Senagore AJ, Kilbride MJ, Luchtefeld MA, et al: Superior nitrogen balance after laparoscopic-assisted colectomy. *Ann Surg* 1995; 221:171.
- 185 McAnema O, Austin O, Hederman WP: Laparoscopic versus open appendicectomy. *Lancet* 1991; 338:693.
- 186 Hotokezata M, Combs MJ, Mentis EP, et al: Recovery of fasted and fed gastrointestinal motility after open versus laparoscopic cholecystectomy in dogs. *Ann Surg* 1996; 223:413.
- 187 Tan T, Bhinder R, Carey M, Briggs L. Day-surgery patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with sevoflurane. *Anesth Analg*. 2010 Jul; 111(1):83-5.
- 188 Cheng SS, Yeh J, Flood P. Anesthesia matters: patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane. *Anesth Analg* 2008;106:264-93
- 189 Flood P. PRO: accumulating evidence for an outrageous claim. *Anesth Analg*. 2010 Jul;111(1):86-7.
- 190 White PF.CON: anesthesia versus analgesia: assessing the analgesic effects of anesthetic drugs. *Anesth Analg*. 2010 Jul;111(1):88-9.
- 191 Shafer SL, Nekhendzy V. Anesthesia matters: statistical anomaly or new paradigm? *Anesth Analg* 2008;106:3-4.

- 192 Flood P, Sonner JM, Gong D, Coates KM. Isoflurane hiperalgesia is modulated by nicotinic inhibition. *Anesthesiology* 2002;97: 192-8.
- 193 Ng KP, Antognini JF. Isoflurane and propofol have similar effects on spinal neuronal windup at concentrations that block movement. *Anesth Analg* 2006;103: 1453-8.
- 194 Merrill AW, Barter LS, Rudolph U, Eger EI II, Antognini JF, Carstens MI, Carstens E. Propofol's effects on nociceptive behavior and spinal c-fos expression after intraplantar formalin injection in mice with a mutation in the gammaaminobutyric acid-type(A) receptor beta3 subunit. *Anesth Analg* 2006;103:478-83.
- 195 Li M, Mei W, Wang P, Yu Y, Qian W, Zhang ZG, Tian YK. Propofol reduces early post-operative pain after gynecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Mar;56(3):368-75.
- 196 Watson KR, Shah MV. Clinical comparison of 'single agent' anaesthesia with sevoflurane versus target controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 2000; 85:541-6.
- 197 Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L. Alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology* 1997; 86: 859-65.
- 198 Kingery WS, Agashe GS, Guo TZ, Sawamura S, Davies MF, Clark JD, Kobilka BK, Maze M. Isoflurane and nociception: spinal alpha2A adrenoceptors mediate antinociception while supraspinal alpha1 adrenoceptors mediate pronociception. *Anesthesiology* 2002; 96: 367-74.
- 199 Rowley TJ, Daniel D, Flood P. The role of adrenergic and cholinergic transmission in volatile anesthetic-induced pain enhancement. *Anesth Analg* 2005; 100: 991-5.
- 200 Fassoulaki A, Melemenis A, Paraskeva A, Siafaka I, Sarantopoulos C. Postoperative pain and analgesic requirements after anesthesia with sevoflurane, desflurane or propofol. *Anesth Analg*. 2008 Nov;107(5):1715-9.
- 201 Ganjoo P, Farber NE, Schwabe D, Kampine JP, Schmeling WT. Desflurane attenuates the somatosympathetic reflex in rats. *Anesth Analg* 1996;83:55-61.

- 202 Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hügler P, Laubenthal HJ. Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2003 Mar;90(3):273-80.
- 203 White PF, Tang J, Wender RH, Yumul R, Stokes OJ, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Norel E, Mandel S, Webb T, Zaentz A. Desflurane versus sevoflurane for maintenance of outpatient anesthesia: the effect on early versus late recovery and perioperative coughing. *Anesth Analg.* 2009 Aug;109(2):387-93.
- 204 Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg.* 2004 Mar;98(3):632

9.1 COMPARACIÓN CURVAS ROC

9.1.1 : Manipulación de la vía aérea

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI	0.781	0.0439	0.715 to 0.837
BisEMG	0.577	0.0504	0.504 to 0.649
BISPREIOT	0.583	0.0474	0.510 to 0.654
FEMG	0.518	0.0501	0.445 to 0.591
HR	0.673	0.0489	0.601 to 0.739
NIBPsys	0.591	0.0472	0.517 to 0.661
SEF1	0.627	0.0456	0.554 to 0.696
Ampl1	0.596	0.0558	0.505 to 0.682
Ampl2	0.706	0.0470	0.618 to 0.783
Beta1	0.644	0.0509	0.554 to 0.727
Beta2	0.639	0.0550	0.549 to 0.722
Delta2	0.667	0.0495	0.578 to 0.748

SPI ~ BisEMG	
Difference between areas	0.203
Standard Error ^c	0.0630
95% Confidence Interval	0.0798 to 0.327
z statistic	3.226
Significance level	P = 0.001
SPI ~ BISPREIOT	
Difference between areas	0.197
Standard Error ^c	0.0642
95% Confidence Interval	0.0716 to 0.323
z statistic	3.075
Significance level	P = 0.002
SPI ~ FEMG	
Difference between areas	0.263
Standard Error ^c	0.0623
95% Confidence Interval	0.141 to 0.385
z statistic	4.217
Significance level	P < 0.001
SPI ~ HR	
Difference between areas	0.108
Standard Error ^c	0.0513
95% Confidence Interval	0.00725 to 0.208
z statistic	2.101
Significance level	P = 0.036
SPI ~ NIBPsys	
Difference between areas	0.190
Standard Error ^c	0.0582
95% Confidence Interval	0.0760 to 0.304
z statistic	3.266
Significance level	P = 0.001

BisEMG ~ BISPRIOT	
Difference between areas	0.00592
Standard Error ^c	0.0590
95% Confidence Interval	-0.110 to 0.122
z statistic	0.100
Significance level	P = 0.920
BisEMG ~ FEMG	
Difference between areas	0.0594
Standard Error ^c	0.0536
95% Confidence Interval	-0.0457 to 0.164
z statistic	1.108
Significance level	P = 0.268
BisEMG ~ HR	
Difference between areas	0.0956
Standard Error ^c	0.0622
95% Confidence Interval	-0.0263 to 0.217
z statistic	1.537
Significance level	P = 0.124
BisEMG ~ NIBPsys	
Difference between areas	0.0132
Standard Error ^c	0.0583
95% Confidence Interval	-0.101 to 0.127
z statistic	0.226
Significance level	P = 0.821
BISPRIOT ~ FEMG	
Difference between areas	0.0653
Standard Error ^c	0.0627
95% Confidence Interval	-0.0577 to 0.188
z statistic	1.041
Significance level	P = 0.298
BISPRIOT ~ HR	
Difference between areas	0.0897
Standard Error ^c	0.0655
95% Confidence Interval	-0.0387 to 0.218
z statistic	1.369
Significance level	P = 0.171
BISPRIOT ~ NIBPsys	
Difference between areas	0.00724
Standard Error ^c	0.0622
95% Confidence Interval	-0.115 to 0.129
z statistic	0.116
Significance level	P = 0.907
FEMG ~ HR	
Difference between areas	0.155
Standard Error ^c	0.0677
95% Confidence Interval	0.0223 to 0.288
z statistic	2.289

9 ANEXOS

Significance level	P = 0.022
FEMG ~ NIBPsys	
Difference between areas	0.0725
Standard Error ^c	0.0622
95% Confidence Interval	-0.0494 to 0.194
z statistic	1.166
Significance level	P = 0.243
HR ~ NIBPsys	
Difference between areas	0.0824
Standard Error ^c	0.0663
95% Confidence Interval	-0.0476 to 0.212
z statistic	1.243
Significance level	P = 0.214

SEF1 ~ BISPRIOT	
Difference between areas	0.0433
Standard Error ^c	0.0565
95% Confidence Interval	-0.0675 to 0.154
z statistic	0.766
Significance level	P = 0.444
SEF1 ~ FEMG	
Difference between areas	0.109
Standard Error ^c	0.0637
95% Confidence Interval	-0.0162 to 0.233
z statistic	1.705
Significance level	P = 0.088
SEF1 ~ HR	
Difference between areas	0.0464
Standard Error ^c	0.0607
95% Confidence Interval	-0.0727 to 0.165
z statistic	0.764
Significance level	P = 0.445
SEF1 ~ NIBPsys	
Difference between areas	0.0360
Standard Error ^c	0.0605
95% Confidence Interval	-0.0825 to 0.155
z statistic	0.596
Significance level	P = 0.551

Ampl1 ~ Ampl2	
Difference between areas	0.110
Standard Error ^c	0.0714
95% Confidence Interval	-0.0297 to 0.250
z statistic	1.543
Significance level	P = 0.123
Ampl1 ~ Beta1	
Difference between areas	0.0485

Standard Error ^c	0.0672
95% Confidence Interval	-0.0831 to 0.180
z statistic	0.722
Significance level	P = 0.470
Ampl1 ~ Beta2	
Difference between areas	0.0433
Standard Error ^c	0.0766
95% Confidence Interval	-0.107 to 0.193
z statistic	0.565
Significance level	P = 0.572
Ampl1 ~ Delta2	
Difference between areas	0.0715
Standard Error ^c	0.0715
95% Confidence Interval	-0.0685 to 0.212
z statistic	1.001
Significance level	P = 0.317
Ampl2 ~ Beta1	
Difference between areas	0.0616
Standard Error ^c	0.0691
95% Confidence Interval	-0.0738 to 0.197
z statistic	0.892
Significance level	P = 0.372
Ampl2 ~ Beta2	
Difference between areas	0.0669
Standard Error ^c	0.0621
95% Confidence Interval	-0.0549 to 0.189
z statistic	1.077
Significance level	P = 0.282
Ampl2 ~ Delta2	
Difference between areas	0.0386
Standard Error ^c	0.0625
95% Confidence Interval	-0.0839 to 0.161
z statistic	0.618
Significance level	P = 0.537
Beta1 ~ Beta2	
Difference between areas	0.00524
Standard Error ^c	0.0713
95% Confidence Interval	-0.134 to 0.145
z statistic	0.0736
Significance level	P = 0.941
Beta1 ~ Delta2	
Difference between areas	0.0230
Standard Error ^c	0.0688
95% Confidence Interval	-0.112 to 0.158
z statistic	0.335
Significance level	P = 0.738
Beta2 ~ Delta2	

Difference between areas	0.0283
Standard Error ^c	0.0453
95% Confidence Interval	-0.0605 to 0.117
z statistic	0.624
Significance level	P = 0.533

^c Hanley & McNeil, 1983

9.1.2 : Preincisión

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_PREINC	0.682	0.0416	0.604 to 0.752
BisEMG_PREINC	0.504	0.0454	0.425 to 0.583
BIS_PREINC	0.526	0.0453	0.446 to 0.605
FEMG_PREINC	0.482	0.0453	0.403 to 0.561
HR_PREINC	0.570	0.0448	0.491 to 0.648
NIBPsys_PREINC	0.519	0.0453	0.439 to 0.598
SEF1_PREINC	0.506	0.0465	0.424 to 0.587
Ampl1_PREINC	0.508	0.0470	0.425 to 0.590
Ampl2_PREINC	0.499	0.0470	0.417 to 0.581
Beta1_PREINC	0.533	0.0469	0.450 to 0.614
Beta2_PREINC	0.519	0.0469	0.437 to 0.601
Delta2_PREINC	0.498	0.0470	0.416 to 0.580

SPI_PREINC ~ BisEMG_PREINC	
Difference between areas	0.178
Standard Error ^c	0.0590
95% Confidence Interval	0.0623 to 0.294
z statistic	3.016
Significance level	P = 0.003
SPI_PREINC ~ BIS_PREINC	
Difference between areas	0.156
Standard Error ^c	0.0594
95% Confidence Interval	0.0395 to 0.272
z statistic	2.625
Significance level	P = 0.009
SPI_PREINC ~ FEMG_PREINC	
Difference between areas	0.200
Standard Error ^c	0.0593
95% Confidence Interval	0.0839 to 0.317
z statistic	3.375
Significance level	P = 0.001
SPI_PREINC ~ HR_PREINC	
Difference between areas	0.111
Standard Error ^c	0.0477
95% Confidence Interval	0.0179 to 0.205

z statistic	2.336
Significance level	P = 0.019
SPI_PREINC ~ NIBPsys_PREINC	
Difference between areas	0.163
Standard Error ^c	0.0503
95% Confidence Interval	0.0644 to 0.262
z statistic	3.240
Significance level	P = 0.001
BisEMG_PREINC ~ BIS_PREINC	
Difference between areas	0.0221
Standard Error ^c	0.0625
95% Confidence Interval	-0.100 to 0.145
z statistic	0.354
Significance level	P = 0.723
BisEMG_PREINC ~ FEMG_PREINC	
Difference between areas	0.0223
Standard Error ^c	0.0517
95% Confidence Interval	-0.0790 to 0.124
z statistic	0.431
Significance level	P = 0.666
BisEMG_PREINC ~ HR_PREINC	
Difference between areas	0.0666
Standard Error ^c	0.0596
95% Confidence Interval	-0.0502 to 0.183
z statistic	1.117
Significance level	P = 0.264
BisEMG_PREINC ~ NIBPsys_PREINC	
Difference between areas	0.0149
Standard Error ^c	0.0625
95% Confidence Interval	-0.108 to 0.137
z statistic	0.239
Significance level	P = 0.811
BIS_PREINC ~ FEMG_PREINC	
Difference between areas	0.0444
Standard Error ^c	0.0600
95% Confidence Interval	-0.0731 to 0.162
z statistic	0.741
Significance level	P = 0.459
BIS_PREINC ~ HR_PREINC	
Difference between areas	0.0445
Standard Error ^c	0.0617
95% Confidence Interval	-0.0765 to 0.165
z statistic	0.721
Significance level	P = 0.471
BIS_PREINC ~ NIBPsys_PREINC	
Difference between areas	0.00723
Standard Error ^c	0.0625

95% Confidence Interval	-0.115 to 0.130
z statistic	0.116
Significance level	P = 0.908
FEMG_PREINC ~ HR_PREINC	
Difference between areas	0.0889
Standard Error ^c	0.0603
95% Confidence Interval	-0.0294 to 0.207
z statistic	1.473
Significance level	P = 0.141
FEMG_PREINC ~ NIBPsys_PREINC	
Difference between areas	0.0372
Standard Error ^c	0.0597
95% Confidence Interval	-0.0799 to 0.154
z statistic	0.623
Significance level	P = 0.534
HR_PREINC ~ NIBPsys_PREINC	
Difference between areas	0.0517
Standard Error ^c	0.0601
95% Confidence Interval	-0.0660 to 0.169
z statistic	0.861
Significance level	P = 0.389

BisEMG_PREINC ~ SEF1_PREINC	
Difference between areas	0.00200
Standard Error ^c	0.0653
95% Confidence Interval	-0.126 to 0.130
z statistic	0.0306
Significance level	P = 0.976
Significance level	P = 0.851
BIS_PREINC ~ SEF1_PREINC	
Difference between areas	0.0224
Standard Error ^c	0.0430
95% Confidence Interval	-0.0619 to 0.107
z statistic	0.521
Significance level	P = 0.603
SEF1_PREINC ~ HR_PREINC	
Difference between areas	0.0698
Standard Error ^c	0.0630
95% Confidence Interval	-0.0538 to 0.193
z statistic	1.107
Significance level	P = 0.268
SEF1_PREINC ~ NIBPsys_PREINC	
Difference between areas	0.0101
Standard Error ^c	0.0623
95% Confidence Interval	-0.112 to 0.132
z statistic	0.162

Significance level	P = 0.872
HR_PREINC ~ NIBPsys_PREINC	
Difference between areas	0.0597
Standard Error ^c	0.0612
95% Confidence Interval	-0.0602 to 0.180
z statistic	0.976
Significance level	P = 0.329
Ampl1_PREINC ~ Ampl2_PREINC	
Difference between areas	0.00901
Standard Error ^c	0.0643
95% Confidence Interval	-0.117 to 0.135
z statistic	0.140
Significance level	P = 0.889
Ampl1_PREINC ~ Beta1_PREINC	
Difference between areas	0.0250
Standard Error ^c	0.0621
95% Confidence Interval	-0.0966 to 0.147
z statistic	0.403
Significance level	P = 0.687
Ampl1_PREINC ~ Beta2_PREINC	
Difference between areas	0.0113
Standard Error ^c	0.0578
95% Confidence Interval	-0.102 to 0.125
z statistic	0.196
Significance level	P = 0.844
Ampl1_PREINC ~ Delta2_PREINC	
Difference between areas	0.00979
Standard Error ^c	0.0634
95% Confidence Interval	-0.115 to 0.134
z statistic	0.154
Significance level	P = 0.877
Ampl2_PREINC ~ Beta1_PREINC	
Difference between areas	0.0340
Standard Error ^c	0.0658
95% Confidence Interval	-0.0949 to 0.163
z statistic	0.517
Significance level	P = 0.605
Ampl2_PREINC ~ Beta2_PREINC	
Difference between areas	0.0204
Standard Error ^c	0.0572
95% Confidence Interval	-0.0917 to 0.132
z statistic	0.356
Significance level	P = 0.722
Ampl2_PREINC ~ Delta2_PREINC	
Difference between areas	0.000780
Standard Error ^c	0.0437
95% Confidence Interval	-0.0848 to 0.0864

z statistic	0.0178
Significance level	P = 0.986
Beta1_PREINC ~ Beta2_PREINC	
Difference between areas	0.0137
Standard Error ^c	0.0607
95% Confidence Interval	-0.105 to 0.133
z statistic	0.225
Significance level	P = 0.822
Beta1_PREINC ~ Delta2_PREINC	
Difference between areas	0.0348
Standard Error ^c	0.0637
95% Confidence Interval	-0.0901 to 0.160
z statistic	0.546
Significance level	P = 0.585
Beta2_PREINC ~ Delta2_PREINC	
Difference between areas	0.0211
Standard Error ^c	0.0553
95% Confidence Interval	-0.0873 to 0.130
z statistic	0.382
Significance level	P = 0.702

9.1.3 : Petrócar

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_PRETRÓC	0.716	0.0404	0.640 to 0.784
BisEMG_PRETRÓC	0.519	0.0457	0.439 to 0.599
BIS_PRETRÓC	0.533	0.0457	0.452 to 0.612
FEMG_PRETRÓC	0.545	0.0456	0.464 to 0.623
HR_PRETRÓC	0.572	0.0452	0.492 to 0.650
NIBPsys_PRETRÓC	0.504	0.0458	0.424 to 0.584

SEF1_PRETRÓC	0.547	0.0455	0.467 to 0.626
Ampl1PRETRÓC	0.505	0.0454	0.426 to 0.584
Ampl2_PRETRÓC	0.542	0.0452	0.462 to 0.620
Beta1_PRETRÓC	0.512	0.0453	0.433 to 0.591
Beta2_PRETRÓC	0.531	0.0453	0.451 to 0.609
Delta2_PRETRÓC	0.572	0.0448	0.492 to 0.649

SPI_PRETRÓC ~ BisEMG_PRETRÓC			
Difference between areas			0.197
Standard Error ^c			0.0586
95% Confidence Interval			0.0823 to 0.312
z statistic			3.365
Significance level			P = 0.001

SPI_PRETRÓC ~ BIS_PRETRÓC	
Difference between areas	0.184
Standard Error ^c	0.0545
95% Confidence Interval	0.0766 to 0.290
z statistic	3.365
Significance level	P = 0.001
SPI_PRETRÓC ~ FEMG_PRETRÓC	
Difference between areas	0.172
Standard Error ^c	0.0587
95% Confidence Interval	0.0566 to 0.287
z statistic	2.924
Significance level	P = 0.003
SPI_PRETRÓC ~ HR_PRETRÓC	
Difference between areas	0.144
Standard Error ^c	0.0495
95% Confidence Interval	0.0468 to 0.241
z statistic	2.906
Significance level	P = 0.004
SPI_PRETRÓC ~ NIBPsys_PRETRÓC	
Difference between areas	0.212
Standard Error ^c	0.0471
95% Confidence Interval	0.120 to 0.305
z statistic	4.502
Significance level	P < 0.001
BisEMG_PRETRÓC ~ BIS_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0136
Standard Error ^c	0.0631
95% Confidence Interval	-0.110 to 0.137
z statistic	0.216
Significance level	P = 0.829
BisEMG_PRETRÓC ~ FEMG_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0255
Standard Error ^c	0.0597
95% Confidence Interval	-0.0915 to 0.143
z statistic	0.428
Significance level	P = 0.669
BisEMG_PRETRÓC ~ HR_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0533
Standard Error ^c	0.0597
95% Confidence Interval	-0.0638 to 0.170
z statistic	0.892
Significance level	P = 0.372
BisEMG_PRETRÓC ~ NIBPsys_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0151
Standard Error ^c	0.0627
95% Confidence Interval	-0.108 to 0.138
z statistic	0.240

Significance level	P = 0.810
BIS_PRETRÓC ~ FEMG_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0120
Standard Error ^c	0.0588
95% Confidence Interval	-0.103 to 0.127
z statistic	0.203
Significance level	P = 0.839
BIS_PRETRÓC ~ HR_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0397
Standard Error ^c	0.0627
95% Confidence Interval	-0.0833 to 0.163
z statistic	0.633
Significance level	P = 0.527
BIS_PRETRÓC ~ NIBPsys_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0287
Standard Error ^c	0.0623
95% Confidence Interval	-0.0934 to 0.151
z statistic	0.460
Significance level	P = 0.645
FEMG_PRETRÓC ~ HR_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0277
Standard Error ^c	0.0633
95% Confidence Interval	-0.0964 to 0.152
z statistic	0.438
Significance level	P = 0.661
FEMG_PRETRÓC ~ NIBPsys_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0406
Standard Error ^c	0.0622
95% Confidence Interval	-0.0813 to 0.163
z statistic	0.653
Significance level	P = 0.514
HR_PRETRÓC ~ NIBPsys_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0684
Standard Error ^c	0.0576
95% Confidence Interval	-0.0445 to 0.181
z statistic	1.187
Significance level	P = 0.235

SPI_PRETRÓC ~ SEF1_PRETRÓC	
Difference between areas	0.169
Standard Error ^c	0.0553
95% Confidence Interval	0.0603 to 0.277
z statistic	3.050
Significance level	P = 0.002
BisEMG_PRETRÓC ~ SEF1_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0285
Standard Error ^c	0.0625

9 ANEXOS

95% Confidence Interval	-0.0940 to 0.151
z statistic	0.456
Significance level	P = 0.648
BIS_PRETRÓC ~ SEF1_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0149
Standard Error ^c	0.0404
95% Confidence Interval	-0.0643 to 0.0941
z statistic	0.369
Significance level	P = 0.712
SEF1_PRETRÓC ~ HR_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0248
Standard Error ^c	0.0632
95% Confidence Interval	-0.0991 to 0.149
z statistic	0.392
Significance level	P = 0.695
SEF1_PRETRÓC ~ NIBPsys_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0436
Standard Error ^c	0.0626
95% Confidence Interval	-0.0791 to 0.166
z statistic	0.696
Significance level	P = 0.486
Ampl1PRETRÓC ~ Ampl2_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0367
Standard Error ^c	0.0612
95% Confidence Interval	-0.0831 to 0.157
z statistic	0.601
Significance level	P = 0.548
Ampl1PRETRÓC ~ Beta1_PRETRÓC	
Difference between areas	0.00693
Standard Error ^c	0.0633
95% Confidence Interval	-0.117 to 0.131
z statistic	0.109
Significance level	P = 0.913
Ampl1PRETRÓC ~ Beta2_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0255
Standard Error ^c	0.0584
95% Confidence Interval	-0.0889 to 0.140
z statistic	0.437
Significance level	P = 0.662
Ampl1PRETRÓC ~ Delta2_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0664
Standard Error ^c	0.0597
95% Confidence Interval	-0.0506 to 0.183
z statistic	1.112
Significance level	P = 0.266
Ampl2_PRETRÓC ~ Beta1_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0298

Standard Error ^c	0.0629
95% Confidence Interval	-0.0935 to 0.153
z statistic	0.474
Significance level	P = 0.635
Ampl2_PRETRÓC ~ Beta2_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0112
Standard Error ^c	0.0615
95% Confidence Interval	-0.109 to 0.132
z statistic	0.182
Significance level	P = 0.855
Ampl2_PRETRÓC ~ Delta2_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0297
Standard Error ^c	0.0519
95% Confidence Interval	-0.0720 to 0.131
z statistic	0.572
Significance level	P = 0.567
Beta1_PRETRÓC ~ Beta2_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0186
Standard Error ^c	0.0609
95% Confidence Interval	-0.101 to 0.138
z statistic	0.305
Significance level	P = 0.760
Beta1_PRETRÓC ~ Delta2_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0595
Standard Error ^c	0.0600
95% Confidence Interval	-0.0582 to 0.177
z statistic	0.990
Significance level	P = 0.322
Beta2_PRETRÓC ~ Delta2_PRETRÓC	
Difference between areas	0.0409
Standard Error ^c	0.0529
95% Confidence Interval	-0.0627 to 0.144
z statistic	0.773
Significance level	P = 0.439

9.1.4 : Neumoperitoneo

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_PRENEUMO	0.653	0.0446	0.571 to 0.729
BisEMG_PRENEUMO	0.525	0.0472	0.442 to 0.607
BIS_PRENEUMO	0.506	0.0473	0.423 to 0.588
FEMG_PRENEUMO	0.499	0.0473	0.417 to 0.582
HR_PRENEUMO	0.579	0.0466	0.496 to 0.659
NIBPsys_PRENEUMO	0.514	0.0473	0.431 to 0.596
SEF1_PRENEUMO	0.532	0.0473	0.448 to 0.614

9 ANEXOS

Ampl1_PRENEUMO	0.516	0.0465	0.435 to 0.597
Ampl2_PRENEUMO	0.521	0.0465	0.440 to 0.602
Beta1_PRENEUMO	0.533	0.0464	0.451 to 0.613
Beta2_PRENEUMO	0.507	0.0465	0.425 to 0.588
Delta2_PRENEUMO	0.591	0.0456	0.509 to 0.669

SPI_PRENEUMO ~ BisEMG_PRENEUMO			
Difference between areas			0.128
Standard Error ^c			0.0636
95% Confidence Interval			0.00329 to 0.253
z statistic			2.012
Significance level			P = 0.044
SPI_PRENEUMO ~ BIS_PRENEUMO			
Difference between areas			0.147
Standard Error ^c			0.0635
95% Confidence Interval			0.0228 to 0.272
z statistic			2.320
Significance level			P = 0.020
SPI_PRENEUMO ~ FEMG_PRENEUMO			
Difference between areas			0.154
Standard Error ^c			0.0638
95% Confidence Interval			0.0287 to 0.279
z statistic			2.410
Significance level			P = 0.016
SPI_PRENEUMO ~ HR_PRENEUMO			
Difference between areas			0.0742
Standard Error ^c			0.0552
95% Confidence Interval			-0.0340 to 0.182
z statistic			1.344
Significance level			P = 0.179
SPI_PRENEUMO ~ NIBPsys_PRENEUMO			
Difference between areas			0.140
Standard Error ^c			0.0577
95% Confidence Interval			0.0264 to 0.253
z statistic			2.418
Significance level			P = 0.016
BisEMG_PRENEUMO ~ BIS_PRENEUMO			
Difference between areas			0.0193
Standard Error ^c			0.0624
95% Confidence Interval			-0.103 to 0.142
z statistic			0.309
Significance level			P = 0.757
BisEMG_PRENEUMO ~ FEMG_PRENEUMO			
Difference between areas			0.0257
Standard Error ^c			0.0551
95% Confidence Interval			-0.0823 to 0.134
z statistic			0.466

Significance level	P = 0.641
BisEMG_PRENEUMO ~ HR_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0538
Standard Error ^c	0.0637
95% Confidence Interval	-0.0711 to 0.179
z statistic	0.844
Significance level	P = 0.399
BisEMG_PRENEUMO ~ NIBPsys_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0116
Standard Error ^c	0.0647
95% Confidence Interval	-0.115 to 0.138
z statistic	0.179
Significance level	P = 0.858
BIS_PRENEUMO ~ FEMG_PRENEUMO	
Difference between areas	0.00640
Standard Error ^c	0.0602
95% Confidence Interval	-0.112 to 0.124
z statistic	0.106
Significance level	P = 0.915
BIS_PRENEUMO ~ HR_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0731
Standard Error ^c	0.0643
95% Confidence Interval	-0.0529 to 0.199
z statistic	1.137
Significance level	P = 0.255
BIS_PRENEUMO ~ NIBPsys_PRENEUMO	
Difference between areas	0.00773
Standard Error ^c	0.0639
95% Confidence Interval	-0.117 to 0.133
z statistic	0.121
Significance level	P = 0.904
FEMG_PRENEUMO ~ HR_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0795
Standard Error ^c	0.0651
95% Confidence Interval	-0.0482 to 0.207
z statistic	1.220
Significance level	P = 0.222
FEMG_PRENEUMO ~ NIBPsys_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0141
Standard Error ^c	0.0652
95% Confidence Interval	-0.114 to 0.142
z statistic	0.217
Significance level	P = 0.828
HR_PRENEUMO ~ NIBPsys_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0653
Standard Error ^c	0.0627
95% Confidence Interval	-0.0576 to 0.188

z statistic	1.041
Significance level	P = 0.298

c

SPI_PRENEUMO ~ SEF1_PRENEUMO	
Difference between areas	0.128
Standard Error ^c	0.0630
95% Confidence Interval	0.00471 to 0.252
z statistic	2.035
Significance level	P = 0.042
BisEMG_PRENEUMO ~ SEF1_PRENEUMO	
Difference between areas	0.00135
Standard Error ^c	0.0658
95% Confidence Interval	-0.128 to 0.130
z statistic	0.0205
Significance level	P = 0.984
BIS_PRENEUMO ~ SEF1_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0287
Standard Error ^c	0.0431
95% Confidence Interval	-0.0558 to 0.113
z statistic	0.666
Significance level	P = 0.505
SEF1_PRENEUMO ~ HR_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0486
Standard Error ^c	0.0647
95% Confidence Interval	-0.0782 to 0.175
z statistic	0.752
Significance level	P = 0.452
SEF1_PRENEUMO ~ NIBPsys_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0231
Standard Error ^c	0.0664
95% Confidence Interval	-0.107 to 0.153
z statistic	0.347
Significance level	P = 0.728
Ampl1_PRENEUMO ~ Ampl2_PRENEUMO	
Difference between areas	0.00516
Standard Error ^c	0.0636
95% Confidence Interval	-0.119 to 0.130
z statistic	0.0812
Significance level	P = 0.935
Ampl1_PRENEUMO ~ Beta1_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0165
Standard Error ^c	0.0637
95% Confidence Interval	-0.108 to 0.141
z statistic	0.259
Significance level	P = 0.796
Ampl1_PRENEUMO ~ Beta2_PRENEUMO	

Difference between areas	0.00957
Standard Error ^c	0.0606
95% Confidence Interval	-0.109 to 0.128
z statistic	0.158
Significance level	P = 0.875
Ampl1_PRENEUMO ~ Delta2_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0748
Standard Error ^c	0.0627
95% Confidence Interval	-0.0481 to 0.198
z statistic	1.193
Significance level	P = 0.233
Ampl2_PRENEUMO ~ Beta1_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0113
Standard Error ^c	0.0627
95% Confidence Interval	-0.112 to 0.134
z statistic	0.181
Significance level	P = 0.857
Ampl2_PRENEUMO ~ Beta2_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0147
Standard Error ^c	0.0592
95% Confidence Interval	-0.101 to 0.131
z statistic	0.249
Significance level	P = 0.803
Ampl2_PRENEUMO ~ Delta2_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0697
Standard Error ^c	0.0487
95% Confidence Interval	-0.0259 to 0.165
z statistic	1.429
Significance level	P = 0.153
Beta1_PRENEUMO ~ Beta2_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0261
Standard Error ^c	0.0635
95% Confidence Interval	-0.0984 to 0.151
z statistic	0.410
Significance level	P = 0.682
Beta1_PRENEUMO ~ Delta2_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0584
Standard Error ^c	0.0606
95% Confidence Interval	-0.0604 to 0.177
z statistic	0.963
Significance level	P = 0.335
Beta2_PRENEUMO ~ Delta2_PRENEUMO	
Difference between areas	0.0844
Standard Error ^c	0.0571
95% Confidence Interval	-0.0274 to 0.196
z statistic	1.479
Significance level	P = 0.139

9.1.5 : Administración de efedrina

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_PRE_EFED	0.676	0.0642	0.553 to 0.783
BisEMG_PRE_EFED	0.513	0.0695	0.391 to 0.634
BIS_PRE_EFED	0.497	0.0695	0.375 to 0.619
FEMG_PRE_EFED	0.584	0.0683	0.460 to 0.701
HR_PRE_EFED	0.808	0.0524	0.696 to 0.892
NIBPsys_PRE_EFED	0.694	0.0630	0.572 to 0.799
SEF1_PRE_EFE	0.482	0.0715	0.357 to 0.608
Ampl1_PRE_EFED	0.571	0.0748	0.435 to 0.699
Ampl2_PRE_EFED	0.550	0.0756	0.415 to 0.680
Beta1_PRE_EFED	0.522	0.0759	0.388 to 0.654
Beta2_PRE_EFED	0.502	0.0759	0.369 to 0.635
Delta2_PRE_EFED	0.540	0.0755	0.405 to 0.670

SPI_PRE_EFED ~ BisEMG_PRE_EFED	
Difference between areas	0.163
Standard Error ^c	0.0855
95% Confidence Interval	-0.00479 to 0.331
z statistic	1.904
Significance level	P = 0.057
SPI_PRE_EFED ~ BIS_PRE_EFED	
Difference between areas	0.179
Standard Error ^c	0.0876
95% Confidence Interval	0.00746 to 0.351
z statistic	2.045
Significance level	P = 0.041
SPI_PRE_EFED ~ FEMG_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0914
Standard Error ^c	0.0888
95% Confidence Interval	-0.0825 to 0.265
z statistic	1.030
Significance level	P = 0.303
SPI_PRE_EFED ~ HR_PRE_EFED	
Difference between areas	0.132
Standard Error ^c	0.0737
95% Confidence Interval	-0.0123 to 0.277
z statistic	1.793
Significance level	P = 0.073
SPI_PRE_EFED ~ NIBPsys_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0180
Standard Error ^c	0.0773
95% Confidence Interval	-0.134 to 0.169

z statistic	0.232
Significance level	P = 0.816
BisEMG_PRE_EFED ~ BIS_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0163
Standard Error ^c	0.0843
95% Confidence Interval	-0.149 to 0.182
z statistic	0.194
Significance level	P = 0.846
BisEMG_PRE_EFED ~ FEMG_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0714
Standard Error ^c	0.0746
95% Confidence Interval	-0.0747 to 0.218
z statistic	0.958
Significance level	P = 0.338
BisEMG_PRE_EFED ~ HR_PRE_EFED	
Difference between areas	0.295
Standard Error ^c	0.0865
95% Confidence Interval	0.126 to 0.465
z statistic	3.411
Significance level	P = 0.001
BisEMG_PRE_EFED ~ NIBPsys_PRE_EFED	
Difference between areas	0.181
Standard Error ^c	0.0884
95% Confidence Interval	0.00759 to 0.354
z statistic	2.046
Significance level	P = 0.041
BIS_PRE_EFED ~ FEMG_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0878
Standard Error ^c	0.0877
95% Confidence Interval	-0.0842 to 0.260
z statistic	1.000
Significance level	P = 0.317
BIS_PRE_EFED ~ HR_PRE_EFED	
Difference between areas	0.311
Standard Error ^c	0.0810
95% Confidence Interval	0.153 to 0.470
z statistic	3.843
Significance level	P < 0.001
BIS_PRE_EFED ~ NIBPsys_PRE_EFED	
Difference between areas	0.197
Standard Error ^c	0.0901
95% Confidence Interval	0.0206 to 0.374
z statistic	2.189
Significance level	P = 0.029
FEMG_PRE_EFED ~ HR_PRE_EFED	
Difference between areas	0.224
Standard Error ^c	0.0816

95% Confidence Interval	0.0638 to 0.384
z statistic	2.742
Significance level	P = 0.006
FEMG_PRE_EFED ~ NIBPsys_PRE_EFED	
Difference between areas	0.109
Standard Error ^c	0.0892
95% Confidence Interval	-0.0655 to 0.284
z statistic	1.226
Significance level	P = 0.220
HR_PRE_EFED ~ NIBPsys_PRE_EFED	
Difference between areas	0.114
Standard Error ^c	0.0674
95% Confidence Interval	-0.0178 to 0.246
z statistic	1.695
Significance level	P = 0.090

SPI_PRE_EFED ~ SEF1_PRE_EFE	
Difference between areas	0.187
Standard Error ^c	0.0950
95% Confidence Interval	0.00119 to 0.373
z statistic	1.972
Significance level	P = 0.049
BisEMG_PRE_EFED ~ SEF1_PRE_EFE	
Difference between areas	0.0390
Standard Error ^c	0.0958
95% Confidence Interval	-0.149 to 0.227
z statistic	0.407
Significance level	P = 0.684
BIS_PRE_EFED ~ SEF1_PRE_EFE	
Difference between areas	0.0441
Standard Error ^c	0.0674
95% Confidence Interval	-0.0881 to 0.176
z statistic	0.654
Significance level	P = 0.513
SEF1_PRE_EFE ~ HR_PRE_EFED	
Difference between areas	0.305
Standard Error ^c	0.0857
95% Confidence Interval	0.137 to 0.473
z statistic	3.564
Significance level	P < 0.001
SEF1_PRE_EFE ~ NIBPsys_PRE_EFED	
Difference between areas	0.208
Standard Error ^c	0.0945
95% Confidence Interval	0.0233 to 0.394
z statistic	2.206
Significance level	P = 0.027

Ampl1_PRE_EFED ~ Ampl2_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0207
Standard Error ^c	0.100
95% Confidence Interval	-0.176 to 0.217
z statistic	0.207
Significance level	P = 0.836
Ampl1_PRE_EFED ~ Beta1_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0484
Standard Error ^c	0.0986
95% Confidence Interval	-0.145 to 0.242
z statistic	0.491
Significance level	P = 0.623
Ampl1_PRE_EFED ~ Beta2_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0685
Standard Error ^c	0.0969
95% Confidence Interval	-0.121 to 0.259
z statistic	0.707
Significance level	P = 0.479
Ampl1_PRE_EFED ~ Delta2_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0311
Standard Error ^c	0.105
95% Confidence Interval	-0.174 to 0.237
z statistic	0.297
Significance level	P = 0.767
Ampl2_PRE_EFED ~ Beta1_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0276
Standard Error ^c	0.102
95% Confidence Interval	-0.173 to 0.228
z statistic	0.271
Significance level	P = 0.787
Ampl2_PRE_EFED ~ Beta2_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0478
Standard Error ^c	0.0971
95% Confidence Interval	-0.142 to 0.238
z statistic	0.493
Significance level	P = 0.622
Ampl2_PRE_EFED ~ Delta2_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0104
Standard Error ^c	0.0807
95% Confidence Interval	-0.148 to 0.169
z statistic	0.128
Significance level	P = 0.898
Beta1_PRE_EFED ~ Beta2_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0202
Standard Error ^c	0.0962
95% Confidence Interval	-0.168 to 0.209
z statistic	0.210

Significance level	P = 0.834
Beta1_PRE_EFED ~ Delta2_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0173
Standard Error ^c	0.102
95% Confidence Interval	-0.183 to 0.218
z statistic	0.169
Significance level	P = 0.866
Beta2_PRE_EFED ~ Delta2_PRE_EFED	
Difference between areas	0.0374
Standard Error ^c	0.0818
95% Confidence Interval	-0.123 to 0.198
z statistic	0.458
Significance level	P = 0.647

9.1.6 : Respuestas somáticas

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI	0.866	0.0409	0.773 to 0.931
BisEMG	0.805	0.0485	0.704 to 0.884
BIS	0.799	0.0491	0.697 to 0.879
FEMG	0.741	0.0545	0.633 to 0.831
HR	0.843	0.0440	0.747 to 0.914
NIBPsys	0.606	0.0621	0.493 to 0.712
SEF1	0.514	0.0641	0.401 to 0.626
Ampl1	0.574	0.0724	0.444 to 0.697
Ampl2	0.595	0.0719	0.465 to 0.716
Beta1	0.502	0.0731	0.374 to 0.630
Beta2	0.620	0.0710	0.490 to 0.738
Delta2	0.701	0.0648	0.574 to 0.809

SPI ~ BisEMG	
Difference between areas	0.0607
Standard Error ^c	0.0580
95% Confidence Interval	-0.0531 to 0.174
z statistic	1.046
Significance level	P = 0.296
SPI ~ BIS	
Difference between areas	0.0665
Standard Error ^c	0.0607
95% Confidence Interval	-0.0526 to 0.186
z statistic	1.095
Significance level	P = 0.274
SPI ~ FEMG	
Difference between areas	0.125
Standard Error ^c	0.0629
95% Confidence Interval	0.00132 to 0.248

z statistic	1.981
Significance level	P = 0.048
SPI ~ HR	
Difference between areas	0.0226
Standard Error ^c	0.0550
95% Confidence Interval	-0.0852 to 0.130
z statistic	0.412
Significance level	P = 0.681
SPI ~ NIBPsys	
Difference between areas	0.260
Standard Error ^c	0.0687
95% Confidence Interval	0.125 to 0.395
z statistic	3.781
Significance level	P < 0.001
BisEMG ~ BIS	
Difference between areas	0.00581
Standard Error ^c	0.0527
95% Confidence Interval	-0.0975 to 0.109
z statistic	0.110
Significance level	P = 0.912
BisEMG ~ FEMG	
Difference between areas	0.0639
Standard Error ^c	0.0417
95% Confidence Interval	-0.0178 to 0.146
z statistic	1.533
Significance level	P = 0.125
BisEMG ~ HR	
Difference between areas	0.0380
Standard Error ^c	0.0616
95% Confidence Interval	-0.0827 to 0.159
z statistic	0.618
Significance level	P = 0.537
BisEMG ~ NIBPsys	
Difference between areas	0.199
Standard Error ^c	0.0704
95% Confidence Interval	0.0611 to 0.337
z statistic	2.828
Significance level	P = 0.005
BIS ~ FEMG	
Difference between areas	0.0581
Standard Error ^c	0.0577
95% Confidence Interval	-0.0550 to 0.171
z statistic	1.007
Significance level	P = 0.314
BIS ~ HR	
Difference between areas	0.0438
Standard Error ^c	0.0629

95% Confidence Interval	-0.0795 to 0.167
z statistic	0.697
Significance level	P = 0.486
BIS ~ NIBPsys	
Difference between areas	0.193
Standard Error ^c	0.0651
95% Confidence Interval	0.0658 to 0.321
z statistic	2.970
Significance level	P = 0.003
FEMG ~ HR	
Difference between areas	0.102
Standard Error ^c	0.0639
95% Confidence Interval	-0.0233 to 0.227
z statistic	1.595
Significance level	P = 0.111
FEMG ~ NIBPsys	
Difference between areas	0.135
Standard Error ^c	0.0768
95% Confidence Interval	-0.0152 to 0.286
z statistic	1.762
Significance level	P = 0.078
HR ~ NIBPsys	
Difference between areas	0.237
Standard Error ^c	0.0739
95% Confidence Interval	0.0924 to 0.382
z statistic	3.209
Significance level	P = 0.001

SPI ~ SEF1	
Difference between areas	0.349
Standard Error ^c	0.0722
95% Confidence Interval	0.207 to 0.490
z statistic	4.828
Significance level	P < 0.001
BisEMG ~ HR	
Difference between areas	0.0530
Standard Error ^c	0.0622
95% Confidence Interval	-0.0689 to 0.175
z statistic	0.852
Significance level	P = 0.394
BisEMG ~ SEF1	
Difference between areas	0.286
Standard Error ^c	0.0796
95% Confidence Interval	0.130 to 0.442
z statistic	3.598
Significance level	P < 0.001
BIS ~ SEF1	

Difference between areas	0.280
Standard Error ^c	0.0774
95% Confidence Interval	0.129 to 0.432
z statistic	3.620
Significance level	P < 0.001
FEMG ~ SEF1	
Difference between areas	0.221
Standard Error ^c	0.0841
95% Confidence Interval	0.0559 to 0.386
z statistic	2.625
Significance level	P = 0.009
HR ~ SEF1	
Difference between areas	0.339
Standard Error ^c	0.0750
95% Confidence Interval	0.192 to 0.486
z statistic	4.524
Significance level	P < 0.001
Ampl1 ~ Ampl2	
Difference between areas	0.0212
Standard Error ^c	0.0907
95% Confidence Interval	-0.157 to 0.199
z statistic	0.234
Significance level	P = 0.815
Ampl1 ~ Beta1	
Difference between areas	0.0719
Standard Error ^c	0.0824
95% Confidence Interval	-0.0896 to 0.233
z statistic	0.873
Significance level	P = 0.383
Ampl1 ~ Beta2	
Difference between areas	0.0458
Standard Error ^c	0.0958
95% Confidence Interval	-0.142 to 0.234
z statistic	0.478
Significance level	P = 0.633
Ampl1 ~ Delta2	
Difference between areas	0.128
Standard Error ^c	0.0919
95% Confidence Interval	-0.0526 to 0.308
z statistic	1.388
Significance level	P = 0.165
Ampl2 ~ Beta1	
Difference between areas	0.0931
Standard Error ^c	0.0934
95% Confidence Interval	-0.0900 to 0.276
z statistic	0.996
Significance level	P = 0.319

Ampl2 ~ Beta2	
Difference between areas	0.0246
Standard Error ^c	0.0986
95% Confidence Interval	-0.169 to 0.218
z statistic	0.250
Significance level	P = 0.803
Ampl2 ~ Delta2	
Difference between areas	0.106
Standard Error ^c	0.0795
95% Confidence Interval	-0.0495 to 0.262
z statistic	1.338
Significance level	P = 0.181
Beta1 ~ Beta2	
Difference between areas	0.118
Standard Error ^c	0.0947
95% Confidence Interval	-0.0678 to 0.303
z statistic	1.244
Significance level	P = 0.214
Beta1 ~ Delta2	
Difference between areas	0.200
Standard Error ^c	0.0863
95% Confidence Interval	0.0303 to 0.369
z statistic	2.311
Significance level	P = 0.021
Beta2 ~ Delta2	
Difference between areas	0.0818
Standard Error ^c	0.0725
95% Confidence Interval	-0.0603 to 0.224
z statistic	1.128
Significance level	P = 0.259

9.1.7 : Manipulación de la vía aérea con ML

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_PREIOT	0.625	0.0646	0.506 to 0.734
BisEMG_PREIOT	0.574	0.0663	0.455 to 0.688
BISPREIOT	0.654	0.0633	0.535 to 0.760
FEMG_PREIOT	0.535	0.0669	0.416 to 0.651
HRPREIOT	0.630	0.0644	0.510 to 0.739
NIBPsys_PREIOT	0.554	0.0666	0.434 to 0.669
SEF1_PERIOT	0.547	0.0828	0.403 to 0.686
Ampl2PREIOT	0.675	0.0800	0.531 to 0.799
Ampl1_PREIOT	0.565	0.0821	0.420 to 0.702

SPI_PREIOT ~ BisEMG_PREIOT

Difference between 187reas	0.0509
Standard Error ^c	0.0875
95% Confidence Interval	-0.121 to 0.222
z statistic	0.581
Significance level	P = 0.561
SPI_PREIOT ~ BISPRIOT	
Difference between 187reas	0.0284
Standard Error ^c	0.0886
95% Confidence Interval	-0.145 to 0.202
z statistic	0.321
Significance level	P = 0.748
SPI_PREIOT ~ FEMG_PREIOT	
Difference between 187reas	0.0900
Standard Error ^c	0.0777
95% Confidence Interval	-0.0624 to 0.242
z statistic	1.158
Significance level	P = 0.247
SPI_PREIOT ~ HRPRIOT	
Difference between 187reas	0.00462
Standard Error ^c	0.0882
95% Confidence Interval	-0.168 to 0.178
z statistic	0.0524
Significance level	P = 0.958
SPI_PREIOT ~ NIBPsys_PREIOT	
Difference between 187reas	0.0715
Standard Error ^c	0.0899
95% Confidence Interval	-0.105 to 0.248
z statistic	0.795
Significance level	P = 0.427
BisEMG_PREIOT ~ BISPRIOT	
Difference between 187reas	0.0793
Standard Error ^c	0.0714
95% Confidence Interval	-0.0606 to 0.219
z statistic	1.111
Significance level	P = 0.267
BisEMG_PREIOT ~ FEMG_PREIOT	
Difference between 187reas	0.0391
Standard Error ^c	0.0505
95% Confidence Interval	-0.0599 to 0.138
z statistic	0.775
Significance level	P = 0.439

BisEMG_PREIOT ~ HRPREIOT	
Difference between 188reas	0.0555
Standard Error ^c	0.0868
95% Confidence Interval	-0.115 to 0.226
z statistic	0.639
Significance level	P = 0.523
BisEMG_PREIOT ~ NIBPsys_PREIOT	
Difference between 188reas	0.0206
Standard Error ^c	0.0881
95% Confidence Interval	-0.152 to 0.193
z statistic	0.234
Significance level	P = 0.815
BISPREIOT ~ FEMG_PREIOT	
Difference between 188reas	0.118
Standard Error ^c	0.0715
95% Confidence Interval	-0.0218 to 0.259
z statistic	1.655
Significance level	P = 0.098
BISPREIOT ~ HRPREIOT	
Difference between 188reas	0.0238
Standard Error ^c	0.0844
95% Confidence Interval	-0.142 to 0.189
z statistic	0.282
Significance level	P = 0.778
BISPREIOT ~ NIBPsys_PREIOT	
Difference between 188reas	0.0999
Standard Error ^c	0.0828
95% Confidence Interval	-0.0624 to 0.262
z statistic	1.207
Significance level	P = 0.228
FEMG_PREIOT ~ HRPREIOT	
Difference between 188reas	0.0946
Standard Error ^c	0.0886
95% Confidence Interval	-0.0791 to 0.268
z statistic	1.067
Significance level	P = 0.286
FEMG_PREIOT ~ NIBPsys_PREIOT	
Difference between 188reas	0.0185
Standard Error ^c	0.0847
95% Confidence Interval	-0.147 to 0.184
z statistic	0.218

Significance level	P = 0.827
HRPREIOT ~ NIBPsys_PREIOT	
Difference between 189reas	0.0761
Standard Error ^c	0.0831
95% Confidence Interval	-0.0868 to 0.239
z statistic	0.916
Significance level	P = 0.360

Beta1_PREIOT ~ Delta2PREIOT	
Difference between areas	0.0223
Standard Error ^c	0.105
95% Confidence Interval	-0.183 to 0.228
z statistic	0.213
Significance level	P = 0.832
Beta1_PREIOT ~ SEF1_PERIOT	
Difference between areas	0.0359
Standard Error ^c	0.0434
95% Confidence Interval	-0.0491 to 0.121
z statistic	0.828
Significance level	P = 0.408
Beta1_PREIOT ~ Ampl2PREIOT	
Difference between areas	0.164
Standard Error ^c	0.109
95% Confidence Interval	-0.0502 to 0.379
z statistic	1.501
Significance level	P = 0.133
Beta1_PREIOT ~ Ampl1_PREIOT	
Difference between areas	0.0534
Standard Error ^c	0.104
95% Confidence Interval	-0.151 to 0.258
z statistic	0.512
Significance level	P = 0.608
Beta2_PREIOT ~ Delta2PREIOT	
Difference between areas	0.0311
Standard Error ^c	0.0635
95% Confidence Interval	-0.0934 to 0.156
z statistic	0.490
Significance level	P = 0.624
Beta2_PREIOT ~ SEF1_PERIOT	
Difference between areas	0.0447
Standard Error ^c	0.115
95% Confidence Interval	-0.180 to 0.270
z statistic	0.389
Significance level	P = 0.697
Beta2_PREIOT ~ Ampl2PREIOT	

Difference between areas	0.173
Standard Error ^c	0.109
95% Confidence Interval	-0.0408 to 0.387
z statistic	1.586
Significance level	P = 0.113
Beta2_PREIOT ~ Ampl1_PREIOT	
Difference between areas	0.0622
Standard Error ^c	0.114
95% Confidence Interval	-0.161 to 0.286
z statistic	0.545
Significance level	P = 0.586
Delta2PREIOT ~ SEF1_PERIOT	
Difference between areas	0.0136
Standard Error ^c	0.107
95% Confidence Interval	-0.196 to 0.223
z statistic	0.127
Significance level	P = 0.899
Delta2PREIOT ~ Ampl2PREIOT	
Difference between areas	0.142
Standard Error ^c	0.104
95% Confidence Interval	-0.0623 to 0.346
z statistic	1.362
Significance level	P = 0.173
Delta2PREIOT ~ Ampl1_PREIOT	
Difference between areas	0.0311
Standard Error ^c	0.113
95% Confidence Interval	-0.190 to 0.252
z statistic	0.276
Significance level	P = 0.782
SEF1_PERIOT ~ Ampl2PREIOT	
Difference between areas	0.128
Standard Error ^c	0.105
95% Confidence Interval	-0.0774 to 0.334
z statistic	1.223
Significance level	P = 0.221
SEF1_PERIOT ~ Ampl1_PREIOT	
Difference between areas	0.0175
Standard Error ^c	0.0925
95% Confidence Interval	-0.164 to 0.199
z statistic	0.190
Significance level	P = 0.850
Ampl2PREIOT ~ Ampl1_PREIOT	
Difference between areas	0.111
Standard Error ^c	0.112
95% Confidence Interval	-0.108 to 0.330
z statistic	0.992
Significance level	P = 0.321

9.1.8 : Manipulación de la vía aérea con IOT

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_PREIOT	0.861	0.0285	0.804 to 0.907
BisEMG_PREIOT	0.603	0.0417	0.529 to 0.673
BISPREIOT	0.483	0.0423	0.411 to 0.557
FEMG_PREIOT	0.523	0.0423	0.449 to 0.596
HRPREIOT	0.753	0.0364	0.685 to 0.813
NIBPsys_PREIOT	0.603	0.0409	0.529 to 0.673
Ampl1_PREIOT	0.531	0.0498	0.443 to 0.617
Ampl2PREIOT	0.716	0.0439	0.632 to 0.790
Beta1_PREIOT	0.611	0.0483	0.523 to 0.694
Beta2_PREIOT	0.599	0.0488	0.511 to 0.682
Delta2PREIOT	0.675	0.0460	0.589 to 0.753
SEF1_PERIOT	0.613	0.0483	0.525 to 0.695

SPI_PREIOT ~ BisEMG_PREIOT	
Difference between areas	0.259
Standard Error ^c	0.0477
95% Confidence Interval	0.165 to 0.352
z statistic	5.420
Significance level	P < 0.001
SPI_PREIOT ~ BISPREIOT	
Difference between areas	0.378
Standard Error ^c	0.0499
95% Confidence Interval	0.280 to 0.476
z statistic	7.567
Significance level	P < 0.001
SPI_PREIOT ~ FEMG_PREIOT	
Difference between areas	0.338
Standard Error ^c	0.0495
95% Confidence Interval	0.241 to 0.435
z statistic	6.838
Significance level	P < 0.001
SPI_PREIOT ~ HRPREIOT	
Difference between areas	0.108
Standard Error ^c	0.0347
95% Confidence Interval	0.0402 to 0.176
z statistic	3.118
Significance level	P = 0.002
SPI_PREIOT ~ NIBPsys_PREIOT	
Difference between areas	0.259
Standard Error ^c	0.0472
95% Confidence Interval	0.166 to 0.351
z statistic	5.484

Significance level	P < 0.001
BisEMG_PREIOT ~ BISPRIOT	
Difference between areas	0.119
Standard Error ^c	0.0544
95% Confidence Interval	0.0127 to 0.226
z statistic	2.193
Significance level	P = 0.028
BisEMG_PREIOT ~ FEMG_PREIOT	
Difference between areas	0.0799
Standard Error ^c	0.0523
95% Confidence Interval	-0.0226 to 0.182
z statistic	1.528
Significance level	P = 0.127
BisEMG_PREIOT ~ HRPRIOT	
Difference between areas	0.150
Standard Error ^c	0.0516
95% Confidence Interval	0.0491 to 0.251
z statistic	2.912
Significance level	P = 0.004
BisEMG_PREIOT ~ NIBPsys_PREIOT	
Difference between areas	0.000226
Standard Error ^c	0.0574
95% Confidence Interval	-0.112 to 0.113
z statistic	0.00393
Significance level	P = 0.997
BISPRIOT ~ FEMG_PREIOT	
Difference between areas	0.0394
Standard Error ^c	0.0570
95% Confidence Interval	-0.0723 to 0.151
z statistic	0.691
Significance level	P = 0.489
BISPRIOT ~ HRPRIOT	
Difference between areas	0.269
Standard Error ^c	0.0520
95% Confidence Interval	0.168 to 0.371
z statistic	5.185
Significance level	P < 0.001
BISPRIOT ~ NIBPsys_PREIOT	
Difference between areas	0.119
Standard Error ^c	0.0584
95% Confidence Interval	0.00461 to 0.234
z statistic	2.039
Significance level	P = 0.041
FEMG_PREIOT ~ HRPRIOT	
Difference between areas	0.230
Standard Error ^c	0.0529
95% Confidence Interval	0.126 to 0.334

9 ANEXOS

z statistic	4.348
Significance level	P < 0.001
FEMG_PREIOT ~ NIBPsys_PREIOT	
Difference between areas	0.0797
Standard Error ^c	0.0564
95% Confidence Interval	-0.0309 to 0.190
z statistic	1.412
Significance level	P = 0.158
HRPREIOT ~ NIBPsys_PREIOT	
Difference between areas	0.150
Standard Error ^c	0.0519
95% Confidence Interval	0.0487 to 0.252
z statistic	2.899
Significance level	P = 0.004

Ampl1_PREIOT ~ Ampl2PREIOT	
Difference between areas	0.185
Standard Error ^c	0.0651
95% Confidence Interval	0.0579 to 0.313
z statistic	2.850
Significance level	P = 0.004
Ampl1_PREIOT ~ Beta1_PREIOT	
Difference between areas	0.0804
Standard Error ^c	0.0570
95% Confidence Interval	-0.0313 to 0.192
z statistic	1.410
Significance level	P = 0.159
Ampl1_PREIOT ~ Beta2_PREIOT	
Difference between areas	0.0684
Standard Error ^c	0.0673
95% Confidence Interval	-0.0636 to 0.200
z statistic	1.016
Significance level	P = 0.310
Ampl1_PREIOT ~ Delta2PREIOT	
Difference between areas	0.144
Standard Error ^c	0.0632
95% Confidence Interval	0.0205 to 0.268
z statistic	2.284
Significance level	P = 0.022
Ampl1_PREIOT ~ SEF1_PERIOT	
Difference between areas	0.0818
Standard Error ^c	0.0570
95% Confidence Interval	-0.0300 to 0.194
z statistic	1.434
Significance level	P = 0.152
Ampl2PREIOT ~ Beta1_PREIOT	
Difference between areas	0.105

9 ANEXOS

Standard Error ^c	0.0647
95% Confidence Interval	-0.0217 to 0.232
z statistic	1.624
Significance level	P = 0.104
Ampl2PREIOT ~ Beta2_PREIOT	
Difference between areas	0.117
Standard Error ^c	0.0610
95% Confidence Interval	-0.00244 to 0.237
z statistic	1.920
Significance level	P = 0.055
Ampl2PREIOT ~ Delta2PREIOT	
Difference between areas	0.0412
Standard Error ^c	0.0605
95% Confidence Interval	-0.0773 to 0.160
z statistic	0.681
Significance level	P = 0.496
Ampl2PREIOT ~ SEF1_PERIOT	
Difference between areas	0.104
Standard Error ^c	0.0647
95% Confidence Interval	-0.0233 to 0.231
z statistic	1.601
Significance level	P = 0.109
Beta1_PREIOT ~ Beta2_PREIOT	
Difference between areas	0.0120
Standard Error ^c	0.0681
95% Confidence Interval	-0.122 to 0.145
z statistic	0.176
Significance level	P = 0.861
Beta1_PREIOT ~ Delta2PREIOT	
Difference between areas	0.0639
Standard Error ^c	0.0646
95% Confidence Interval	-0.0627 to 0.191
z statistic	0.989
Significance level	P = 0.323
Beta1_PREIOT ~ SEF1_PERIOT	
Difference between areas	0.00143
Standard Error ^c	0.0145
95% Confidence Interval	-0.0270 to 0.0298
z statistic	0.0985
Significance level	P = 0.922
Beta2_PREIOT ~ Delta2PREIOT	
Difference between areas	0.0759
Standard Error ^c	0.0441
95% Confidence Interval	-0.0105 to 0.162
z statistic	1.722
Significance level	P = 0.085
Beta2_PREIOT ~ SEF1_PERIOT	

Difference between areas	0.0134
Standard Error ^c	0.0679
95% Confidence Interval	-0.120 to 0.146
z statistic	0.197
Significance level	P = 0.844
Delta2PREIOT ~ SEF1_PERIOT	
Difference between areas	0.0625
Standard Error ^c	0.0646
95% Confidence Interval	-0.0641 to 0.189
z statistic	0.967
Significance level	P = 0.333

9.1.9 : Curvas Roc para detección de respuestas somáticas SI, manipulación de la vía aérea con ML

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_NO_MOV	0.781	0.0923	0.577 to 0.918
BisEMG_NO_MOV	0.790	0.0907	0.586 to 0.924
BisEMG_NO_MOV	0.790	0.0907	0.586 to 0.924
FEMG_NO_MOV	0.743	0.0985	0.535 to 0.892
HR_NO_MOV	0.843	0.0797	0.648 to 0.955
NIBPsys_NO_MOV	0.592	0.113	0.383 to 0.779
Ampl1_NO_MOV	0.594	0.134	0.349 to 0.809
Ampl2_NO_MOV	0.517	0.136	0.280 to 0.748
Beta1_NO_MOV	0.656	0.127	0.406 to 0.854
Beta2_NO_MOV	0.556	0.135	0.314 to 0.779
Delta2_NO_MOV	0.489	0.136	0.257 to 0.724

SPI_NO_MOV ~ BisEMG_NO_MOV	
Difference between areas	0.00888
Standard Error ^c	0.116
95% Confidence Interval	-0.219 to 0.237
z statistic	0.0762
Significance level	P = 0.939
SPI_NO_MOV ~ BisEMG_NO_NO_MOV	
Difference between areas	0.00888
Standard Error ^c	0.116
95% Confidence Interval	-0.219 to 0.237
z statistic	0.0762
Significance level	P = 0.939
SPI_NO_MOV ~ FEMG_NO_MOV	
Difference between areas	0.0385
Standard Error ^c	0.117
95% Confidence Interval	-0.190 to 0.267

z statistic	0.330
Significance level	P = 0.741
SPI_NO_MOV ~ HR_NO_MOV	
Difference between areas	0.0621
Standard Error ^c	0.120
95% Confidence Interval	-0.174 to 0.298
z statistic	0.516
Significance level	P = 0.606
SPI_NO_MOV ~ NIBPsys_NO_MOV	
Difference between areas	0.189
Standard Error ^c	0.140
95% Confidence Interval	-0.0853 to 0.464
z statistic	1.351
Significance level	P = 0.177
BisEMG_NO_MOV ~ BisEMG_NO_MOV	
Difference between areas	0.000
Standard Error ^c	0.000
95% Confidence Interval	0.000 to 0.000
Significance level	P = 1.000
BisEMG_NO_MOV ~ FEMG_NO_MOV	
Difference between areas	0.0473
Standard Error ^c	0.0782
95% Confidence Interval	-0.106 to 0.201
z statistic	0.605
Significance level	P = 0.545
BisEMG_NO_MOV ~ HR_NO_MOV	
Difference between areas	0.0533
Standard Error ^c	0.114
95% Confidence Interval	-0.170 to 0.277
z statistic	0.467
Significance level	P = 0.640
BisEMG_NO_MOV ~ NIBPsys_NO_MOV	
Difference between areas	0.198
Standard Error ^c	0.116
95% Confidence Interval	-0.0293 to 0.426
z statistic	1.708
Significance level	P = 0.088
BisEMG_NO_MOV ~ FEMG_NO_MOV	
Difference between areas	0.0473
Standard Error ^c	0.0782
95% Confidence Interval	-0.106 to 0.201
z statistic	0.605
Significance level	P = 0.545
BisEMG_NO_MOV ~ HR_NO_MOV	
Difference between areas	0.0533
Standard Error ^c	0.114
95% Confidence Interval	-0.170 to 0.277

9 ANEXOS

z statistic	0.467
Significance level	P = 0.640
BisEMG_NO_MOV ~ NIBPsys_NO_MOV	
Difference between areas	0.198
Standard Error ^c	0.116
95% Confidence Interval	-0.0293 to 0.426
z statistic	1.708
Significance level	P = 0.088
FEMG_NO_MOV ~ HR_NO_MOV	
Difference between areas	0.101
Standard Error ^c	0.118
95% Confidence Interval	-0.130 to 0.331
z statistic	0.856
Significance level	P = 0.392
FEMG_NO_MOV ~ NIBPsys_NO_MOV	
Difference between areas	0.151
Standard Error ^c	0.131
95% Confidence Interval	-0.105 to 0.407
z statistic	1.156
Significance level	P = 0.248
HR_NO_MOV ~ NIBPsys_NO_MOV	
Difference between areas	0.251
Standard Error ^c	0.122
95% Confidence Interval	0.0114 to 0.492
z statistic	2.053
Significance level	P = 0.040
Ampl1_NO_MOV ~ Ampl2_NO_MOV	
Difference between areas	0.0778
Standard Error ^c	0.142
95% Confidence Interval	-0.201 to 0.357
z statistic	0.547
Significance level	P = 0.585
Ampl1_NO_MOV ~ Beta1_NO_MOV	
Difference between areas	0.0611
Standard Error ^c	0.164
95% Confidence Interval	-0.261 to 0.383
z statistic	0.372
Significance level	P = 0.710
Ampl1_NO_MOV ~ Beta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.0389
Standard Error ^c	0.130
95% Confidence Interval	-0.216 to 0.294
z statistic	0.299
Significance level	P = 0.765
Ampl1_NO_MOV ~ Delta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.106

9 ANEXOS

Standard Error ^c	0.169
95% Confidence Interval	-0.226 to 0.437
z statistic	0.624
Significance level	P = 0.533
Ampl2_NO_MOV ~ Beta1_NO_MOV	
Difference between areas	0.139
Standard Error ^c	0.144
95% Confidence Interval	-0.143 to 0.420
z statistic	0.967
Significance level	P = 0.333
Ampl2_NO_MOV ~ Beta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.0389
Standard Error ^c	0.157
95% Confidence Interval	-0.269 to 0.346
z statistic	0.248
Significance level	P = 0.804
Ampl2_NO_MOV ~ Delta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.0278
Standard Error ^c	0.142
95% Confidence Interval	-0.251 to 0.307
z statistic	0.195
Significance level	P = 0.845
Beta1_NO_MOV ~ Beta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.1000
Standard Error ^c	0.179
95% Confidence Interval	-0.251 to 0.451
z statistic	0.558
Significance level	P = 0.577
Beta1_NO_MOV ~ Delta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.167
Standard Error ^c	0.163
95% Confidence Interval	-0.153 to 0.486
z statistic	1.023
Significance level	P = 0.306
Beta2_NO_MOV ~ Delta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.0667
Standard Error ^c	0.107
95% Confidence Interval	-0.143 to 0.276
z statistic	0.623
Significance level	P = 0.533

9 ANEXOS

9.1.10 : Curvas Roc, para detección respuestas somáticas manipulación de la vía aérea con IOT

	AUC	SE ^a	95% CI ^b
SPI_NO_MOV	0.892	0.0448	0.781 to 0.958
BisEMG_NO_MOV	0.825	0.0560	0.702 to 0.913
BIS_NO_MOV	0.767	0.0634	0.636 to 0.868
FEMG_NO_MOV	0.746	0.0656	0.613 to 0.852
HR_NO_MOV	0.845	0.0530	0.725 to 0.928
NIBPsys_NO_MOV	0.618	0.0746	0.480 to 0.744
Ampl1_NO_MOV	0.572	0.0869	0.416 to 0.718
Ampl2_NO_MOV	0.627	0.0849	0.470 to 0.766
Beta1_NO_MOV	0.532	0.0875	0.377 to 0.682
Beta2_NO_MOV	0.650	0.0837	0.493 to 0.786
Delta2_NO_MOV	0.831	0.0606	0.690 to 0.926

SPI_NO_MOV ~ BisEMG_NO_MOV	
Difference between areas	0.0665
Standard Error ^c	0.0669
95% Confidence Interval	-0.0645 to 0.198
z statistic	0.995
Significance level	P = 0.320
SPI_NO_MOV ~ BIS_NO_MOV	
Difference between areas	0.125
Standard Error ^c	0.0739
95% Confidence Interval	-0.0199 to 0.270
z statistic	1.691
Significance level	P = 0.091
SPI_NO_MOV ~ FEMG_NO_MOV	
Difference between areas	0.146
Standard Error ^c	0.0756
95% Confidence Interval	-0.00232 to 0.294
z statistic	1.929
Significance level	P = 0.054
SPI_NO_MOV ~ HR_NO_MOV	
Difference between areas	0.0462
Standard Error ^c	0.0593
95% Confidence Interval	-0.0701 to 0.162
z statistic	0.779
Significance level	P = 0.436
SPI_NO_MOV ~ NIBPsys_NO_MOV	
Difference between areas	0.273
Standard Error ^c	0.0815
95% Confidence Interval	0.114 to 0.433
z statistic	3.355
Significance level	P = 0.001
BisEMG_NO_MOV ~ BIS_NO_MOV	
Difference between areas	0.0585
Standard Error ^c	0.0635
95% Confidence Interval	-0.0660 to 0.183

z statistic	0.921
Significance level	P = 0.357
BisEMG_NO_MOV ~ FEMG_NO_MOV	
Difference between areas	0.0794
Standard Error ^c	0.0530
95% Confidence Interval	-0.0245 to 0.183
z statistic	1.498
Significance level	P = 0.134
BisEMG_NO_MOV ~ HR_NO_MOV	
Difference between areas	0.0203
Standard Error ^c	0.0682
95% Confidence Interval	-0.113 to 0.154
z statistic	0.298
Significance level	P = 0.766
BisEMG_NO_MOV ~ NIBPsys_NO_MOV	
Difference between areas	0.207
Standard Error ^c	0.0867
95% Confidence Interval	0.0369 to 0.377
z statistic	2.386
Significance level	P = 0.017
BIS_NO_MOV ~ FEMG_NO_MOV	
Difference between areas	0.0209
Standard Error ^c	0.0754
95% Confidence Interval	-0.127 to 0.169
z statistic	0.278
Significance level	P = 0.781
BIS_NO_MOV ~ HR_NO_MOV	
Difference between areas	0.0788
Standard Error ^c	0.0742
95% Confidence Interval	-0.0666 to 0.224
z statistic	1.063
Significance level	P = 0.288
BIS_NO_MOV ~ NIBPsys_NO_MOV	
Difference between areas	0.148
Standard Error ^c	0.0841
95% Confidence Interval	-0.0164 to 0.313
z statistic	1.765
Significance level	P = 0.078
FEMG_NO_MOV ~ HR_NO_MOV	
Difference between areas	0.0998
Standard Error ^c	0.0712
95% Confidence Interval	-0.0399 to 0.239
z statistic	1.400
Significance level	P = 0.161
FEMG_NO_MOV ~ NIBPsys_NO_MOV	
Difference between areas	0.127
Standard Error ^c	0.0981

95% Confidence Interval	-0.0649 to 0.320
z statistic	1.299
Significance level	P = 0.194
HR_NO_MOV ~ NIBPsys_NO_MOV	
Difference between areas	0.227
Standard Error ^c	0.0843
95% Confidence Interval	0.0620 to 0.392
z statistic	2.695
Significance level	P = 0.007

Ampl1_NO_MOV ~ Ampl2_NO_MOV	
Difference between areas	0.0550
Standard Error ^c	0.110
95% Confidence Interval	-0.161 to 0.271
z statistic	0.500
Significance level	P = 0.617

Ampl1_NO_MOV ~ Beta1_NO_MOV	
Difference between areas	0.0400
Standard Error ^c	0.0927
95% Confidence Interval	-0.142 to 0.222
z statistic	0.432
Significance level	P = 0.666

Ampl1_NO_MOV ~ Beta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.0780
Standard Error ^c	0.117
95% Confidence Interval	-0.151 to 0.307
z statistic	0.667
Significance level	P = 0.505

Ampl1_NO_MOV ~ Delta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.259
Standard Error ^c	0.0997
95% Confidence Interval	0.0636 to 0.454
z statistic	2.598
Significance level	P = 0.009

Ampl2_NO_MOV ~ Beta1_NO_MOV	
Difference between areas	0.0950
Standard Error ^c	0.113
95% Confidence Interval	-0.126 to 0.316
z statistic	0.842
Significance level	P = 0.400

Ampl2_NO_MOV ~ Beta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.0230
Standard Error ^c	0.116
95% Confidence Interval	-0.204 to 0.250
z statistic	0.198
Significance level	P = 0.843

Ampl2_NO_MOV ~ Delta2_NO_MOV	
-------------------------------------	--

Difference between areas	0.204
Standard Error ^c	0.0861
95% Confidence Interval	0.0353 to 0.373
z statistic	2.370
Significance level	P = 0.018
Beta1_NO_MOV ~ Beta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.118
Standard Error ^c	0.118
95% Confidence Interval	-0.114 to 0.350
z statistic	0.996
Significance level	P = 0.319
Beta1_NO_MOV ~ Delta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.299
Standard Error ^c	0.102
95% Confidence Interval	0.0997 to 0.498
z statistic	2.941
Significance level	P = 0.003
Beta2_NO_MOV ~ Delta2_NO_MOV	
Difference between areas	0.181
Standard Error ^c	0.0973
95% Confidence Interval	-0.00964 to 0.372
z statistic	1.861
Significance level	P = 0.063

9.2 MODELO LINEAL GENERALIZADO PARA LOS CUATRO PRIMEROS TIEMPOS (INDUCCIÓN- INICIO VENTILACIÓN MANUAL, PREMANIPULACIÓN VÍA AÉREA Y TRAS LA MANIPULACIÓN DE LA VÍA AÉREA)

Contrastes multivariados

Efecto		Valor	F	Gl del error	Sig.	
Entre sujetos	Intersección	Traza de Pillai	,997	455,910 ^b	16,000	,000
		Lambda de Wilks	,003	455,910 ^b	16,000	,000
		Traza de Hotelling	313,438	455,910 ^b	16,000	,000
	MLINDUCC	Raíz mayor de Roy	313,438	455,910 ^b	16,000	,000
		Traza de Pillai	,611	2,285 ^b	16,000	,065
		Lambda de Wilks	,389	2,285 ^b	16,000	,065
		Traza de Hotelling	1,571	2,285 ^b	16,000	,065
		Raíz mayor de Roy	1,571	2,285 ^b	16,000	,065
		Traza de Pillai	c	.	.	.
		Lambda de Wilks	c	.	.	.
Intra-sujetos	factor1	Traza de Hotelling	c	.	.	.
		Raíz mayor de Roy	c	.	.	.
		Traza de Pillai	c	.	.	.
	factor1 * MLINDUCC	Lambda de Wilks	c	.	.	.
		Traza de Hotelling	c	.	.	.
		Raíz mayor de Roy	c	.	.	.
		Traza de Pillai	c	.	.	.

Prueba de esfericidad de Mauchly^a

Efecto intra-sujetos	Medida	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	Sig.	Epsilon ^b		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite-inferior
factor1	FC	,499	17,163	,004	,705	,799	,333
	PAS	,244	34,871	,000	,535	,587	,333
	FEMG	,123	51,819	,000	,463	,500	,333
	AMpl1	,596	12,811	,025	,775	,888	,333
	SEF1	,779	6,167	,291	,860	,999	,333
	BETA1	,479	18,217	,003	,670	,755	,333
	Ampl2	,808	5,272	,384	,889	1,000	,333
	Delta2	,263	33,061	,000	,604	,671	,333
	BIS	,222	37,212	,000	,568	,628	,333
	BISEMG	,829	4,638	,462	,891	1,000	,333
	SPI	,835	4,453	,487	,885	1,000	,333

9.2.1 : Pruebas de efectos intra-sujetos

Multivariante^{a,b}

Efecto intra-sujetos	Valor	F	Gl del error	Sig.	
factor1	Traza de Pillai	1,335	5,105	210,000	,000
	Lambda de Wilks	,097	7,361	201,045	,000
	Traza de Hotelling	5,391	10,891	200,000	,000
	Raíz mayor de Roy	4,692	29,857 ^c	70,000	,000
factor1 * MLINDUCC	Traza de Pillai	,496	1,259	210,000	,169
	Lambda de Wilks	,574	1,264	201,045	,166
	Traza de Hotelling	,627	1,267	200,000	,164
	Raíz mayor de Roy	,361	2,297 ^c	70,000	,018

a. Diseño: Intersección + MLINDUCC

Diseño intra-sujetos: factor1

b. Las pruebas se basan en las variables promediadas.

c. El estadístico es un límite superior para la F el cual ofrece un límite inferior para el nivel de significación.

Contrastes univariados

Origen	Medida	Suma de cuadrados tipo III	Media cuadrática	F	Sig.	
factor1	FC	Esfericidad asumida	1865,380	621,793	6,291	,001
		Greenhouse-Geisser	1865,380	881,358	6,291	,003
		Huynh-Feldt	1865,380	778,041	6,291	,002
		Límite-inferior	1865,380	1865,380	6,291	,019
	PAS	Esfericidad asumida	5019,730	1673,243	8,099	,000
		Greenhouse-Geisser	5019,730	3128,231	8,099	,002
		Huynh-Feldt	5019,730	2852,483	8,099	,001
		Límite-inferior	5019,730	5019,730	8,099	,009
	FEMG	Esfericidad asumida	164,491	54,830	23,633	,000
		Greenhouse-Geisser	164,491	118,446	23,633	,000
		Huynh-Feldt	164,491	109,756	23,633	,000
		Límite-inferior	164,491	164,491	23,633	,000
	AMpl1	Esfericidad asumida	244,726	81,575	,884	,453

9 ANEXOS

factor1 * MLINDUCC	SEF1	Greenhouse-Geisser	244,726	105,296	,884	,432
		Huynh-Feldt	244,726	91,858	,884	,444
		Límite-inferior	244,726	244,726	,884	,356
	BETA1	Esfericidad asumida	45,706	15,235	,858	,467
		Greenhouse-Geisser	45,706	17,721	,858	,453
		Huynh-Feldt	45,706	15,245	,858	,467
	Ampl2	Límite-inferior	45,706	45,706	,858	,363
		Esfericidad asumida	104,275	34,758	1,845	,146
		Greenhouse-Geisser	104,275	51,853	1,845	,168
	Delta2	Huynh-Feldt	104,275	46,061	1,845	,162
		Límite-inferior	104,275	104,275	1,845	,186
		Esfericidad asumida	1336,641	445,547	2,177	,097
	BIS	Greenhouse-Geisser	1336,641	501,040	2,177	,106
		Huynh-Feldt	1336,641	445,547	2,177	,097
		Límite-inferior	1336,641	1336,641	2,177	,152
	BISEMG	Esfericidad asumida	639,162	213,054	1,621	,191
		Greenhouse-Geisser	639,162	352,920	1,621	,210
		Huynh-Feldt	639,162	317,403	1,621	,207
	SPI	Límite-inferior	639,162	639,162	1,621	,214
		Esfericidad asumida	35407,864	11802,621	52,088	,000
		Greenhouse-Geisser	35407,864	20764,603	52,088	,000
	FC	Huynh-Feldt	35407,864	18804,547	52,088	,000
		Límite-inferior	35407,864	35407,864	52,088	,000
		Esfericidad asumida	2754,791	918,264	35,274	,000
	PAS	Greenhouse-Geisser	2754,791	1030,113	35,274	,000
		Huynh-Feldt	2754,791	918,264	35,274	,000
		Límite-inferior	2754,791	2754,791	35,274	,000
	FC	Esfericidad asumida	14114,369	4704,790	25,290	,000
Greenhouse-Geisser		14114,369	5317,183	25,290	,000	
Huynh-Feldt		14114,369	4704,790	25,290	,000	
PAS	Límite-inferior	14114,369	14114,369	25,290	,000	
	Esfericidad asumida	239,522	79,841	,808	,493	
	Greenhouse-Geisser	239,522	113,170	,808	,457	
PAS	Huynh-Feldt	239,522	99,904	,808	,470	
	Límite-inferior	239,522	239,522	,808	,377	
	Esfericidad asumida	649,087	216,362	1,047	,376	
PAS	Greenhouse-Geisser	649,087	404,503	1,047	,346	

9 ANEXOS

		Huynh-Feldt	649,087	368,847	1,047	,351
		Límite-inferior	649,087	649,087	1,047	,316
		Esfericidad asumida	5,470	1,823	,786	,505
	FEMG	Greenhouse-Geisser	5,470	3,939	,786	,421
		Huynh-Feldt	5,470	3,650	,786	,429
		Límite-inferior	5,470	5,470	,786	,383
		Esfericidad asumida	117,324	39,108	,424	,736
	AMpl1	Greenhouse-Geisser	117,324	50,480	,424	,687
		Huynh-Feldt	117,324	44,038	,424	,713
		Límite-inferior	117,324	117,324	,424	,521
		Esfericidad asumida	53,114	17,705	,997	,399
	SEF1	Greenhouse-Geisser	53,114	20,593	,997	,391
		Huynh-Feldt	53,114	17,716	,997	,399
		Límite-inferior	53,114	53,114	,997	,327
		Esfericidad asumida	29,239	9,746	,517	,672
	BETA1	Greenhouse-Geisser	29,239	14,540	,517	,600
		Huynh-Feldt	29,239	12,916	,517	,621
		Límite-inferior	29,239	29,239	,517	,478
		Esfericidad asumida	2205,866	735,289	3,592	,017
	Ampl2	Greenhouse-Geisser	2205,866	826,869	3,592	,022
		Huynh-Feldt	2205,866	735,289	3,592	,017
		Límite-inferior	2205,866	2205,866	3,592	,069
		Esfericidad asumida	157,305	52,435	,399	,754
	Delta2	Greenhouse-Geisser	157,305	86,858	,399	,653
		Huynh-Feldt	157,305	78,116	,399	,674
		Límite-inferior	157,305	157,305	,399	,533
		Esfericidad asumida	354,685	118,228	,522	,669
	BIS	Greenhouse-Geisser	354,685	208,002	,522	,569
		Huynh-Feldt	354,685	188,368	,522	,586
		Límite-inferior	354,685	354,685	,522	,477
		Esfericidad asumida	361,648	120,549	4,631	,005
	BISEMG	Greenhouse-Geisser	361,648	135,233	4,631	,007
		Huynh-Feldt	361,648	120,549	4,631	,005
		Límite-inferior	361,648	361,648	4,631	,041
		Esfericidad asumida	1754,512	584,837	3,144	,030
	SPI	Greenhouse-Geisser	1754,512	660,962	3,144	,036
		Huynh-Feldt	1754,512	584,837	3,144	,030
		Límite-inferior	1754,512	1754,512	3,144	,088
		Esfericidad asumida	7709,201	98,836		
Error(factor1)	FC	Greenhouse-Geisser	7709,201	140,095		
		Huynh-Feldt	7709,201	123,672		

9 ANEXOS

	Límite-inferior	7709,201	296,508
	Esfericidad asumida	16114,564	206,597
PAS	Greenhouse-Geisser	16114,564	386,246
	Huynh-Feldt	16114,564	352,199
	Límite-inferior	16114,564	619,791
	Esfericidad asumida	180,968	2,320
FEMG	Greenhouse-Geisser	180,968	5,012
	Huynh-Feldt	180,968	4,644
	Límite-inferior	180,968	6,960
	Esfericidad asumida	7198,614	92,290
AMpl1	Greenhouse-Geisser	7198,614	119,127
	Huynh-Feldt	7198,614	103,923
	Límite-inferior	7198,614	276,870
	Esfericidad asumida	1385,616	17,764
SEF1	Greenhouse-Geisser	1385,616	20,662
	Huynh-Feldt	1385,616	17,775
	Límite-inferior	1385,616	53,293
	Esfericidad asumida	1469,689	18,842
BETA1	Greenhouse-Geisser	1469,689	28,109
	Huynh-Feldt	1469,689	24,969
	Límite-inferior	1469,689	56,527
	Esfericidad asumida	15966,317	204,696
Ampl2	Greenhouse-Geisser	15966,317	230,191
	Huynh-Feldt	15966,317	204,696
	Límite-inferior	15966,317	614,089
	Esfericidad asumida	10250,409	131,416
Delta2	Greenhouse-Geisser	10250,409	217,687
	Huynh-Feldt	10250,409	195,780
	Límite-inferior	10250,409	394,247
	Esfericidad asumida	17673,886	226,588
BIS	Greenhouse-Geisser	17673,886	398,642
	Huynh-Feldt	17673,886	361,012
	Límite-inferior	17673,886	679,765
	Esfericidad asumida	2030,504	26,032
BISEMG	Greenhouse-Geisser	2030,504	29,203
	Huynh-Feldt	2030,504	26,032

9 ANEXOS

	Límite-inferior	2030,504	78,096		
	Esfericidad asumida	14510,640	186,034		
SPI	Greenhouse-Geisser	14510,640	210,249		
	Huynh-Feldt	14510,640	186,034		
	Límite-inferior	14510,640	558,102		

9.2.2 : Pruebas de contrastes intra-sujetos

Origen	Medida	factor1	Suma de cuadrados tipo III	Media cuadrática	F	Sig.
factor1	FC	Lineal	652,691	652,691	3,604	,069
		Cuadrático	630,879	630,879	9,191	,005
		Cúbico	581,810	581,810	12,445	,002
	PAS	Lineal	4707,410	4707,410	10,331	,003
		Cuadrático	286,483	286,483	4,179	,051
		Cúbico	25,838	25,838	,270	,607
	FEMG	Lineal	95,648	95,648	25,668	,000
		Cuadrático	63,250	63,250	27,310	,000
		Cúbico	5,593	5,593	6,093	,020
	AMpl1	Lineal	236,030	236,030	2,662	,115
		Cuadrático	4,316	4,316	,043	,838
		Cúbico	4,380	4,380	,050	,824
	SEF1	Lineal	29,544	29,544	1,727	,200

9 ANEXOS

factor1 * MLINDUCC	BETA1	Cuadrático	1,771	1,771	,084	,775
		Cúbico	14,391	14,391	,957	,337
		Lineal	22,165	22,165	,757	,392
	Ampl2	Cuadrático	41,153	41,153	3,368	,078
		Cúbico	40,958	40,958	2,728	,111
		Lineal	711,858	711,858	3,031	,094
	Delta2	Cuadrático	128,964	128,964	,548	,466
		Cúbico	495,819	495,819	3,448	,075
		Lineal	547,208	547,208	2,904	,100
	BIS	Cuadrático	52,858	52,858	,372	,547
		Cúbico	39,096	39,096	,615	,440
		Lineal	29150,655	29150,655	153,523	,000
	BISEMG	Cuadrático	6135,456	6135,456	39,624	,000
		Cúbico	121,753	121,753	,363	,552
		Lineal	1877,916	1877,916	93,244	,000
	SPI	Cuadrático	862,074	862,074	34,207	,000
		Cúbico	14,801	14,801	,452	,507
		Lineal	5753,069	5753,069	23,753	,000
	FC	Cuadrático	5958,942	5958,942	32,788	,000
		Cúbico	2402,358	2402,358	17,908	,000
		Lineal	82,534	82,534	,456	,506
	PAS	Cuadrático	1,522	1,522	,022	,883
		Cúbico	155,467	155,467	3,325	,080
		Lineal	35,767	35,767	,078	,782
	FEMG	Cuadrático	443,983	443,983	6,477	,017
		Cúbico	169,338	169,338	1,772	,195
		Lineal	1,606	1,606	,431	,517
	AMpl1	Cuadrático	3,046	3,046	1,315	,262
		Cúbico	,817	,817	,890	,354
		Lineal	39,290	39,290	,443	,512
SEF1	Cuadrático	6,309	6,309	,062	,805	
	Cúbico	71,726	71,726	,825	,372	
	Lineal	36,804	36,804	2,151	,154	
BETA1	Cuadrático	2,285	2,285	,108	,745	
	Cúbico	14,025	14,025	,933	,343	
	Lineal	23,715	23,715	,810	,376	
	Cuadrático	1,403	1,403	,115	,737	
	Cúbico	4,122	4,122	,275	,605	

9 ANEXOS

Error(factor1)	Ampl2	Lineal	1704,858	1704,858	7,258	,012
		Cuadrático	408,004	408,004	1,733	,199
		Cúbico	93,004	93,004	,647	,429
	Delta2	Lineal	77,922	77,922	,414	,526
		Cuadrático	76,001	76,001	,534	,471
		Cúbico	3,382	3,382	,053	,819
	BIS	Lineal	176,105	176,105	,927	,344
		Cuadrático	156,277	156,277	1,009	,324
		Cúbico	22,303	22,303	,067	,798
	BISEMG	Lineal	357,130	357,130	17,733	,000
		Cuadrático	4,502	4,502	,179	,676
		Cúbico	,016	,016	,000	,983
	SPI	Lineal	66,312	66,312	,274	,605
		Cuadrático	105,013	105,013	,578	,454
		Cúbico	1583,186	1583,186	11,801	,002
	FC	Lineal	4709,014	181,116		
		Cuadrático	1784,648	68,640		
		Cúbico	1215,539	46,751		
	PAS	Lineal	11847,339	455,667		
		Cuadrático	1782,330	68,551		
		Cúbico	2484,896	95,573		
	FEMG	Lineal	96,884	3,726		
		Cuadrático	60,217	2,316		
		Cúbico	23,868	,918		
	AMpl1	Lineal	2305,751	88,683		
		Cuadrático	2632,596	101,254		
		Cúbico	2260,267	86,933		
	SEF1	Lineal	444,909	17,112		
		Cuadrático	549,877	21,149		
		Cúbico	390,830	15,032		
BETA1	Lineal	761,571	29,291			
	Cuadrático	317,705	12,219			
	Cúbico	390,414	15,016			
Ampl2	Lineal	6107,227	234,893			
	Cuadrático	6119,889	235,380			
	Cúbico	3739,201	143,815			
Delta2	Lineal	4899,264	188,433			
	Cuadrático	3697,606	142,216			

9 ANEXOS

	Cúbico	1653,539	63,598		
	Lineal	4936,817	189,878		
BIS	Cuadrático	4025,902	154,842		
	Cúbico	8711,168	335,045		
	Lineal	523,633	20,140		
BISEMG	Cuadrático	655,239	25,201		
	Cúbico	851,633	32,755		
	Lineal	6297,393	242,207		
SPI	Cuadrático	4725,299	181,742		
	Cúbico	3487,948	134,152		

Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas error^a

	F	Sig.
HR INDUCC	2,720	,111
HR VENTIL	4,077	,054
HRPREIOT	,958	,337
HR IOT	1,291	,266
NIBPsys INDUCC	,054	,818
NIBPsys VENTIL	,000	,986
NIBPsys PREIOT	,477	,496
NIBPsys IOT	1,712	,202
FEMG INDUCC	,484	,493
FEMG VENTIL	,792	,382
FEMG PREIOT	9,811	,004
FEMG IOT	12,488	,002
Ampl1 INDUCC	1,305	,264
Ampl1 VENTIL	1,196	,284
Ampl1 PREIOT	,506	,483
Ampl1 IOT	,086	,771
SEF1 INDUCC	1,028	,320
SEF1 VENTIL	1,446	,240
SEF1 PERIOT	,370	,548
SEF1 IOT	,621	,438
Beta INDUCC	1,008	,325
Beta1 VENTIL	,372	,547
Beta1 PREIOT	,002	,964

Beta1 IOT	1,189	,286
Ampl2 INDUCC	25,663	,000
Ampl2VENTIL	1,768	,195
Ampl2PREIOT	4,289	,048
Ampl2 IOT	1,908	,179
Delta2 INDUCC	1,952	,174
Delta2 VENTIL	,116	,736
Delta2PREIOT	,616	,440
Delta2 IOT	,339	,565
BIS INDUCC	,172	,682
BIS VENTIL	1,189	,286
BISPREIOT	,061	,807
BIS IOT	,070	,793
BisEMG INDUCC	4,173	,051
BisEMG VENTIL	,042	,840
BisEMG PREIOT	4,082	,054
BisEMG IOT	14,809	,001
SPI INDUCC	,400	,533
SPI VENTIL	,135	,716
SPI PREIOT	,824	,372
SPI IOT	,030	,863

Contrasta la hipótesis nula de que la varianza error de la variable dependiente es igual a lo largo de todos los grupos.

a. Diseño: Intersección + MLINDUCC

Diseño intra-sujetos: factor1

9.2.3 : Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable transformada: Promedio

Origen	Medida	Suma de cuadrados tipo III	Media cuadrática	F	Sig.
Intersección	FC	465191,078	465191,078	1355,533	,000
	PAS	1470370,931	1470370,931	738,320	,000
	FEMG	198,297	198,297	69,143	,000
	AMpl1	25367,574	25367,574	136,505	,000
	SEF1	7018,308	7018,308	147,651	,000
	BETA1	570,429	570,429	11,648	,002
	Ampl2	16181,972	16181,972	89,775	,000
	Delta2	641901,857	641901,857	1493,797	,000
	BIS	279694,563	279694,563	684,887	,000

MLINDUCC	BISEMG	113493,334	113493,334	3033,666	,000
	SPI	241772,578	241772,578	281,911	,000
	FC	1,364	1,364	,004	,950
	PAS	21813,431	21813,431	10,953	,003
	FEMG	1,592	1,592	,555	,463
	AMpl1	334,382	334,382	1,799	,191
	SEF1	40,585	40,585	,854	,364
	BETA1	29,464	29,464	,602	,445
	Ampl2	94,566	94,566	,525	,475
	Delta2	4,714	4,714	,011	,917
	BIS	7,456	7,456	,018	,894
	BISEMG	254,048	254,048	6,791	,015
	SPI	751,864	751,864	,877	,358
	FC	8922,663	343,179		
Error	PAS	51779,239	1991,509		
	FEMG	74,566	2,868		
	AMpl1	4831,738	185,836		
	SEF1	1235,862	47,533		
	BETA1	1273,250	48,971		
	Ampl2	4686,493	180,250		
	Delta2	11172,500	429,712		
	BIS	10617,902	408,381		
	BISEMG	972,693	37,411		
	SPI	22298,163	857,622		

9.3 ALEATORIZACIÓN POR BLOQUES

1	propofol	39	desflurane	77	desflurane	115	propofol
2	propofol	40	propofol	78	propofol	116	desflurane
3	propofol	41	desflurane	79	propofol	117	desflurane
4	propofol	42	propofol	80	desflurane	118	desflurane
5	propofol	43	desflurane	81	propofol	119	desflurane
6	propofol	44	desflurane	82	propofol	120	propofol
7	desflurane	45	propofol	83	propofol	121	propofol
8	desflurane	46	propofol	84	propofol	122	desflurane
9	propofol	47	desflurane	85	propofol	123	desflurane
10	desflurane	48	propofol	86	desflurane	124	propofol
11	propofol	49	desflurane	87	propofol	125	desflurane
12	propofol	50	propofol	88	desflurane	126	propofol
13	desflurane	51	desflurane	89	propofol	127	propofol
14	propofol	52	propofol	90	propofol	128	desflurane
15	desflurane	53	desflurane	91	propofol	129	desflurane
16	desflurane	54	desflurane	92	desflurane	130	desflurane
17	propofol	55	desflurane	93	desflurane	131	desflurane
18	desflurane	56	propofol	94	desflurane	132	desflurane
19	desflurane	57	desflurane	95	desflurane	133	propofol
20	desflurane	58	desflurane	96	desflurane	134	desflurane
21	desflurane	59	propofol	97	propofol	135	propofol
22	propofol	60	propofol	98	desflurane	136	propofol
23	desflurane	61	propofol	99	desflurane	137	propofol
24	propofol	62	desflurane	100	desflurane	138	desflurane
25	propofol	63	propofol	101	desflurane	139	propofol
26	desflurane	64	desflurane	102	propofol	140	desflurane
27	propofol	65	desflurane	103	propofol	141	propofol
28	desflurane	66	propofol	104	propofol	142	propofol
29	desflurane	67	desflurane	105	propofol	143	propofol
30	propofol	68	propofol	106	propofol	144	desflurane
31	desflurane	69	propofol	107	desflurane	145	propofol
32	desflurane	70	desflurane	108	desflurane	146	propofol
33	propofol	71	propofol	109	propofol	147	desflurane
34	desflurane	72	desflurane	110	desflurane	148	desflurane
35	propofol	73	desflurane	111	desflurane	149	propofol
36	desflurane	74	propofol	112	desflurane	150	propofol
37	desflurane	75	propofol	113	propofol	151	propofol
38	propofol	76	propofol	114	desflurane	152	desflurane