

**TESIS DOCTORAL**

**COMPARACIÓN DEL EFECTO DE SEVOFLURANO  
VERSUS PROPOFOL SOBRE LA SATURACIÓN  
REGIONAL CEREBRAL DE OXÍGENO.**

LUCIA VALENCIA SOLA

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

JUNIO 2012



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas



**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA**



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO: Avances en Traumatología. Medicina del Deporte.

Cuidado de heridas (Interdepartamental). Bienio 2007-2009.

Título de la Tesis

**COMPARACIÓN DEL EFECTO DE SEVOFLURANO *VERSUS* PROPOFOL  
SOBRE LA SATURACIÓN REGIONAL CEREBRAL DE OXÍGENO.**

Tesis doctoral presentada por D. Lucía Valencia Sola

Dirigida por el Dr. Aurelio Rodríguez Pérez

El Director

El Doctorando

(Firma)

(Firma)

Las Palmas de Gran Canaria, 22 de Junio de 2012

COMPARACIÓN DEL EFECTO DE  
SEVOFLURANO *VERSUS* PROPOFOL  
SOBRE LA SATURACIÓN REGIONAL  
CEREBRAL DE OXÍGENO.



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

*Tesis presentada para optar al grado de*

*Doctor en Medicina y Cirugía.*

*Lucía Valencia Sola*

Director de tesis: Prof. Dr. Aurelio Rodríguez Pérez

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera expresar a las siguientes personas mi más sincero agradecimiento por las diferentes contribuciones prestadas a la realización de esta tesis, y dar las gracias de antemano a todos aquellos no mencionados y que han sido partícipes en el desarrollo de este trabajo.

En primer lugar al Profesor Aurelio Rodríguez Pérez, director de la presente Tesis, por su asesoramiento profesional, su plena confianza en mí y comprensión.

A mis compañeros de trabajo del Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario Doctor Negrín, Birgit Kühlmorgen, Abraham Alayón y Daniel José, por su tiempo empleado y ayuda prestada.

A Jordi Vallés por su colaboración y su amistad.

A Miguel Ángel García, de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Doctor Negrín, por su asesoramiento estadístico.

A todos los pacientes que con amabilidad aceptaron la participación en este estudio.

En último lugar quisiera agradecer a mis padres, y en especial a Romen y a June, por su absoluto apoyo.



# INDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN.</b> .....	<b>1</b>
1.1	<b>Fisiología cerebral.</b> .....	2
1.1.1	Metabolismo cerebral.....	2
1.1.2	Flujo sanguíneo cerebral.....	8
1.1.3	Presión intracraneal. ....	18
1.2	<b>Neuromonitorización.</b> .....	20
1.2.1	Importancia de la neuromonitorización. ....	20
1.2.2	Monitorización de la oxigenación cerebral.....	23
1.2.3	Monitorización de la profundidad anestésica.....	69
1.3	<b>Farmacología del propofol y sevoflurano.</b> .....	77
1.3.1	Propofol. ....	78
1.3.2	Sevoflurano.....	88
1.3.3	Comparación de los efectos del sevoflurano y propofol sobre el sistema nervioso central.....	102
1.4	<b>Efecto del sevoflurano y propofol sobre la <math>SrCO_2</math>.</b> .....	105
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.</b> .....	<b>107</b>
2.1	<b>Objetivo principal.</b> .....	108
2.2	<b>Objetivos secundarios.</b> .....	108
<b>3</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.</b> .....	<b>109</b>
3.1	<b>Diseño del estudio.</b> .....	110
3.1.1	Consideraciones éticas.....	111

3.1.2	Selección de pacientes. ....	111
3.2	<b>Protocolo del estudio</b> .....	113
3.2.1	Metodología del estudio. ....	113
3.2.2	Recogida de datos. ....	118
3.3	<b>Tamaño muestral y pruebas estadísticas</b> .....	121
3.3.1	Cálculo del tamaño muestral.....	121
3.3.2	Análisis estadístico.....	122
4	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>123</b>
4.1	<b>Descripción de la muestra.</b> ....	124
4.1.1	Diagrama de flujo de la muestra de pacientes.....	124
4.1.2	Análisis descriptivo de la muestra.....	125
4.1.3	Análisis descriptivo de los valores basales de $SrcO_2$ , de las variables hemodinámicas y del BIS <sup>®</sup> en los grupos propofol y sevoflurano. ....	133
4.2	<b>Evaluación de la relación de la <math>SrcO_2</math> basal con las variables de la muestra.</b> 134	
4.3	<b>Resultados del efecto del propofol y el sevoflurano sobre la <math>SrcO_2</math></b> .....	138
4.3.1	Análisis de la $SrcO_2$ media, mínima y máxima en los grupos propofol y sevoflurano. ....	138
4.3.2	Análisis del máximo descenso e incremento relativo de la $SrcO_2$ respecto al valor basal en los grupos propofol y sevoflurano.....	139
4.3.3	Análisis de la $SrcO_2$ ajustada por el valor basal. ....	145
4.3.4	Comparación de los episodios de desaturación cerebral en ambos grupos. ...	146
4.4	<b>Análisis de las variables hemodinámicas en el grupo propofol y sevoflurano.</b> .....	148
4.5	<b>Análisis de la profundidad anestésica (BIS<sup>®</sup>) en los grupos propofol y sevoflurano.</b> .....	153



<b>5</b>	<b>DISCUSIÓN.</b> .....	<b>155</b>
5.1	¿Por qué elegimos la $SrcO_2$ como instrumento de medida para comparar el efecto del propofol y sevoflurano sobre el sistema nervioso central? .....	157
5.2	¿Son comparables nuestros grupos una vez aleatorizados? .....	161
5.3	<b>Tipos de monitores de oximetría cerebral.</b> .....	163
5.4	¿Cómo han sido nuestros resultados comparados con otros trabajos similares? .....	169
5.4.1	Análisis de la relación de la $SrcO_2$ basal con las variables de la muestra. ....	169
5.4.2	Comparación del efecto del propofol y el sevoflurano sobre la $SrcO_2$ . ....	172
5.4.3	Análisis de las variables hemodinámicas en los grupos propofol y sevoflurano.	183
5.4.4	Análisis de la profundidad anestésica (BIS <sup>®</sup> ) en los grupos propofol y sevoflurano. ....	185
5.5	<b>Limitaciones del estudio.</b> .....	189
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES.</b> .....	<b>194</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.</b> .....	<b>197</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS.</b> .....	<b>207</b>
8.1	ANEXO 1. Consentimiento informado.....	208
8.2	ANEXO 2. Hoja de recogida de datos.....	210

## ABREVIATURAS

ABC: Área Bajo la Curva.

ADP: Adenosín Difosfato.

ATP: Adenosín Trifosfato.

ASA: *American Society of Anesthesiologists.*

BIS: Índice Biespectral.

CMRO<sub>2</sub>: Consumo Metabólico Cerebral de Oxígeno.

CAM: Concentración Alveolar Mínima.

DAVO<sub>2</sub>: Diferencia Arterio-Venosa de Oxígeno.

EEG: Electroencefalograma.

ETCO<sub>2</sub>: *End Tidal Carbon Dioxide.*

FC: Frecuencia Cardiaca.

FSC: Flujo Sanguíneo Cerebral.

GABA: Ácido Gamma Amino Butírico.

Hb: Hemoglobina.

IC: Intervalo de Confianza.

IMC: Índice de Masa Corporal.

NIRS: *Near Infrared Reflectance Spectroscopy.*

NMDA: N- Metil D- Aspartato.

PaCO<sub>2</sub>: Presión Parcial Arterial de Dióxido de Carbono.

PAM: Presión Arterial Media.

PaO<sub>2</sub>: Presión Parcial Arterial de Oxígeno.

PET: *Positron Emission Tomography.*

PIC: Presión Intracraneal.

PjO<sub>2</sub>: Presión Parcial de Oxígeno Yugular.

PPC: Presión de Perfusión Cerebral.

PtiO<sub>2</sub>: Presión Tisular de Oxígeno.

PvO<sub>2</sub>: Presión Parcial Venosa de Oxígeno.

SaO<sub>2</sub>: Saturación Arterial de Oxígeno.

SjO<sub>2</sub>: Saturación Venosa de Oxígeno Yugular.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SPECT: *Single-Photon Emission Computed Tomography*.

SrcO<sub>2</sub>: Saturación Regional Cerebral de Oxígeno.

## INDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Efecto de la PAM, PaCO<sub>2</sub> y PO<sub>2</sub> sobre el FSC.
- Figura 2. Monitor INVOS<sup>®</sup> 5100C-PB.
- Figura 3. Ley de Lambert-Beer.
- Figura 4. Espectro de absorción de la hemoglobina oxigenada, hemoglobina desoxigenada, citocromo c oxidasa, melanina y H<sub>2</sub>O.
- Figura 5. Representación del funcionamiento del sensor de la SrcO<sub>2</sub>.
- Figura 6. Monitor de BIS<sup>®</sup>.
- Figura 7. Escala del índice de BIS<sup>®</sup>.
- Figura 8. Estructura química del propofol.
- Figura 9. Estructura química del sevoflurano.
- Figura 10. Disminución en porcentaje del consumo cerebral de oxígeno de los diferentes anestésicos halogenados a 1 CAM.
- Figura 11. Cronograma de recogida de datos.
- Figura 12. Diagrama de flujo de pacientes.
- Figura 13. Diagrama de cajas de la distribución de la edad en el grupo P y S.
- Figura 14. Diagrama de cajas de la distribución del IMC en el grupo P y S.
- Figura 15. Distribución según el sexo en el grupo P.
- Figura 16. Distribución según el sexo en el grupo S.
- Figura 17. Distribución según el ASA en el grupo P.
- Figura 18. Distribución según el ASA en el grupo S.
- Figura 19. Distribución de comorbilidad en el grupo P y S.

- Figura 20. Diagrama de cajas de la distribución de la duración de la cirugía en el grupo P y S.
- Figura 21. Distribución del tipo de cirugía en el grupo P.
- Figura 22. Distribución del tipo de cirugía en el grupo S.
- Figura 23. Relación entre la  $\text{SrcO}_2$  basal y edad.
- Figura 24. Relación entre la  $\text{SrcO}_2$  basal e IMC.
- Figura 25. Incremento de la  $\text{SrcO}_2$  respecto a su valor basal en el grupo P y en el grupo S.
- Figura 26. Percentil 25 de la  $\text{SrcO}_2$  en los grupos P y S.
- Figura 27. Percentil 75 de la  $\text{SrcO}_2$  en los grupos P y S.
- Figura 28. Promedio de la  $\text{SrcO}_2$  en los grupos P y S.

## ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Valores fisiológicos de FSC,  $CMRO_2$ ,  $PvO_2$  cerebral, saturación venosa cerebral y PIC.
- Tabla 2. Comparación de la pulsioximetría y la oximetría cerebral.
- Tabla 3. Factores que afectan al aporte y consumo de oxígeno cerebral.
- Tabla 4. Valores aceptados como normales y como umbrales de isquemia e hiperemia para la  $DAVO_2$  y la  $SjO_2$ .
- Tabla 5. Resumen de los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre el FSC, el  $CMRO_2$  y la PIC.
- Tabla 6. Resumen de los efectos principales del sevoflurano y propofol sobre el sistema nervioso central.
- Tabla 7. Cálculo del tamaño muestral.
- Tabla 8. Distribución en ambos grupos de las variables de la muestra.
- Tabla 9. Distribución en ambos grupos del tipo de cirugía.
- Tabla 10. Comparación de las variables basales entre el grupo P y S.
- Tabla 11. Comparación de la  $SrcO_2$  basal en función de las variables de la muestra.
- Tabla 12. Valores de la oximetría cerebral en el grupo P y grupo S.
- Tabla 13. Valores de la  $SrcO_2$  ABC <20%,  $SrcO_2$  ABC <50%.
- Tabla 14. Comparación del efecto del sevoflurano y propofol sobre la  $SrcO_2$  en cortes transversales.

- Tabla 15. Relación de los parámetros hemodinámicos (PAM, FC) y profundidad anestésica (BIS<sup>®</sup>) de los pacientes con desaturación cerebral de oxígeno.
- Tabla 16. Valores de la PAM media, máxima y mínima en el grupo P y S.
- Tabla 17. Valores de la SaO<sub>2</sub> media, máxima y mínima en ambos grupos.
- Tabla 18. Valores de la FC media, máxima y mínima en el grupo P y S.
- Tabla 19. Comparación de la PAM en cortes transversales entre el grupo P y S.
- Tabla 20. Comparación de la SaO<sub>2</sub> en cortes transversales entre el grupo P y S.
- Tabla 21. Comparación del efecto del sevoflurano y propofol sobre la FC en cortes transversales.
- Tabla 22. Valores de BIS<sup>®</sup> medio, máximo y mínimo en el grupo P y S.
- Tabla 23. Comparación del valor BIS<sup>®</sup> en cortes transversales entre el grupo P y S.

# ***1 INTRODUCCIÓN.***



## 1.1 Fisiología cerebral.

La neurofisiología es el punto clave para comprender el mecanismo de acción de los diferentes anestésicos, y su efecto global sobre el sistema nervioso central (SNC). Así mismo, un profundo conocimiento de la fisiología cerebral también implica una mayor comprensión de los fundamentos básicos de los diferentes tipos de neuromonitores disponibles en la clínica. Uno de ellos es la Saturación Regional Cerebral de Oxígeno (SrcO<sub>2</sub>), también llamada oximetría cerebral o NIRS (*Near Infrared Reflectance Spectroscopy* o espectroscopia cercana al infrarrojo).

El objetivo del presente trabajo es comparar los efectos de los dos anestésicos más empleados (sevoflurano y propofol) sobre la SrcO<sub>2</sub>. Por tanto, es primordial conocer los puntos clave de la fisiología cerebral con el fin de poder profundizar en el tema principal de nuestro estudio. Dentro del amplio capítulo de la neurofisiología, nos centraremos de forma exclusiva en aquellas partes con mayor interés para nuestra investigación, analizando principalmente el metabolismo del sistema nervioso central, el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal.

### 1.1.1 Metabolismo cerebral.

El cerebro es uno de los órganos que más energía precisa para preservar su adecuado funcionamiento. Más de la mitad de dicha energía es

consumida en primer lugar para llevar a cabo la actividad de transmisión sináptica, siendo empleada sobre todo en la liberación y recaptación de neurotransmisores. El resto de la energía (40 - 50%) es utilizada para salvaguardar el metabolismo cerebral basal. Esto implica el mantenimiento de los gradientes eléctricos y iónicos transmembrana, el soporte de la estructura de la membrana, y por último la síntesis y almacenamiento de los neurotransmisores<sup>1</sup>.

La principal fuente de energía del SNC es la hidrólisis de moléculas de adenosín trifosfato (ATP). A su vez, el mecanismo más importante para la producción de ATP en el SNC es el metabolismo de la glucosa. La glucosa es transportada por un mecanismo competitivo y saturable de difusión facilitada desde la sangre hacia el SNC. Su metabolismo se puede realizar de dos maneras. La forma anaeróbica conlleva la transformación en el citoplasma de la glucosa en ácido pirúvico y ácido láctico. Por otro lado, en la forma aeróbica se metaboliza el ácido pirúvico a nivel mitocondrial a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y de la cadena respiratoria (ciclo de Krebs).

Cabe destacar que en la fase anaeróbica se produce poca energía, ya que solo se obtienen dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa degradada. En cambio, en la oxidación del ácido pirúvico (ciclo de Krebs), se generan hasta 36 moléculas de ATP. De esta forma, el metabolismo aeróbico de la glucosa ocasiona 18 veces más energía que el metabolismo anaeróbico.

Dado el alto requerimiento metabólico del tejido cerebral, su metabolismo normal es obligadamente aeróbico. En concreto, el cerebro consume de 40 a 70 mL de oxígeno/minuto (3 a 5 mL de oxígeno por 100 g minuto<sup>-1</sup>) y 5 mg por 100 g minuto<sup>-1</sup> de glucosa. Por fortuna bajo condiciones normales, existe un margen de seguridad puesto que el aporte de oxígeno es mayor que la demanda. En reposo el cerebro extrae alrededor del 10% de la glucosa transportada por la sangre. Como resultado de esto, cualquier disminución en el aporte (no asociado con un aumento en la demanda) puede ser compensada por lo menos inicialmente con un incremento en la extracción de oxígeno arterial. Este mecanismo compensatorio temporal preserva el metabolismo aeróbico y las funciones del sistema nervioso central.

A pesar de que los requerimientos de energía del SNC son primordiales, los depósitos de sustratos generadores de energía (glucógeno, glucosa y oxígeno) son pequeños. De hecho, en el cerebro el ritmo normal de producción de ATP agotaría los depósitos de glucógeno en tan solo tres minutos. Es por esta razón que para lograr un adecuado funcionamiento del SNC es indispensable garantizar un aporte óptimo de oxígeno, debiéndose alcanzar un perfecto equilibrio entre el aporte y la demanda de sustratos energéticos transportados al cerebro.

Así mismo, a nivel celular existe un mecanismo de autorregulación por el cual la generación de energía está ligada a las necesidades fisiológicas del tejido cerebral. Este acoplamiento parece estar determinado por las

fluctuaciones en la relación entre el ATP y los productos de su hidrólisis. Por ejemplo, si por alguna condición disminuye la concentración de ATP en el SNC, aumenta las concentraciones de adenosín difosfato (ADP) y fosfato. Esto estimula a las mitocondrias a generar más ATP para restaurar el potencial de fosfatos y de esta manera mantener la producción de energía. Cabe señalar, que a los 20 segundos de ausencia de flujo sanguíneo cerebral (FSC) se pierde el conocimiento. La glucosa y el ATP son consumidos en 3 - 5 minutos condicionando de esta manera una lesión neuronal irreversible a los 5 - 8 minutos de un paro cardíaco normotérmico.

Como ya expusimos, los sustratos energéticos que satisfacen los requerimientos energéticos del SNC son transportados desde el tejido extracerebral. En concreto, provienen casi en su totalidad de la glucogenolisis del glucógeno almacenado en el hígado y en menor medida en el músculo. En ausencia de cetosis (tal y como puede ocurrir en la diabetes o durante el ayuno prolongado), el cerebro utiliza las cetonas (ácido cetoacético y betahidroxibutírico) como fuente de energía. Sin embargo, incluso cuando los cuerpos cetónicos representan la fuente predominante de energía, el cerebro no puede tolerar la hipoglucemia.

Existen varias técnicas de medición del metabolismo, algunas de ellas útiles en estudios experimentales como la técnica de la desoxiglucosa. Otras como la microdiálisis, han sido empleadas en la práctica clínica como neuromonitorización en los cuidados críticos<sup>2</sup>:

- **Técnica de la desoxiglucosa:** este procedimiento emplea una molécula marcada radiactiva de glucosa (la  $F^{18}$ -2-desoxiglucosa). Dicha molécula entra en la célula y pasa por la primera etapa de fosforilación de la glucólisis anaeróbica. No obstante al no ser un sustrato para el metabolismo, se acumula en la célula y la cantidad de radiactividad almacenada proporciona una indicación sobre la utilización de la glucosa por esa célula o esa región del cerebro. Por lo tanto, la molécula se encuentra intracelularmente y metabólicamente atrapada. Después mediante una técnica autorradiográfica o por tomografía por emisión de positrones, se obtienen mediciones de tasas metabólicas regionales del cerebro. La técnica de la desoxiglucosa carece de valor en estados patológicos que cursan con isquemia cerebral (por ejemplo, infarto cerebral). Cuando se da esta circunstancia, el resultado de la técnica es un falso positivo ya que el metabolismo es anaeróbico.
  
- **Espectroscopia por resonancia magnética:** la resonancia magnética no solo nos permite apreciar la información morfológica sino también la fisiológica y los cambios bioquímicos que se producen *in vivo*, sin necesidad de emplear radiaciones ionizantes. La espectroscopia mediante resonancia magnética es un método establecido para estudiar de forma no invasiva el metabolismo de los seres vivos. En la actualidad existen sistemas de espectroscopia corporal total y es posible realizar trabajos en cerebros humanos. La molécula más utilizada para los estudios metabólicos es el  $P^{31}$ , el

núcleo natural del fósforo. De esta manera la resonancia magnética permite medir las concentraciones en el tejido encefálico de los metabolitos del fósforo que son importantes en la conversión y consumo de energía (ATP y fosfodiésteres). Así en situaciones en las que la fosforilación esté deteriorada por disminución del aporte de oxígeno o por lesión de los mecanismos de consumo de oxígeno, la concentración de ATP se verá disminuida pudiendo observarse un decremento en la concentración del  $P^{31}$ .

- **Microdiálisis:** es una técnica mucho más económica que las anteriores, que permite una evaluación directa del medio intracelular. El mayor inconveniente es que supone una mayor agresividad para el paciente. Dicha técnica consiste en introducir en el cerebro un catéter de microdiálisis a través de un trépano craneal y conectarlo a una bomba que administra una perfusión de una solución con una composición conocida. En el extremo distal del catéter de microdiálisis se encuentra una membrana semipermeable que permite el intercambio de solutos entre la solución que estamos irrigando y el líquido contenido en el espacio extracelular. El líquido administrado alcanza el equilibrio con el espacio intersticial y el material recogido puede analizarse para medir la concentración extracelular de la sustancia que queremos estudiar. Habitualmente se determinan índices de metabolismo de glucosa como la propia glucosa, el piruvato o el lactato. También puede emplearse para evaluar la lesión

celular, determinando el glutamato, el glicerol y eliminadores de radicales libres.

Cabe señalar que esta técnica posee más interés en situaciones patológicas que en fisiológicas. Así, puede ser útil en la optimización del tratamiento del traumatismo craneoencefálico.

### **1.1.2 Flujo sanguíneo cerebral.**

Como ya expusimos en el apartado anterior, el SNC posee una escasa capacidad de almacenar energía por lo que para cumplir sus funciones requiere del aporte constante de sustratos energéticos (glucosa, oxígeno y ATP). Por esta razón, el cerebro recibe en condiciones normales hasta un 20% del gasto cardíaco a pesar de que dicho órgano represente menos de un 2% del peso corporal total. En concreto, en condiciones normales el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en un adulto sano es de 50 mL por 100 g de tejido cerebral  $\text{minuto}^{-1}$  (Tabla 1).

FSC	45 - 55 mL 100 g <sup>-1</sup> minuto <sup>-1</sup>
CMRO <sub>2</sub>	3 - 3,5 mL 100 g <sup>-1</sup> minuto <sup>-1</sup>
PvO <sub>2</sub> cerebral	32 - 44 mmHg
Saturación venosa cerebral	55% - 70%
PIC (supino)	8 - 12 mmHg

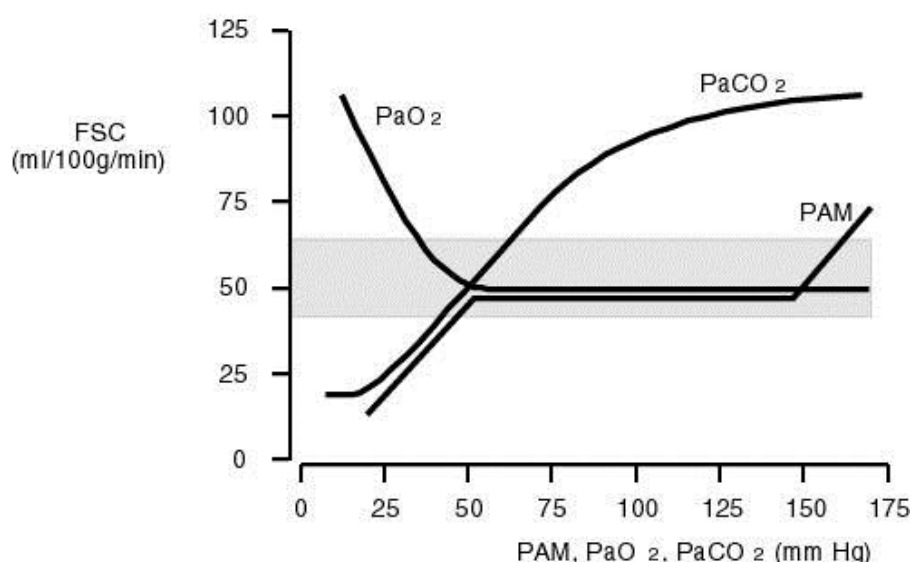
**Tabla 1.** Valores fisiológicos normales de FSC, CMRO<sub>2</sub> (Consumo Metabólico Cerebral de Oxígeno), PvO<sub>2</sub> cerebral (Presión de Oxígeno Venosa), Saturación venosa cerebral, PIC (Presión Intracraneal). Adaptado de Miller<sup>3</sup>.

Debido a la importancia de preservar en todo momento el FSC en un órgano diana como es el cerebro, el SNC ha desarrollado un sistema de regulación rápido y preciso. De este modo, incrementos repentinos en la demanda metabólica son rápidamente cubiertos mediante un aumento del FSC aportando un mayor sustrato metabólico. Este acoplamiento entre el FSC y el metabolismo es muy importante sobre todo en condiciones extremas (hipotensión arterial, hipertensión endocraneal e hipoxia), donde el aporte de energía está asegurado gracias al mecanismo de autorregulación del SNC<sup>4</sup>.

La autorregulación del SNC se lleva a cabo gracias a la capacidad de las arteriolas cerebrales para modificar su calibre en respuesta a los cambios de la presión arterial media (PAM). Esto permite mantener un FSC constante siempre y cuando la PAM se sitúe dentro de unos rangos determinados (Figura 1). En adultos sanos, este margen de seguridad comprende unos



valores de PAM entre 50 y 150 mmHg. Dicho mecanismo puede verse alterado cuando el tejido cerebral presente acidosis causada por hipotensión o hipertensión severas, por presencia de hipoxia cerebral o por hipercapnia. Estas situaciones suelen darse en pacientes que hayan sufrido un daño cerebral debido a un traumatismo craneoencefálico, un tumor, un hematoma o una infección. Cuando se pierde dicho mecanismo de autorregulación, el aumento del FSC causará más edema, provocando isquemia y mayor incremento de la PIC.



**Figura 1.** Efecto de la PAM, PaCO<sub>2</sub> (Presión Parcial Arterial de Dióxido de Carbono), y PaO<sub>2</sub> (Presión Parcial Arterial de Oxígeno) sobre el FSC.

En los extremos de la edad, la curva de autorregulación del FSC presenta pequeñas variaciones respecto al adulto. En los niños debido a que poseen cifras de presión arterial más bajas, la curva de autorregulación se encuentra desviada hacia la izquierda. Por otra parte, en los pacientes de

edad avanzada, debido al gran porcentaje de sujetos que presentan hipertensión arterial crónica, la curva de autorregulación suele estar en ocasiones desviada hacia la derecha. Esto permite preservar un adecuado FSC con cifras de presión arterial muy elevadas que en adultos sanos sería impensable. De la misma manera, en estos pacientes con hipertensión arterial crónica una disminución de la PAM podría alterar de forma importante la autorregulación del FSC poniendo en peligro la perfusión cerebral.

En condiciones normales, el FSC está determinado por la relación entre la PPC (presión de perfusión cerebral) y la resistencia vascular cerebral. La presión de perfusión en el cerebro es más compleja que en otros órganos debido a que está confinado en un espacio cerrado, dependiendo de la diferencia de presión entre la presión arterial media y la presión endocraneal. En términos generales, se define una PPC normal cuando los valores están comprendidos entre 70 - 80 mmHg, mientras que cuando la PPC es inferior a 30 - 40 mmHg se considera un umbral crítico isquémico. Es importante conocer que en aquellas circunstancias en las que la PIC es elevada (superior a 20 mmHg) a pesar de conservar valores normales de PAM, la PPC estará comprometida, reduciendo el FSC. Esto enfatiza la importancia de mantener una adecuada PAM en aquellos pacientes con traumatismo craneoencefálico, con el fin de preservar una adecuada perfusión.

Cuando la PPC disminuye, se produce una dilatación de las arteriolas. En el momento en el que se alcanza el límite de la autorregulación, se agota el poder de vasodilatación, disminuyendo el FSC junto con la PPC. Tras alcanzar la máxima extracción de oxígeno arterial, se genera una alteración de la membrana celular. Esto conduce con posterioridad a la muerte celular. El desarrollo de un infarto cerebral depende del grado y de la duración de la disminución del FSC. El tejido neuronal puede recibir flujo a niveles que impidan el funcionamiento normal, pero que no resulten en daño definitivo. Así hablamos de área penlúcida cuando el tejido se puede recuperar independientemente del tiempo que dure la isquemia y de penumbra cuando el tejido solo se pueda salvar si el flujo se restaura en un tiempo determinado<sup>5</sup>.

Se han emitido varias teorías tratando de explicar los posibles mecanismos que permiten la autorregulación del FSC. Estas tres teorías se complementan para explicar la base de los mecanismos intrínsecos que modulan la autorregulación del FSC.

- **Teoría miogénica:** la autorregulación del FSC es una respuesta intrínseca mediada por receptores de estiramiento localizados en el músculo liso de la pared vascular. De esta manera, si se presenta un aumento de la PAM, se genera una vasoconstricción como respuesta a la elongación de la pared arterial. Por el contrario, si la PAM disminuye, se genera una vasodilatación.

- **Teoría metabólica:** la autorregulación del FSC puede estar modulada por metabolitos liberados por el endotelio vascular en respuesta a los cambios de la PAM. Esto ocurre sobretodo en caso de hipotensión arterial. Son varios los agentes que parecen estar involucrados. En primer lugar los iones como el hidrógeno. Otros mediadores implicados son el tromboxano, las prostaglandinas, la adenosina, y por último el óxido nítrico.
  
- **Teoría neurógena:** el FSC es mediado a través de un control neurógeno en el cual participa la inervación colinérgica y adrenérgica del músculo liso vascular. Los vasos cerebrales poseen una rica inervación con transmisores vasoactivos, jugando un papel importante en la regulación del FSC. A pesar de que es difícil definir el papel exacto del sistema nervioso autónomo sobre el SNC, parece que la estimulación parasimpática produce vasodilatación cerebral mientras que la simpática genera vasoconstricción<sup>6</sup>.

Dentro de estas tres teorías, los factores que afectan a la regulación del FSC más reconocidos en la actualidad, son los que se detallan a continuación<sup>3</sup>:

1. **PaO<sub>2</sub>:** la hipoxemia representa un fuerte estímulo sobre la vasculatura cerebral, ocasionando vasodilatación arterial. Esto se debe a la acidosis láctica determinada por la hipoxia tisular, aunque el mecanismo preciso no está claro. El FSC comienza a

incrementarse con una  $\text{PaO}_2$  alrededor de 50 mmHg y prácticamente se duplica cuando la  $\text{PaO}_2$  es de 30 mmHg (Figura 1).

- 2.  $\text{PaCO}_2$ :** los cambios de  $\text{PaCO}_2$  provocan grandes modificaciones en el FSC. Es un poderoso modulador de la resistencia cerebrovascular. Incluso fue propuesto como un mediador del acoplamiento entre el flujo y el metabolismo, debido a que un incremento de dicho metabolismo produce más dióxido de carbono, y éste actuaría como vasodilatador cerebral. El dióxido de carbono difunde rápidamente a través de la barrera hematoencefálica afectando al pH del líquido extracelular. Así la disminución del pH y la subsecuente producción de iones hidrógeno liberados en el líquido cefalorraquídeo o en el espacio extracelular, ejercerá un efecto vasodilatador sobre las paredes de las arteriolas. Tras hiperventilar a un paciente durante más de 6 horas, se normaliza el pH extracelular. Esto es gracias al gran contenido de anhidrasa carbónica que contienen las células gliales, y que consiguen disminuir el contenido de bicarbonato en el espacio extracelular.

El FSC aumenta en forma lineal en relación al aumento de la  $\text{PaCO}_2$  entre los 20 y 80 mmHg. De esta manera, el FSC varía aproximadamente de un 2 a un 4% por cada mmHg de cambio en la  $\text{PaCO}_2$ . Esta proporcionalidad desaparece a medida que la  $\text{PaCO}_2$  se aproxima a los extremos (menos de 20 y más de 80).

Así, la respuesta de la PaCO<sub>2</sub> está limitada tanto por la máxima vasodilatación a la hipercapnia extrema, como por la máxima vasoconstricción a niveles de extrema hipocapnia. La hipocapnia conduce a un metabolismo anaeróbico de la glucosa. Por lo tanto, genera lactato, desplazando la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda. De hecho, niveles de PaCO<sub>2</sub> menores de 20 mmHg pueden ocasionar isquemia cerebral.

La sensibilidad de la PaCO<sub>2</sub> es variable dependiendo de la zona del SNC en la que nos encontremos. La mayor sensibilidad se localiza en el cerebro, seguida del cerebelo y de la médula espinal, tal vez en relación a los diferentes requerimientos metabólicos.

- 3. Temperatura:** la hipotermia produce una reducción del consumo metabólico de oxígeno, provocando a su vez una disminución del FSC. Desde hace muchos años, se conoce el efecto protector de la hipotermia sobre el SNC, utilizándose durante la circulación extracorpórea en cirugía cardíaca. Además en la actualidad es un tema en auge debido a las numerosas publicaciones que han demostrado mejoría del pronóstico neurológico en pacientes comatosos que sobreviven a una parada cardiorrespiratoria<sup>7,8</sup>. Se plantea una hipotermia entre 32 - 34°C con una duración mínima de 12 horas y posiblemente superior a 24 horas. De la misma manera, se sabe que aquellos pacientes que han sufrido una parada cardiorrespiratoria, y que muestran temperatura superior a 37,6°C,

tendrán un peor pronóstico, siendo importante al menos la normalización de la temperatura<sup>9,10</sup>.

**4. Hematocrito:** el hematocrito es el mayor determinante de la viscosidad sanguínea y del contenido de oxígeno. Cuando el hematocrito se mantiene en rangos normales, su efecto es mínimo sobre el FSC. Sin embargo, en circunstancias en las que el FSC está disminuido (por ejemplo, en el vasoespasmo tras una hemorragia subaracnoidea) puede mejorar por un descenso del hematocrito por hemodilución.

Otro factor que debemos tener en cuenta es la interacción que producen los anestésicos generales sobre el FSC y en conjunto sobre toda la fisiología cerebral. Esto es importante ya que pequeños cambios en el FSC suponen incrementos en la PIC, repercutiendo en el balance entre el aporte y la demanda de oxígeno cerebral.

Por último dentro del apartado del FSC, expondremos los diferentes métodos de medición del FSC ya que alguno de ellos se emplea en la actualidad en estudios experimentales para conocer el efecto de los fármacos anestésicos sobre el FSC. Las diferentes técnicas de medición del FSC se detallan a continuación<sup>6</sup>:

➤ **Técnica de marcación y eliminación residual:** el método original para determinar el FSC propuesto por Kety y Schmidt en 1945, ha

experimentado numerosas modificaciones. Pueden hacerse mediciones de la velocidad con que una sustancia administrada por vía intravenosa alcanza su equilibrio en el cerebro, o de manera alternativa, la velocidad con que una sustancia equilibrada se depura. El hidrógeno, óxido nitroso y el Xenón<sup>133</sup> se emplean como trazadores al registrarse su eliminación residual del cerebro. El método del Xenón<sup>133</sup> es relativamente no invasivo. Se utiliza en humanos y brinda información sobre el flujo regional en la corteza cerebral. Además, el aparato es portátil, lo que permite hacer mediciones en el quirófano o en Unidades de Cuidados Intensivos. Sus limitaciones son el coste y que solo proporciona información del FSC en la corteza.

- **PET (*Positron Emission Tomography*)**: como el metabolismo está bien acoplado al FSC, la captación de 2 - desoxiglucosa puede emplearse para estimar el flujo sanguíneo regional. Si la 2 - desoxiglucosa se une a un trazador emisor de positrones, su captación puede ser medida con la tomografía por emisión de positrones. Cuando los positrones pasan a través del tejido, chocan con los electrones y producen fotones *gamma*. Fotodetectores colocados en la cabeza permiten obtener imágenes bi-tridimensionales, semejantes a la tomografía computarizada.
  
- **Ultrasonografía Doppler transcraneal**: esta técnica aplica el principio de la ultrasonografía y el desplazamiento Doppler causado



por los eritrocitos en movimiento. Es una técnica no invasiva, portátil y económica. Entre sus desventajas se señala que en un 10% de los pacientes se obtiene una señal inadecuada. Además los valores del FSC se dan en valores porcentuales no absolutos.

### **1.1.3 Presión intracraneal.**

Los componentes del contenido intracraneal (neuronas y células gliales, líquido cefalorraquídeo, sangre y meninges) se hallan encajados dentro del cráneo, un compartimento sin capacidad para distenderse. La PIC normal en el adulto en decúbito supino oscila entre 5 y 15 mmHg. Se consideran anormal niveles de presión superior a 15 - 20 mmHg. Es un valor dinámico, que fluctúa con las pulsaciones cardíacas, la posición, la respiración y con circunstancias como la maniobra de Valsalva.

La doctrina de Monroe-Kelly establece que debido a que el volumen intracraneal es fijo, un incremento en algunos de los componentes del cráneo producirá un aumento de la PIC. En un principio, cuando crece el volumen cerebral se genera un mecanismo de compensación que consiste en el movimiento de líquido cefalorraquídeo hacia el espacio espinal. Así mismo se produce un incremento de su absorción y un decremento en su formación. Por otro lado, aunque el volumen sanguíneo cerebral solo representa una pequeña parte del volumen total, la reducción de su volumen es fácilmente manipulable y aporta un espacio adicional que puede ser ocupado por una lesión en expansión. Ello es debido a que la mayor parte

de su volumen se halla en el sistema venoso de baja presión, pudiendo ser desplazado<sup>5</sup>.

Sin embargo, cuando estos mecanismos se sobrepasan, la compliancia cerebral cae, con un incremento dramático de la PIC. Es en estas circunstancias cuando se produce una compresión del tronco del encéfalo, objetivándose como manifestación clínica, hipertensión arterial y bradicardia.

## 1.2 Neuromonitorización.

### 1.2.1 Importancia de la neuromonitorización.

La hipoxia o isquemia cerebral es debida a un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno en el cerebro. Por fortuna, estas complicaciones neurológicas son poco frecuentes en el paciente anestesiado. No obstante, las consecuencias en muchas ocasiones pueden llegar a ser desastrosas. En concreto cabe mencionar el caso de la cirugía cardiaca donde existe un elevado porcentaje de sujetos que sufren dichas complicaciones neurológicas. Pese a que estos trastornos han sido ampliamente descritos en la literatura, la incidencia exacta es difícil de precisar. Existe una gran disparidad de datos con valores que incluso rondan el 70% en algunas series. Ello es debido en gran medida a las distintas definiciones empleadas en los estudios, las diferentes pruebas utilizadas para su diagnóstico y su momento de realización<sup>11</sup>.

Sumada a esta elevada incidencia de eventos neurológicos, se acompaña el agravante de que en múltiples ocasiones se produce un incremento de la morbimortalidad hospitalaria<sup>12</sup> y un deterioro en la calidad de vida del paciente al alta hospitalaria.

Con el propósito de salvaguardar la función neurológica y de brindar una mayor seguridad al paciente anestesiado, en los últimos años se han

desarrollado diferentes métodos de neuromonitorización. Sin embargo, a pesar de estos avances tecnológicos, el SNC continúa siendo hoy en día en muchas ocasiones el órgano diana menos monitorizado. De hecho, la neuromonitorización de los pacientes se guía con parámetros indirectos de adecuada oxigenación cerebral como la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la saturación arterial periférica de oxígeno. Cabe señalar que la mejor monitorización de la función cerebral sería el estado de alerta. Dado que esto no es posible por la pérdida de consciencia que supone una anestesia general, la neuromonitorización debiera ser un punto clave en nuestra práctica clínica.

Los neuromonitores disponibles en la clínica se pueden clasificar en tres apartados según nos ofrezcan parámetros hemodinámicos, actividad eléctrica cerebral u oxigenación tisular cerebral:

- 1. Monitorización hemodinámica cerebral:** la mayoría de los monitores del SNC están diseñados para monitorizar parámetros hemodinámicos, como la presión intracraneal y la velocidad de flujo sanguíneo cerebral. En este apartado se encuentran los catéteres intraparenquimatosos o intraventriculares de PIC y la medición del FSC con el doppler transcraneal. Su principal empleo radica en el diagnóstico de hipertensión endocraneal en el ámbito de los Cuidados Intensivos, ofreciendo así mismo una guía en la optimización del manejo del tratamiento de dicha patología.

2. **Monitorización de la actividad eléctrica:** los neuromonitores que se encuentran en este clasificado son el electroencefalograma (incluido el índice biespectral o BIS<sup>®</sup>) y los potenciales evocados sensoriales, motores y auditivos. El principal uso del BIS<sup>®</sup> es monitorizar la profundidad anestésica mientras que el de los potenciales evocados es preservar intraoperatoriamente la integridad del sistema nervioso y mejorar el pronóstico neurológico postoperatorio.

3. **Monitorización de la oxigenación tisular cerebral:** estos monitores nos permiten obtener una información directa del grado de oxigenación cerebral del paciente con un amplio espectro de utilidad tanto en el quirófano como en las Unidades de Cuidados Intensivos. Dentro de los métodos de oxigenación cerebral más accesibles en la práctica clínica, se diferencian en dos categorías según su grado de invasividad.

➤ **Métodos invasivos:**

- Presión tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>).
- Saturación venosa de oxígeno yugular (SjO<sub>2</sub>).

➤ **Métodos no invasivos:**

- Saturación regional cerebral de oxígeno (SrcO<sub>2</sub>).

## 1.2.2 Monitorización de la oxigenación cerebral.

A continuación se exponen los tres métodos más empleados para la medición de la oxigenación cerebral. En primer lugar explicaremos más a fondo la saturación regional cerebral de oxígeno y posteriormente la saturación del golfo de la yugular y la presión parcial de oxígeno cerebral.

### 1.2.2.1 Saturación regional cerebral de oxígeno.

#### 1.2.2.1.1 Historia de la $\text{SrcO}_2$ .

Frans Jobsis<sup>13</sup> fue el primero en describir en 1977 los fundamentos de la espectroscopia, aplicados a la oximetría cerebral. Relató que gracias a la relativa transparencia del tejido cerebral y miocárdico a la luz cercana al infrarrojo, se podía detectar la saturación de oxigenación tisular de una manera no invasiva y en tiempo real. Diez años más tarde, en 1985, Ferrari *et al.*<sup>14</sup> llevaron a cabo las primeras investigaciones de oximetría en cerebros humanos empleando la espectroscopia cercana al infrarrojo. Casi una década más tarde, en Mayo de 1993, *the United States Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la comercialización del primer monitor de oximetría cerebral, el INVOS<sup>®</sup> 3100 (Somanetics Corporation, Troy, MI, USA). Con posterioridad, la FDA aprobó de manera sucesiva otros monitores de similares características como el FORE-SIGHT<sup>®</sup> (CAS Medical Systems,

INC. Branford, USA), y el EQUANOX<sup>®</sup> (Nonin Medical Inc. Minnessota, USA). Al mismo tiempo fuera de Estados Unidos, en concreto en Europa y Japón, se comercializó un cuarto monitor, el NIRO<sup>®</sup> (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan).



**Figura 2.** Monitor INVOS<sup>®</sup> 5100C-PB (Somanetics Corporation, Troy, MI, USA).

Si observamos la historia de la espectroscopia cercana al infrarrojo apreciamos como es una tecnología presente en la Medicina desde hace más de 25 años. No obstante, es en esta última década cuando ha alcanzado una mayor relevancia desde el punto de vista clínico. Se conoce indistintamente como SrcO<sub>2</sub>, oximetría cerebral o NIRS.

#### 1.2.2.1.2 Fundamentos de la SrcO<sub>2</sub>.

Como ya adelantábamos en el apartado anterior, una de las posibles aplicaciones de la monitorización que emplea la luz cercana al infrarrojo es medir la saturación tisular de oxígeno en el cerebro. Esta técnica utiliza el

principio óptico de la espectrometría. Se basa en la característica de la relativa transparencia al rango de la luz cercana al infrarrojo que poseen algunos tejidos biológicos como el cerebro y el cráneo, permitiendo la transmisión de dicha luz y su posterior medición. No obstante, en adultos la intensidad de la luz infrarroja utilizada no es tan alta como para poder atravesar toda la cabeza. Por esto, la fuente de luz y los detectores que se emplean en estos monitores se sitúan ipsilateralmente a pocos centímetros, permitiendo el análisis del córtex cerebral superficial. Esto se puede llevar a cabo gracias a la reflectancia, que define la capacidad del tejido cerebral de reflejar los fotones incidentes. Concretamente los fotones se transmiten realizando un recorrido en forma elíptica en el cual la profundidad media de penetración es proporcional a la distancia de separación entre el emisor y el detector de la luz. Los desafíos que encontramos al emplear el fenómeno de la reflectancia para medir la  $\text{ScO}_2$  son la necesidad imperiosa de conocer el recorrido exacto del fotón, la presencia de cromóforos diferentes a la hemoglobina y la absorción variable del tejido extracerebral<sup>15</sup>.

A parte de la espectroscopia y la reflectancia, el tejido cerebral posee la propiedad de la absorbancia. De este modo podemos analizar la  $\text{ScO}_2$ , cuantificando el contenido de hemoglobina. Dicha medida se calcula objetivando la diferencia de intensidad entre una determinada luz emitida y otra detectada tras atravesar el tejido cerebral, con una longitud de onda conocida. Esto es el fundamento básico de la llamada Ley de Lambert-Beer que a continuación explicamos en detalle. Las sustancias químicas son capaces de absorber luz de determinadas longitudes de onda. Cuando un



haz de luz monocromática (de una sola longitud de onda) incide sobre una solución de una sustancia que se absorbe, la intensidad de la luz transmitida (la que atraviesa la solución) es menor que la incidente. Así pues, la transmitancia (T) de una solución se define como la fracción incidente de luz transmitida por la solución. Se expresa en porcentaje:

$$T = I/I_0$$

I = Intensidad de luz después del paso a través de una muestra (transmitida).

I<sub>0</sub> = Intensidad de luz inicial (incidente).

La absorbancia es el logaritmo decimal del inverso de la transmitancia. La ecuación es la siguiente:

$$A = -\log_{10}T = -\log (I/I_0)$$

A su vez la absorbancia de una solución es directamente proporcional a su concentración .A mayor número de moléculas mayor interacción de la luz con ellas). También depende de la distancia que recorre la luz por la solución. A igual concentración, cuanto mayor distancia recorre la luz por la muestra, más moléculas se encontrará. Por último, depende de  $\epsilon$ , una constante de proporcionalidad, denominada coeficiente de extinción, que es específica de cada cromóforo. Por tanto la absorbancia depende de la concentración del compuesto absorbente, del espesor de la muestra, y de la naturaleza química de éste (Figura 3):

$$A = \epsilon b C$$

**A**=absorbancia

**$\epsilon$** = coeficiente de extinción molar ( $\text{Lmol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )

**b** = longitud de la trayectoria (cm)

**C** = concentración del compuesto cromóforo ( $\text{mol L}^{-1}$ )

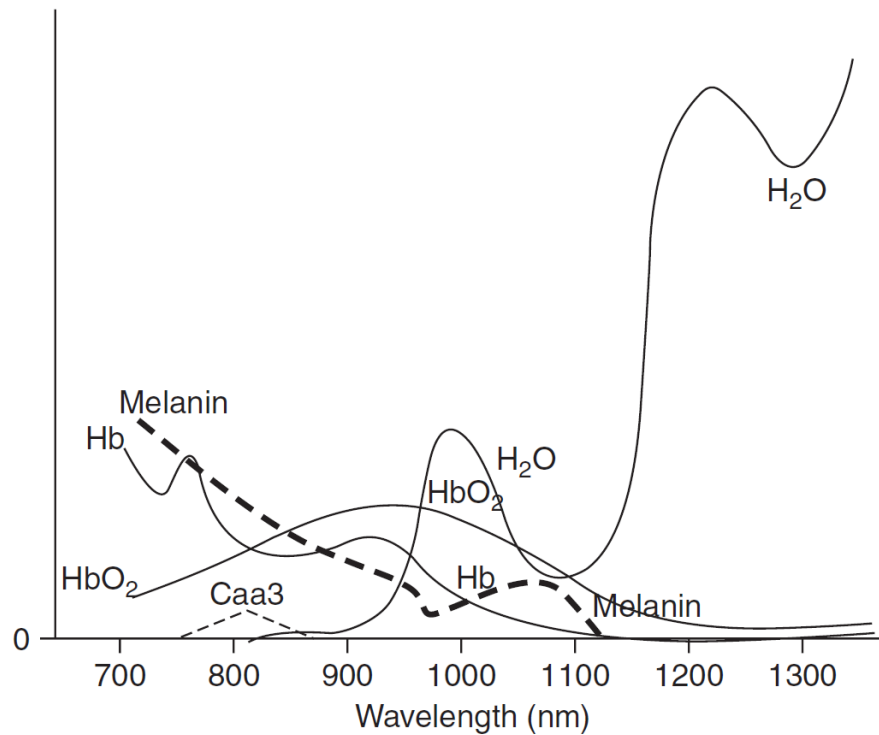
---

**Figura 3.**Ley de Lambert-Beer.

Si aplicamos esta Ley de Lambert-Beer a un medio no dispersivo, entendemos como cuando la dirección de la luz es recta entre el lugar de emisión y de detección, hay una relación lineal entre la atenuación de la luz y la concentración absoluta del cromóforo que nos interesa conocer. Sin embargo, en el cerebro el comportamiento de la luz no se rige únicamente por la Ley de Lambert-Beer. Esto es debido a que el cerebro es un tejido biológico en el que la atenuación de la luz no solo depende de la absorción por los cromóforos sino también de otras propiedades del tejido cerebral, como la reflectancia y la dispersión. La reflectancia de la luz depende del ángulo del haz de luz y de la regularidad del tejido superficial donde se aplica. Esta disminuye con longitudes de onda elevadas, favoreciendo la transmisión de la luz infrarroja *versus* la visible. Por otro lado, se denomina dispersión al fenómeno de separación de las ondas de distinta frecuencia al atravesar un medio. La mayor o menor capacidad para dispersar un haz de luz depende de la composición del tejido.

Por último, la absorción viene determinada por las propiedades moleculares y el tipo de longitud de onda del haz luminoso que incide sobre dicha sustancia. Por encima de 1300 nm el agua absorbe todos los fotones con otro pico de absorción situado entre 950 y 1050 nm. Sin embargo entre 660 y 940 nm existe la llamada ventana biológica en la que solo ciertos cromóforos biológicos son capaces de absorber la luz, permitiendo que en este rango de longitudes de onda (cercana al infrarrojo) la luz penetre varios centímetros en el tejido cerebral.

En este rango de luz infrarroja, los cromóforos presentes son la oxi y desoxihemoglobina, la bilirrubina y los citocromos. El espectro de absorción de la desoxihemoglobina varía entre 650 y 1000 nm<sup>16</sup>, la oxihemoglobina presenta un pico de absorción entre 700 y 1050 nm, mientras que el citocromo c oxidasa posee la máxima absorción en el rango entre 820 - 840 nm (Figura 4). Las longitudes de onda de la luz infrarroja empleadas en los monitores comercializados de  $\text{SrcO}_2$ , son justamente las más sensibles a estos cromóforos biológicos. Utilizan longitudes de onda entre 700 y 850 nm donde la absorción de la oxi y desoxihemoglobina son máximas por separado y donde además hay un mínimo solapamiento con la absorción del agua. El punto isobéptico (longitud de onda a la cual la oxi y desoxihemoglobina presentan la misma absorción molar) es 810 nm. Este punto se aprovecha en ocasiones para medir la concentración total de hemoglobina tisular y poder calcular la proporción de la hemoglobina oxigenada.



**Figura 4.** Espectro de absorción de la hemoglobina oxigenada ( $\text{HbO}_2$ ), hemoglobina desoxigenada ( $\text{Hb}$ ), citocromo c oxidasa ( $\text{Caa3}$ ), melanina y  $\text{H}_2\text{O}$ . Adaptado de Murkin and Arango<sup>15</sup>.

Si retomamos la Ley de Lambert-Beer y la aplicamos a los fundamentos de la oximetría cerebral, deducimos a través de su fórmula lo siguiente. Si conocemos la absorbancia (**A**) del tejido cerebral (ya que somos capaces de medir la intensidad de la luz tras su paso por el cerebro y compararla con la intensidad del haz luminoso incidente) y también los coeficientes de excitación de los cromóforos ( $\epsilon$ ), la concentración de los cromóforos (**C**) será inversamente proporcional al recorrido del haz luminoso (**B**).

$$C = A / \epsilon B$$

Sin embargo como ya expusimos, no sabemos con exactitud la longitud del recorrido de los fotones que aplicamos debido a la dispersión y reflectancia que sufren estos fotones a su paso por el cerebro y los tejidos extracerebrales. Por tanto, ante el desconocimiento de la longitud del trayecto de los fotones, solo podemos determinar el cambio relativo de la concentración del cromóforo medido. Esta dificultad puede ser parcialmente parcheada por programas de simulación informáticos que permiten estimar el recorrido de los fotones. Los diferentes algoritmos creados para realizar una aproximación de la concentración absoluta de hemoglobina permiten obtener un valor más real de  $\text{SrcO}_2$ . Estos distintos modelos matemáticos que emplean a su vez diversas longitudes de onda para su cálculo, son los que marcan la diferencia entre unos y otros monitores de oximetría cerebral.

Dentro del conocimiento de los fundamentos básicos de la oximetría cerebral cabe mencionar que este neuromonitor comparte ciertas características con la pulsioximetría aunque también presenta discrepancias notables (Tabla 2). A diferencia de la pulsioximetría que solo capta la señal pulsátil de las arterias mediante el principio de la pletismografía, la  $\text{SrcO}_2$  mide tanto las señales pulsátiles como las no pulsátiles de una forma continua. Es decir, recoge la saturación de la hemoglobina en todo el lecho tisular, incluyendo una mezcla de sangre arterial y venosa. Esto es así ya que mientras en la pulsioximetría nos interesa obtener información sobre el aporte de oxígeno, en la oximetría cerebral el balance entre el aporte y la demanda de oxígeno cobra mayor relevancia. De este modo, la  $\text{SrcO}_2$  ofrece a los clínicos un mejor conocimiento sobre las necesidades reales de

oxígeno cerebral. Esta característica además permite a diferencia de la pulsioximetría, que la oximetría cerebral pueda monitorizar la saturación tisular cerebral de oxígeno en condiciones de hipoperfusión o en casos donde el flujo sanguíneo no sea pulsátil (en la parada cardiorrespiratoria o en la circulación extracorpórea).

	<i>Pulsioximetría</i>	<i>Oximetría cerebral</i>
<b>Pulsatilidad</b>	Pulsátil	No pulsátil
<b>Transmisión de luz</b>	Transmisión	Reflectancia
<b>Longitud de onda</b>	660/940 nm	730/810 nm
<b>Componente arterial</b>	Arterial	25% arterial/75% venoso
<b>Saturación de oxígeno</b>	Arterial	Venosa cerebral
<b>Diodo emisor de luz</b>	1 Fuente/1 detector	1 Fuente/2 detectores

**Tabla 2.** Comparación de la pulsioximetría y la oximetría cerebral. Adaptado de Tan ST<sup>17</sup>.

Como ya hemos adelantado, la  $SrcO_2$  mide la saturación venosa y arterial del tejido cerebral. En el cerebro la proporción del contenido venoso es al menos el doble del contenido arterial por lo que la  $SrcO_2$  mide más bien la saturación cerebral venosa. Refleja el balance entre el aporte y la demanda de oxígeno cerebral<sup>16</sup>. Si queremos estudiar los factores que pueden modificar los valores de la  $SrcO_2$ , no tenemos más que observar cuáles son las variables que influyen en el equilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno (Tabla 3). Entre los factores que afectan al aporte de

oxígeno destacan la presión arterial media, la oxigenación periférica, la capacidad de transporte de oxígeno por la hemoglobina, PaCO<sub>2</sub> y factores mecánicos como la obstrucción arterial o venosa. Por otra parte, los factores que influyen en el consumo de oxígeno cerebral y por tanto aumentan su demanda son la temperatura, la profundidad anestésica, la presencia de actividad comicial o el empleo de fármacos anestésicos<sup>18</sup>.

Factores que afectan al aporte de Oxígeno	Factores que afectan al consumo de oxígeno
SaO <sub>2</sub>	Profundidad anestésica
Hemoglobina	Fármacos anestésicos
PAM	Temperatura
PaCO <sub>2</sub>	

---

**Tabla 3.** Factores que afectan al aporte y consumo de oxígeno cerebral.

La importancia de estos factores radica en que en la práctica clínica es necesario conocer las causas que pueden producir un decremento de SrcO<sub>2</sub>. De este modo se pueden sospechar e implantar medidas que restauren los valores iniciales de SrcO<sub>2</sub>. Si realizamos una búsqueda bibliográfica en la literatura más reciente apreciamos como en los algoritmos de actuación ante una desaturación, se proponen las siguientes medidas y en el siguiente orden<sup>19,20</sup> :

- Preservar unos niveles óptimos de PAM. En el caso de hipotensión arterial, tratarla y buscar la causa desencadenante.

- Mantener una SaO<sub>2</sub> (Saturación Arterial de Oxígeno) dentro de unos límites normales.
- Corregir los parámetros de ventilación mecánica del paciente para conseguir la normocapnia.
- Valorar transfundir en caso de pérdidas sanguíneas.
- Evitar incrementos del consumo cerebral por hipertermia o convulsiones.

Por otro lado, si analizamos en conjunto estos factores influyentes sobre la SrcO<sub>2</sub>, advertimos como la SrcO<sub>2</sub> refleja perfectamente el cociente entre el FSC y el CMRO<sub>2</sub>. En condiciones fisiológicas existe un acoplamiento entre ambos factores. Así el flujo sanguíneo se adapta a las necesidades del metabolismo cerebral. Cuando se produce una lesión cerebral aguda, el consumo disminuye de manera proporcional a la lesión y se pueden alterar los mecanismos de regulación del FSC. La existencia o no de acoplamiento entre CMRO<sub>2</sub> y FSC, la podemos objetivar de forma indirecta sin conocer el flujo ni el metabolismo cerebral, mediante la oximetría cerebral<sup>21</sup>. Es por tanto, una monitorización que nos ofrece información sobre la hemodinámica cerebral de una manera muy sensible. Además gracias al conocimiento de sus fundamentos fisiopatológicos nos permite actuar sobre las posibles causas precipitantes, restaurando el equilibrio FSC/CMRO<sub>2</sub>, indispensable para el buen funcionamiento cerebral.

Por último, cabe mencionar que la SrcO<sub>2</sub> no es una monitorización global ya que solo nos da información de la región frontal, perfundida por las



arterias cerebrales media y anterior. No obstante, esta zona es vulnerable a las deficiencias de aporte de oxígeno, por lo que se considera un lugar óptimo para detectar posibles daños neurológicos.

#### **1.2.2.1.3 Rango de normalidad de la SrcO<sub>2</sub>.**

Con otros tipos de monitores, estamos habituados a que el análisis de los datos esté basado en la definición de lo que se considera un rango normal y un umbral patológico de lo que queremos medir. Sin embargo, una de las grandes limitaciones que se atribuye a la SrcO<sub>2</sub>, es la falta de un dato simple, uniforme y universal para identificar lo que se considera un valor normal o una desaturación patológica. Esto es debido a la gran variabilidad de valores basales de la SrcO<sub>2</sub> entre los pacientes.

Pese a los intentos en los últimos años por establecer este valor umbral, el límite más extendido en la literatura, es un descenso relativo del 15 - 20% respecto al basal con el que se pueda indicar un evento isquémico cerebral<sup>22</sup>. Es decir, se toma una cifra basal con el paciente en decúbito supino, en reposo y antes de ser anestesiado y sobre ella se comparan los siguientes datos. Es importante comprobar que no existe asimetría en los valores basales, para detectar de forma inmediata cualquier causa que pueda provocarla.

Por otro lado, algunos autores prefieren no usar un umbral relativo con el propósito de simplificar la interpretación de este tipo de

neuromonitorización. El límite fijado para definir un episodio de desaturación cerebral es cuando la  $\text{SrcO}_2$  es inferior a 50 ó 55%.

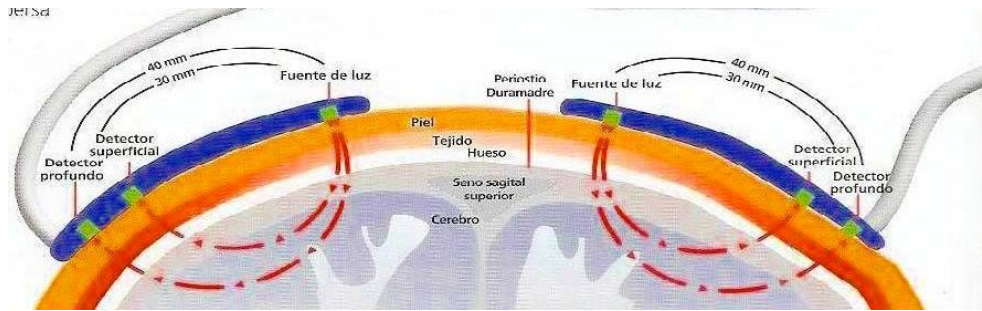
Tanto el empleo de un valor absoluto para definir una desaturación cerebral como el de un valor relativo están aceptados. Cuando observamos los resultados de las publicaciones al respecto, apreciamos que ambos se emplean de manera indistinta, dependiendo de las preferencias personales de los autores o del tipo de monitor de oximetría cerebral usado.

#### 1.2.2.1.4 Limitaciones de la $\text{SrcO}_2$ .

Los grandes avances en la tecnología han permitido mejorar la medición de la oximetría cerebral. Sin embargo, todavía la  $\text{SrcO}_2$  presenta ciertas limitaciones, que debemos conocer para interpretar de manera correcta la información que nos provee. Dichas limitaciones se exponen a continuación.

- **Tejido extracerebral:** como ya comentamos en el apartado anterior, la gran limitación que posee la  $\text{SrcO}_2$  es la dificultad para fijar un umbral normal universal debido a la gran variabilidad interindividual. Esta discrepancia entre pacientes, se debe a las diferentes características ópticas de los tejidos extracerebrales de cada individuo, como el cuero cabelludo, el cráneo y la cantidad de líquido cefalorraquídeo por debajo del cráneo del paciente<sup>23</sup>. Los nuevos avances tecnológicos han sido capaces de eliminar de modo parcial

esta “contaminación de fuentes extracerebrales”, gracias a la resolución espacial. Tanto en simulaciones en ordenadores como en modelos de experimentación, se ha demostrado como los fotones de la luz cercana al infrarrojo se transmiten en forma de elipse centrada alrededor del emisor. La profundidad con que viajan estos fotones es proporcional a la separación entre el diodo emisor y el receptor. Incrementando la distancia entre ellos, se aumenta la profundidad de la penetración y se minimiza el tejido extracerebral. De esta manera se podría eliminar la contaminación extracerebral. Como la intensidad de la señal es directamente proporcional al recorrido de los fotones al cuadrado, la separación de 5 cm parece ser la óptima. Esto facilita una penetración en la profundidad de 1,7 cm, recogiendo más información del tejido cerebral que del extracerebral. Algunos monitores colocan dos detectores con distancias diferentes de la fuente de luz. El detector proximal recoge sobre todo la información proveniente del tejido superficial mientras que el más lejano refleja el tejido más profundo. Tras realizar un algoritmo de sustracción, se lleva a cabo un cálculo de la diferencia entre ambas señales, obteniendo de esta manera una información proveniente de forma exclusiva del tejido cerebral (Figura 5). Así, se logra analizar la sustancia gris y blanca más superficial de la corteza central.



**Figura 5.** Representación del funcionamiento del sensor de la SrcO<sub>2</sub>. Fuente Casos clínicos. Oximetría cerebral transcutánea<sup>21</sup>.

La segunda línea de investigación abierta con el propósito de eliminar la contaminación extracerebral, ha sido la incorporación en la monitorización de la SrcO<sub>2</sub> del análisis del citocromo c oxidasa, aprovechando su condición de absorber la luz cercana al infrarrojo entre 820 - 840 nm. El citocromo c oxidasa es la última proteína que acepta electrones en la cadena respiratoria del ciclo de Krebs. Juega un papel crucial en el empleo dinámico de oxígeno celular y en la producción de energía. Su estado de oxidación refleja el balance entre el aporte y la demanda de oxígeno en el cerebro. En experimentación animal la monitorización de los cambios de concentración del citocromo c oxidasa mediante la tecnología NIRS se ha validado como marcador del estado de energía celular<sup>24</sup>.

Por tanto, gracias al elevado metabolismo cerebral en comparación con los tejidos extracerebrales<sup>25</sup>, empleando esta tecnología podremos discriminar el tejido cerebral. Se producirá

mayor absorción de luz a longitudes de onda entre 820 y 840 nm, consiguiendo señales más fiables provenientes del tejido cerebral.

Los desafíos tecnológicos que surgen para cuantificar la proteína citocromo c oxidasa mediante el NIRS no son insignificantes por dos razones. La primera es que esta proteína está presente en menores concentraciones que otros cromóforos como la Hb (hemoglobina) oxigenada y desoxigenada incluso en tejidos con alta tasa metabólica. La segunda es que además su espectro de absorción se solapa justo con estos cromóforos dificultando su medición.

No obstante, a pesar de estas dificultades técnicas, la incorporación del planteamiento de detección del cromóforo citocromo c oxidasa a los sistemas de monitorización del NIRS continúa siendo una idea atractiva. Hoy en día su empleo en la práctica clínica no es posible y además existen escasos estudios realizados en seres humanos<sup>26</sup>. Sin embargo, en un futuro no muy lejano los avances tecnológicos ofrecerán mediciones del citocromo c oxidasa, brindando una señal meramente cerebral. Además no solo eliminará la limitación de la contaminación extracerebral sino que aportará al clínico información sobre la hemodinámica cerebral y en particular sobre el estado de energía en la neurona<sup>27</sup>.

- **Proporción arterial y venosa cerebral:** como ya mencionamos, los monitores cerebrales de  $\text{SrcO}_2$  miden la saturación media tisular de oxígeno, reflejando la saturación de la hemoglobina en el territorio venoso, arterial y capilar. Gracias a estudios que han relacionado los resultados obtenidos con la oximetría cerebral y con PET<sup>28</sup>, se ha apreciado que la hemoglobina tisular se reparte en un 70% en el territorio venoso y un 30% en el arterial. Sin embargo, estudios clínicos posteriores han advertido que existen variaciones biológicas interindividuales en la proporción arterial y venosa cerebral. Esta suposición de que todos los pacientes mantienen un cociente fijo entre el componente arterial y venoso podría llevar a una divergencia de los resultados *in vivo*, confundiendo al clínico al interpretar los resultados obtenidos con el monitor NIRS.
  
- **Cromóforos diferentes al grupo Hemo:** la pigmentación de la melanina, presente en los cabellos humanos, puede atenuar de un modo significativo la transmisión de la luz e impedir las mediciones del NIRS. Por esta razón, el lugar idóneo de colocación del sensor se encuentra en la zona frontal del paciente. En concreto, se debe situar a 1 - 2 cm del margen orbitario con el fin de evitar los senos frontales. Por otra parte la melanina presente en la piel, se encuentra en la capa de la epidermis (a 50 - 100  $\mu\text{m}$  de profundidad), sin que parezca que muestre gran atenuación de la señal de la luz cercana al infrarrojo emitida. Sin embargo, la bilirrubina conjugada posee un pico de absorción de 730 nm, muy similar al de la hemoglobina desoxigenada.

Además se deposita en todos los estratos de la piel, creando un desconcierto en cuanto a la utilidad de la oximetría cerebral en pacientes con ictericia.

➤ **Información regional:** como su propio nombre indica y como ya detallamos, la  $\text{SrcO}_2$  nos proporciona solo información de una pequeña zona del córtex. Esto es importante debido a que este tipo de neuromonitorización, puede fallar a la hora de detectar zonas de isquemia lejanas al lugar de colocación del sensor. Es decir, si lo adherimos en la zona frontal del paciente, nuestra monitorización no será capaz de advertir una disminución en la oxigenación en otras partes del cerebro como por ejemplo los lóbulos occipitales. En este sentido, en el mercado están disponibles modelos de NIRS con varias sondas de monitorización, que permiten mediciones simultáneas de varias áreas cerebrales<sup>29</sup>.

➤ **Artefactos en la medición:** la aplicación del sensor es muy importante por lo que requiere una limpieza previa de la zona con una colocación posterior minuciosa. Cualquier superposición tipo hematoma subdural o higroma, impide su empleo. Así mismo en caso de contusión frontal o de alteraciones congénitas del cráneo, la medida tampoco es fiable. Tampoco nos es de utilidad en el postoperatorio de pacientes que hayan sufrido una craneotomía o cualquier tipo de cirugía sobre la zona a implantar el sensor. Otros posibles artefactos en la medición son la estenosis de la arteria

carótida o de otras arterias cerebrales, las lesiones ocupantes de espacio y la extrema rotación de la cabeza del paciente durante una intervención quirúrgica. Por último cabe señalar, que la  $\text{SrcO}_2$  también puede verse alterada por la luz ambiente de gran intensidad, electrobisturí, o contrastes vasculares.

- **Variabilidad entre los distintos monitores de  $\text{SrcO}_2$ :** los valores de  $\text{SrcO}_2$  obtenidos con los equipos de las diferentes casas comerciales no coinciden debido al empleo de distintos algoritmos de evaluación y técnicas de medición. Estas discrepancias en muchas ocasiones confunden al clínico y además entorpecen comparar los resultados de diferentes trabajos realizados al respecto.

#### 1.2.2.1.5 Aplicaciones clínicas de la $\text{SrcO}_2$ .

Debido a las numerosas limitaciones ya discutidas, la utilidad clínica de la oximetría cerebral ha sido puesta en duda como un instrumento válido de monitorización. Sin embargo, un gran número de estudios han demostrado que a pesar de sus limitaciones, la oximetría cerebral posee una gran capacidad para detectar episodios silentes de isquemia cerebral en diferentes escenarios clínicos<sup>15</sup>. Sin lugar a duda como veremos a continuación, donde mayor evidencia clínica ha alcanzado el empleo de la oximetría cerebral ha sido en cirugía cardíaca y en pacientes de edad avanzada en cirugía abdominal mayor. Aquí los resultados han sido



alentadores, ofreciendo una excelente garantía de una correcta oxigenación cerebral.

A continuación detallamos los estudios más recientes y relevantes de la oximetría cerebral en función de la especialidad quirúrgica.

➤ **Cirugía cardíaca.**

Existe numerosa documentación de la oximetría cerebral en cirugía cardíaca debido a la alta incidencia de déficits cognitivos en pacientes de edad avanzada tras la cirugía de revascularización coronaria. La etiología de los déficits neurocognitivos postoperatorios en este tipo de cirugía es desconocida y parece ser multifactorial. Se han identificado varios factores predictores de complicaciones cognitivas siendo los más relevantes el padecer diabetes mellitus, la severidad y la duración de la cirugía e historia de enfermedad neurológica previa<sup>11</sup>.

Con el propósito de disminuir la incidencia de déficits neurológicos postoperatorios, se han abierto diferentes frentes, entre los que destaca la protección cerebral empleando la monitorización de la  $\text{ScO}_2$ . En este sentido, la oximetría cerebral durante la circulación extracorpórea en cirugía cardíaca, puede detectar periodos vulnerables de compromiso en la oxigenación cerebral.

Goldman *et al.*<sup>30</sup> fueron los primeros en describir que optimizando la oxigenación cerebral manteniendo unos niveles de  $\text{ScvO}_2$  similares a los basales, previos a la inducción, se podía disminuir la incidencia de accidentes cerebrovasculares en el intraoperatorio de la cirugía cardíaca. A pesar de la gran expectación que generaron estos resultados, el trabajo presentaba grandes limitaciones ya que se trataba de un estudio retrospectivo no randomizado. El grupo control era una cohorte histórica. Los pacientes que habían sido intervenidos de cirugía cardíaca 18 meses antes de la introducción de la oximetría cerebral se comparaban con el grupo control, es decir aquellos pacientes incluidos en los siguientes 18 meses. Los resultados mostraron que preservando ciertos valores de  $\text{ScvO}_2$ , los pacientes presentaban menor incidencia de daños neurológicos (0,97% *versus* 2,5%), un descenso del número de días de ventilación mecánica y una menor estancia hospitalaria.

Más tarde se llevaron a cabo tres ensayos clínicos prospectivos randomizados, salvando las limitaciones del trabajo realizado por Goldman *et al.*<sup>30</sup>, con unos resultados en la misma línea que los obtenidos por este grupo. El primero fue publicado en 2007 por el grupo de Murkin *et al.*<sup>20</sup>. Incluyó a 200 pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía de revascularización coronaria con circulación extracorpórea. Estos autores aplicaron un protocolo de actuación en 100 sujetos cuyo objetivo era mantener valores similares a la  $\text{ScvO}_2$  basal o por encima del 75% de dicho valor. Para evaluar la incidencia

y severidad de complicaciones entre ambos grupos se empleó a los 30 días el índice MOMM<sup>31</sup> (*Major Organ Morbidity and Mortality*) de la *Society of Thoracic Surgeons*. Los ítems del MOMM incluyen infarto agudo de miocardio, necesidad de hemodiálisis, infección de la herida quirúrgica, reintervención y ventilación mecánica prolongada más de 48 horas. Los resultados mostraron que en el grupo intervención, la incidencia de MOMM fue significativamente inferior a la del grupo control. No obstante, no encontraron diferencias en cuanto al número de accidentes cerebrovasculares entre ambos grupos.

El segundo estudio randomizado fue realizado por Slater *et al.*<sup>32</sup> en 2009 con 265 pacientes en cirugía cardíaca. Al igual que en el estudio anterior se aplicó un protocolo de actuación en caso de desaturación, apreciando esta vez en este grupo una menor incidencia de disfunción neurocognitiva precoz y de estancia hospitalaria.

El tercer y último estudio publicado en la literatura al respecto, es el llevado cabo por De Tournay-Jetté *et al.*<sup>33</sup>. En este trabajo los autores revisaron de modo prospectivo un total de 61 pacientes de edad avanzada que iban a ser sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Se les realizó preoperatoriamente una evaluación neurocognitiva con el *Mini Mental Test*<sup>34</sup> el día anterior de la cirugía y a la semana y mes siguiente. Los resultados mostraron que un 80% de los pacientes presentaron déficits cognitivos a la

semana y un 38% tardíos. Además observaron que existía relación entre desaturación ( $\text{SrcO}_2 < 50\%$ ) y disminución del índice neurocognitivo a la semana. Una disminución del 30% de la  $\text{SrcO}_2$  respecto al valor basal, se asoció a déficit cognitivo al mes.

Por tanto, los resultados publicados en cirugía cardíaca hasta el momento, han demostrado que las actuaciones derivadas de la observación de una desaturación con este tipo de neuromonitorización, han conseguido disminuir los déficits cognitivos postoperatorios y en algunos trabajos la estancia hospitalaria. Estos hallazgos poseen una importante relevancia clínica, por lo que la oximetría cerebral podría emplearse como un estándar en la monitorización en cirugía cardíaca gracias a sus potenciales beneficios y a su bajo coste relativo<sup>27</sup>.

Por último cabe señalar otra aplicación de la oximetría cerebral en cirugía cardíaca. Se trata de emplearla durante la circulación extracorpórea como instrumento para predecir el límite de PAM capaz de preservar un FSC adecuado. Habitualmente, la PAM durante la circulación extracorpórea se mantiene en el límite bajo de la curva de la autorregulación cerebral, de modo empírico en función de la PAM preoperatoria y los antecedentes médicos. Joshi *et al.*<sup>35</sup> publicaron recientemente un estudio prospectivo de 232 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria y recambio valvular. Durante la circulación extracorpórea monitorizaron el FSC mediante doppler

transcraneal así como la SrcO<sub>2</sub>. Los autores encontraron que los límites mínimos seguros de PAM según el doppler transcraneal (índice de velocidad media  $\geq 0,4$ ) eran superiores a los guiados por la PAM preoperatoria, sin hallar una correlación significativa entre ellos. Por el contrario, la SrcO<sub>2</sub> fue capaz de detectar el límite propuesto por el doppler transcraneal hasta en un 95% de los pacientes, siendo esta correlación estadísticamente significativa.

➤ **Cirugía abdominal mayor.**

Cada vez son más frecuentes las intervenciones quirúrgicas de alto riesgo en pacientes de edad avanzada, provocando un mayor número de complicaciones y alargando la estancia hospitalaria. Uno de los caminos para conseguir un descenso de la estancia hospitalaria ha sido estudiar el impacto de la SrcO<sub>2</sub> sobre los déficits cognitivos postoperatorios y su repercusión sobre la estancia hospitalaria. El primer trabajo publicado al respecto fue realizado por Monk *et al.*<sup>36</sup>. Evaluaron de manera prospectiva la disfunción cognitiva en pacientes de diferentes edades. Observaron que en los pacientes de edad avanzada, los déficits neurológicos postoperatorios se asociaban a una mayor estancia hospitalaria e incidencia intraoperatoria de episodios de desaturación cerebral.

En 2005, Casati *et al.*<sup>37</sup> realizaron un estudio randomizado a ciegas con 112 pacientes de edad avanzada en cirugía abdominal

mayor bajo anestesia general. Se aleatorizaron a los pacientes en el grupo tratamiento, donde la  $\text{ScvO}_2$  se mantuvo por encima del 75% de la basal, optimizando dicho valor según un protocolo de actuación, y el grupo control. Así mismo se evaluó la función cognitiva mediante el *Mini Mental Test*, antes y después de la intervención quirúrgica. Los resultados mostraron que en ambos grupos se producía un descenso en dicho test en la primera semana postoperatoria sin diferencias. Sin embargo, un descenso en la función cognitiva, definido como una disminución mayor o igual a dos puntos en el *Mini Mental Test* respecto al basal, fue objetivado en el 54% de los pacientes del grupo control frente al 35% del grupo tratamiento. Así mismo la media de la estancia hospitalaria hallada en el grupo control fue superior a la del grupo tratamiento (13 *versus* 9 días respectivamente,  $p=0,03$ ).

Dos años más tarde, en 2007, los mismos autores<sup>38</sup> realizaron otro estudio similar con un tamaño muestral inferior al trabajo anterior. Los resultados confirmaron los datos obtenidos en su anterior publicación. Concluyeron nuevamente que los episodios de desaturación cerebral intraoperatoria se asociaban con una mayor incidencia postoperatoria de disfunción cognitiva junto con un incremento en la estancia hospitalaria.

Todas estas publicaciones apoyan la hipótesis de que el empleo de la oximetría cerebral en pacientes de edad avanzada, reduce los costes de estancia prolongada en cirugía abdominal

mayor. Por último debemos recalcar la especial relevancia del primer trabajo de Casati *et al.*<sup>37</sup> en 2005, dado que fue pionero en publicar un ensayo clínico con validez en el empleo de la oximetría cerebral, adelantándose incluso al publicado por Murkin *et al.*<sup>20</sup> en cirugía cardíaca.

➤ **Cirugía traumatológica y ortopédica.**

La posición de silla de playa o *beach chair* ha sido empleada en los procedimientos de artroscopia de hombro desde inicios de los años 80. Son varias las ventajas que ofrece esta posición *versus* la colocación del paciente en decúbito lateral como la menor incidencia de plexopatía braquial o la excelente visión intra-articular que brinda esta posición. En contrapartida, dicha posición presenta la desventaja de asociarse con eventos isquémicos cerebrales intraoperatorios, siendo este un hallazgo poco frecuente pero potencialmente devastador. Existen varias publicaciones recientes que describen esta posible complicación. Bhatthi *et al.*<sup>39</sup> relataron una pérdida de visión acompañada de oftalmoplejia tras una artroscopia de hombro. Phol y Cullen<sup>40</sup> publicaron 4 casos de isquemia cerebral y medular en el postoperatorio de este tipo de intervención quirúrgica en la posición de silla de playa. Tras la aparición de estos casos publicados, en 2009 se realizó una encuesta en Estados Unidos a 287 miembros de la *American Shoulder and Elbow Surgeons Society* con el propósito de conocer la prevalencia de los eventos cerebrovasculares

intraoperatorios<sup>41</sup>. Tras obtener una respuesta del 32%, la tasa de accidentes cerebrales observada fue relativamente baja 0,00291%, objetivando un total de 8 casos, todos ellos en la posición de silla de playa.

La fisiopatología de estos eventos no está del todo definida. Muchos autores justifican estos hallazgos en el contexto de una isquemia cerebral secundaria a una disminución del gasto cardiaco, de la presión arterial media y por consecuencia de la presión de perfusión cerebral. La principal causa de este hecho es la vasodilatación farmacológica propia de los fármacos anestésicos agravada por la atenuación de la respuesta del sistema nervioso autónomo que presentan dichos pacientes<sup>42</sup>. Además en muchas ocasiones la medición de la presión arterial no se realiza a nivel cerebral por lo que debido al gradiente hidrostático entre el cerebro y el lugar de medición de la presión arterial, no se garantiza una adecuada presión de perfusión cerebral<sup>43</sup>. Otras posibles causas que contribuyan al desarrollo de eventos isquémicos cerebrales son la excesiva rotación de la cabeza que muchas veces implica esta posición con la consiguiente obstrucción de los vasos cerebrales. Por último, la necesidad de una técnica anestésica basada en la hipotensión controlada puede ser otro factor agravante.

Por tanto, los pacientes de cirugía traumatológica en la posición de silla de playa presentan un riesgo elevado de hipoperfusión cerebral. En este sentido, el uso de la



neuromonitorización con la oximetría cerebral podría estar justificado. En un primer momento se publicaron algunos casos clínicos<sup>44,45</sup> que mostraron la utilidad de la oximetría cerebral en detectar episodios de desaturación cerebral en este tipo de cirugía. A raíz de estas publicaciones, se realizaron varios estudios prospectivos con el propósito de conocer la prevalencia de estos episodios en la posición de silla de playa.

En 2010 Murphy *et al.*<sup>42</sup> elaboraron un estudio prospectivo en el que monitorizaron la  $ScO_2$  en 124 pacientes que iban a ser intervenidos bajo anestesia general de artroscopia de hombro (61 de ellos en posición de silla de playa y el resto en decúbito lateral). Durante el procedimiento recogieron cada 3 minutos la PAM no invasiva, la FC y la  $SaO_2$ . En el caso de advertir un evento de desaturación cerebral, los anesthesiólogos responsables normalizaban la  $ScO_2$  incrementando la PAM con fármacos o fluidos, hipoventilando al paciente o incrementando la fracción inspirada de oxígeno. Los resultados mostraron un alto porcentaje de desaturación en el grupo de la posición en silla de playa en comparación con el otro grupo (80% *versus* 0%,  $p < 0,0001$ ) así como unos valores inferiores de  $ScO_2$  en el grupo de la posición en silla de playa a lo largo de todo el procedimiento quirúrgico. El estudio reveló una mayor necesidad de tratar los episodios de desaturación cerebral en el grupo de la posición de silla de playa, consiguiendo normalizar la  $ScO_2$  en el 61% de estos pacientes entre los 30 y los 45 segundos.

Este mismo año Moerman *et al.*<sup>46</sup> publicaron otro estudio similar pero únicamente en la posición de silla de playa y con el objetivo de analizar la prevalencia de desaturación cerebral. Se anotaron de modo prospectivo los datos de la  $\text{SrcO}_2$  en 20 pacientes en cirugía de artroscopia de hombro. Durante el procedimiento quirúrgico, el anestesiólogo responsable dirigió su actuación anestésica según su criterio sin conocer los valores de la oximetría cerebral. En el postoperatorio inmediato se efectuó una evaluación neurológica junto con una valoración cognitiva (orientación en tiempo, espacio y persona). Los resultados mostraron que cuando se colocaba al paciente en la posición de silla de playa, se producía una clara disminución de los valores de la  $\text{SrcO}_2$  en ambos hemisferios (de  $79 \pm 9\%$  a  $57 \pm 9\%$  en el lado izquierdo y de  $77 \pm 10\%$  a  $59 \pm 10\%$  en el lado derecho). También se apreció que hasta en un 80% de los pacientes se produjeron episodios de desaturación cerebral. Al no desarrollar déficit neurológico ningún paciente, no se pudo establecer una relación entre los episodios de desaturación cerebral y disfunción cognitiva postoperatoria.

Por tanto, la incidencia de episodios de desaturación cerebral en la posición de silla de playa en la artroscopia de hombro es sumamente elevada, llegando incluso hasta un 80%. La relevancia clínica de estos resultados queda aún por esclarecer. A la espera de futuros estudios que demuestren las consecuencias de estos

hallazgos, podemos concluir que la monitorización del sistema nervioso central mediante la  $\text{ScO}_2$  en este tipo de cirugía parece razonable<sup>45</sup>.

➤ **Cirugía carotídea.**

La isquemia cerebral perioperatoria durante la endarterectomía carotídea presenta una incidencia alrededor del 5%, siendo la principal causa la hipoperfusión cerebral que se produce durante el clampaje carotídeo. Este clampaje puede provocar un daño neurológico debido a un insuficiente flujo colateral de sangre por lo que la monitorización neurológica es indispensable.

A pesar de que la neuromonitorización empleada hasta el momento en este tipo de cirugía (potenciales evocados somatosensoriales, doppler transcraneal o EEG) ha sido utilizada durante varios años, es importante recalcar que cada una de ellas posee numerosas limitaciones logísticas. La gran desventaja del doppler transcraneal es que a veces no puede aplicarse a todos los pacientes debido a una mala ventana transcraneal. Además en ocasiones sus resultados son dispares en función del sujeto que elabore la prueba. Por otro lado, el EEG y los potenciales evocados somatosensoriales pueden verse influenciados por los fármacos anestésicos. Al mismo tiempo poseen una alta complejidad técnica,

requiriendo la presencia de expertos neurofisiólogos para la interpretación de sus resultados.

La monitorización más reciente utilizada en la cirugía carotídea ha sido la oximetría cerebral, presumiblemente capaz de detectar episodios de isquemia cerebral durante la endarterectomía carotídea. A diferencia de los anteriores monitores, la  $\text{SrcO}_2$  puede emplearse de una manera no invasiva y simple, ofreciendo información continua al clínico. En los últimos años son varias las publicaciones que han comparado dicha monitorización con otros dispositivos. El objetivo de todos ellos, ha sido establecer unos límites para detectar episodios de isquemia cerebral y así predecir la necesidad de colocar un *shunt* durante el clampaje carotídeo.

Uno de los primeros trabajos al respecto, fue llevado a cabo en 1998 por los investigadores Cho *et al.*<sup>47</sup>. Realizaron un estudio con 29 pacientes sometidos a endarterectomía bajo anestesia general, comparando los resultados derivados de la oximetría cerebral con los potenciales evocados somatosensoriales. Observaron un decremento en la amplitud de potenciales evocados somatosensoriales, reflejando isquemia cerebral, cuando la  $\text{SrcO}_2$  disminuía un 10% de la cifra basal o el valor absoluto era inferior al 50%.

Dos años más tarde, Samra *et al.*<sup>48</sup> revisaron de manera retrospectiva 99 pacientes sometidos a endarterectomía carotídea

bajo anestesia regional en los cuales se había empleado la neuromonitorización con la  $\text{SrcO}_2$ . Estos pacientes se asignaron en dos grupos, aquellos con cambios en el estado mental o déficits motores contralaterales durante el clampaje carotideo interno y aquellos asintomáticos. La media del descenso en la  $\text{SrcO}_2$  después del clampaje carotideo en el grupo con síntomas neurológicos fue mayor que en el otro grupo. En relación a los límites necesarios para prever un compromiso neurológico, estos autores<sup>48</sup> se mostraron en desacuerdo con el trabajo de Cho *et al.*<sup>47</sup>. Para ellos era necesario un descenso del 20% del valor basal preclampaje para detectar un evento isquémico cerebral con una sensibilidad del 80% y una especificidad el 82%.

En 2004 Mille *et al.*<sup>49</sup> llevaron a cabo un trabajo en una cohorte de 594 pacientes sometidos a endarterectomía carotidea. Evaluaron varios puntos de corte de  $\text{SrcO}_2$  con el fin de aclarar los límites predictivos de complicaciones neurológicas. Los autores concluyeron que un decremento del 12% de la  $\text{SrcO}_2$  era el punto de corte óptimo con una sensibilidad del 75%, una especificidad del 77% y un valor predictivo positivo y negativo de 37 y 98% respectivamente. En dicho trabajo se apreció que aunque los límites establecidos por Samra *et al.*<sup>48</sup> poseían una alta especificidad (98%), la sensibilidad hallada era muy baja (30%) como para guiar la necesidad de colocar un *shunt* durante el clampaje carotideo solo con este tipo de monitorización.

Más tarde, Rigamonti *et al.*<sup>50</sup> compararon la  $\text{SrcO}_2$  y los datos obtenidos del EEG durante el clampaje carotideo, en un total de 50 pacientes bajo anestesia regional. El 10% de los pacientes mostraron signos clínicos o electroencefalográficos de isquemia cerebral mostrando un descenso medio del NIRS del 17% respecto al 8% hallado en los pacientes sin daño neurológico clínico o electroencefalográfico.

En un estudio publicado este año<sup>51</sup>, se revisaron 473 casos de endarterectomía carotidea. Se colocaba un *shunt* cuando la  $\text{SrcO}_2$  era inferior al 20% de la basal durante más de 4 minutos independientemente de la presión de muñón distal. Con la aplicación de este protocolo de actuación, observaron solo tres accidentes isquémicos transitorios. De este modo, la  $\text{SrcO}_2$  mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90,6%. A diferencia de los anteriores trabajos, la  $\text{SrcO}_2$  basal fue la registrada tras la inducción anestésica. Además cabe señalar que la recogida de datos fue retrospectiva.

Cuando revisamos la documentación, nos percatamos como por desgracia es imposible especificar un límite preciso de  $\text{SrcO}_2$  que garantice detectar isquemia cerebral durante el clampaje carotideo<sup>52</sup>. No obstante, a la espera de nuevos trabajos prospectivos, podemos afirmar que el futuro de la oximetría cerebral en la cirugía de la endarterectomía carotidea es prometedor.

➤ **Cirugía torácica.**

Durante la ventilación unipulmonar y la posición de decúbito lateral empleada en la cirugía torácica, se producen grandes alteraciones fisiopatológicas. Entre ellos cabe mencionar la vasoconstricción pulmonar hipóxica en el pulmón no ventilado, descensos de la PaO<sub>2</sub>, cambios en la diferencia alveolo-arterial de oxígeno o activación de procesos inflamatorios en el árbol bronquial. Todos estos acontecimientos presentes en la ventilación unipulmonar generan un déficit en el aporte de oxígeno al cerebro que puede no verse reflejado con una disminución de la oxigenación arterial. Con el propósito de evaluar la posible repercusión de la ventilación unipulmonar sobre la oxigenación cerebral surgió esta nueva aplicación de la SrcO<sub>2</sub> en la cirugía torácica.

En este sentido, Hemmerling *et al.*<sup>53</sup> publicaron en 2008 un estudio prospectivo de 20 pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar con ventilación unipulmonar. Los resultados mostraron que todos sus pacientes presentaron al menos una disminución del 15% de la SrcO<sub>2</sub> basal en ventilación unipulmonar. Además hasta en un 70% de los sujetos se halló un descenso mayor al 20% de la SrcO<sub>2</sub> basal. Este decremento en los valores de SrcO<sub>2</sub> no se correlacionó con ningún parámetro estándar en la monitorización habitual en este tipo de cirugía. Los autores concluyeron que valores como la

saturación arterial periférica de oxígeno o la PaO<sub>2</sub> no fueron suficientes para guiar el manejo de la ventilación unipulmonar y detectar episodios de desaturación significativos de oxígeno en el cerebro. Debido a que este trabajo era observacional, los autores no pudieron precisar un valor límite seguro de SrcO<sub>2</sub>. Así mismo sugirieron que con el fin de determinar una correlación entre desaturación cerebral en ventilación unipulmonar y déficits cognitivos o complicaciones postoperatorias, se deberían llevar a cabo otros estudios que evaluaran la función neurocognitiva antes y después de la cirugía con una prueba tipo *Mini Mental Test*.

En este sentido, estos autores acaban de publicar un trabajo en 76 pacientes en ventilación unipulmonar<sup>54</sup>. Les realizaron un *Mini Mental Test* antes de la cirugía, y a las 3 y a las 24 horas en el postoperatorio. Los resultados mostraron que hasta el 50% de los pacientes presentaban una SrcO<sub>2</sub><65%. Además la *odds ratio* de desarrollar un déficit cognitivo postoperatorio inmediato era de 2 (0,7 - 5,5) cuando los pacientes sufrían un descenso de SrcO<sub>2</sub><65% durante menos de 5 minutos. No obstante, cuando se apreciaba una SrcO<sub>2</sub><60% durante más de 30 minutos, la *odds ratio* ascendía hasta 9,5 (1,7 - 52,1).

Suehiro *et al.*<sup>55</sup> publicaron en 2011 otro estudio observacional donde evaluaron la relación entre la desaturación cerebral en la ventilación unipulmonar frente a los parámetros de la gasometría



arterial y las pruebas funcionales respiratorias. Se seleccionaron 40 pacientes sometidos a lobectomía pulmonar bajo anestesia general o combinada con analgesia epidural. Los resultados mostraron, a diferencia del trabajo de Hemmerling *et al.*<sup>53</sup>, que solo en un 70% de los pacientes se hallaron  $\text{SrcO}_2$  menores que las basales durante la ventilación unipulmonar. La diferencia es que en esta investigación se consideró la  $\text{SrcO}_2$  basal como la recogida antes de la inducción anestésica. En el otro estudio<sup>53</sup> la basal fue la registrada previa a la ventilación unipulmonar. Por otro lado, los autores tampoco encontraron una correlación positiva entre la desaturación cerebral y un descenso de la  $\text{PaO}_2$ , insistiendo al igual que Hemmerling *et al.*<sup>53</sup> en la necesidad de monitorizar la  $\text{SrcO}_2$  durante la ventilación unipulmonar. Por último los pacientes que exhibieron un descenso de la  $\text{SrcO}_2$  durante la ventilación unipulmonar presentaban peores pruebas funcionales respiratorias preoperatorias y menores valores basales de  $\text{PaO}_2$ .

En líneas generales, podemos afirmar que la ventilación unipulmonar afecta a la oxigenación cerebral. Dado que la saturación arterial periférica podría ser insuficiente para monitorizar este hallazgo, la neuromonitorización de la  $\text{SrcO}_2$  pudiera ser un instrumento válido.

➤ **Neurocirugía.**

La oximetría cerebral no ha llegado a situarse como un estándar en la monitorización del paciente neuroquirúrgico debido a dos razones. Tal vez la causa de mayor peso es el hecho de que la oximetría cerebral no es capaz de detectar cambios isquémicos o hiperémicos más allá del lugar de la colocación del sensor. Ofrece una información puramente regional a diferencia de otro tipo de neuromonitorización como la saturación del golfo de la yugular. Además otra razón que limita su empleo en el campo de la neurocirugía son las grandes dificultades técnicas que acarrea la aplicación de esta tecnología NIRS en un medio con un alto porcentaje de dispersión, como puede ser el tejido cerebral edematoso. Por tanto, esta complejidad óptica hace que los resultados de la oximetría cerebral en el tejido cerebral patológico sean menos precisos, restando utilidad en este tipo de pacientes.

La aplicación más evidente de la oximetría cerebral en este campo es la cirugía neurovascular donde los pacientes poseen un tejido cerebral no edematoso. Además en estos sujetos se generan cambios repentinos en el flujo sanguíneo cerebral que pueden conllevar isquemia cerebral, por lo que un diagnóstico precoz con la ayuda de la  $\text{SrcO}_2$  permite instaurar medidas de protección cerebral.

En este sentido en 1998 Ekelund *et al.*<sup>56</sup> elaboraron un estudio con el propósito de comparar la oximetría cerebral con el doppler transcraneal para el diagnóstico de vasoespasma tras la hemorragia

subaracnoidea. A pesar de que el doppler transcraneal llevaba desde inicios de los años 80 siendo empleado con este fin, poseía varias limitaciones como una baja sensibilidad para detectar vasoespasmo en la arteria cerebral anterior. Además presentaba dificultades para distinguir un vasoespasmo con una hiperemia cuando la velocidad de flujo arterial era muy elevada. Los resultados del trabajo mostraron concordancia entre ambos tipos de monitorización, sugiriendo los autores que tanto la oximetría cerebral como el doppler transcraneal podían utilizarse en conjunto en la práctica clínica.

Una década más tarde, se publicó otro trabajo<sup>57</sup> con los mismos fines que el estudio anterior, pero con un tamaño muestral superior de 88 pacientes. Tomando el doppler transcraneal como patrón de oro, apreciaron que la oximetría cerebral presentaba hasta un 30% de falsos positivos y un 30% de falsos negativos. Los autores concluyeron en desacuerdo con Ekelund *et al.*<sup>56</sup> que la oximetría cerebral no era una herramienta útil para el diagnóstico de vasoespasmo. Así mismo, sugirieron que sería necesaria otra investigación que evaluara los datos obtenidos con la  $\text{SrcO}_2$  y con técnicas de SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) con el fin de cuantificar de un modo objetivo el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con vasoespasmo tras una hemorragia subaracnoidea.

Por último cabe señalar el estudio publicado por Asgari *et al.*<sup>58</sup>, en el cuál evaluaron la capacidad de la oximetría cerebral en detectar el estado de hiperemia que se produce tras la resección de una malformación arteriovenosa en el córtex adyacente a dicha lesión. Monitorizaron los valores de la  $ScvO_2$  en 20 sujetos antes y después de la exéresis de la malformación arteriovenosa. Los resultados fueron estadísticamente significativos mostrando un incremento de la  $ScvO_2$  en 17 de los 20 pacientes tras la resección de la lesión. Concluyeron que la oximetría cerebral era capaz de detectar cambios hiperémicos tras la exéresis de una malformación arterial en el córtex cerebral adyacente.

Por tanto, la aplicación clínica de la oximetría cerebral en el campo de la neurocirugía es incierta<sup>59</sup>. Es justo en este tipo de cirugía donde dada la importancia de la neuromonitorización, se esperaba *a priori* que la oximetría cerebral jugara un papel importante. Sin embargo, hoy por hoy, podemos afirmar que no hay datos que justifiquen su empleo de manera rutinaria a excepción de la cirugía neurovascular donde podría tener su lugar.

#### **1.2.2.2 Saturación venosa del golfo de la yugular.**

Otro método de monitorizar la oxigenación cerebral es la  $SjO_2$ . La monitorización de sangre en la vena yugular interna para determinar la

oxigenación cerebral ha recobrado especial interés, ya que posee la gran ventaja de estimar de modo global el balance entre el aporte y la demanda de oxígeno del cerebro. Esto es debido a que la sangre que se encuentra en el golfo de la vena yugular proviene de ambos hemisferios, aproximadamente un 70% del ipsilateral y un 30% del contralateral<sup>60</sup>.

#### 1.2.2.2.1 Fundamentos básicos de la $SjO_2$ .

El principio básico de la medición de la  $SjO_2$  a través de un catéter de fibra óptica radica en que la oxihemoglobina absorbe la luz de forma diferente a la desoxihemoglobina<sup>61</sup>. El catéter incorpora dos fibras ópticas que emiten luz en dos o tres longitudes de onda dependiendo del sistema utilizado. La señal luminosa accede al torrente sanguíneo a través de la fibra óptica incidente, se refleja y retorna al monitor a través de la segunda fibra óptica del catéter. En el monitor, un detector fotoeléctrico cuantifica la cantidad de luz absorbida y determina el porcentaje de oxihemoglobina en relación con la hemoglobina total. Cuando el catéter sólo utiliza dos longitudes de onda el valor de la hemoglobina debe introducirse de forma manual. En cambio, en los catéteres con tres longitudes de onda este paso no es necesario, ya que el monitor es capaz de estimar la concentración de hemoglobina a partir de las diferentes absorciones de luz. Los nuevos catéteres diseñados de forma específica para la monitorización del bulbo de la vena yugular requieren menos calibraciones y son más fiables<sup>62</sup>.

El principio de Fick permite el cálculo del FSC dividiendo el  $CMRO_2$  entre la  $DAVO_2$  (Diferencia Arterio-Venosa de Oxígeno). En condiciones normales el flujo sanguíneo aumenta o disminuye en función de los requerimientos metabólicos tisulares, por lo que hay un acoplamiento entre el FSC y el  $CMRO_2$ , que hace que la  $DAVO_2$  permanezca constante. Sin embargo, cuando el cerebro sufre alteraciones patológicas, se puede objetivar un FSC disminuido, normal o elevado, independiente del  $CMRO_2$ . En estas condiciones, la relación entre  $CMRO_2$  y FSC puede variar y los valores de las  $DAVO_2$  constituyen una estimación indirecta del FSC. En base a lo explicado hasta el momento, nos podemos encontrar con tres situaciones diferentes:

- **Normoperfusión:** una  $DAVO_2$  normal, que sugiere un correcto acoplamiento entre FSC y  $CMRO_2$ .
  
- **Hiperemia:** existe una  $DAVO_2$  baja, indicando que el FSC es excesivo respecto a los requerimientos metabólicos cerebrales.
  
- **Hipoperfusión:** el paciente presenta una  $DAVO_2$  elevada. Es decir, existe una disminución del FSC ya que el cerebro compensa el descenso de flujo sanguíneo a través de una mayor extracción de oxígeno. También puede deberse a un incremento del consumo metabólico de oxígeno.

El cálculo de la  $DAVO_2$  requiere determinaciones de la concentración de hemoglobina, de la  $SaO_2$  y la  $PaO_2$ , de la  $SjO_2$  y la presión parcial venosa de oxígeno obtenida a través de una muestra del catéter yugular ( $PjO_2$ ). De esta manera se puede obtener la  $DAVO_2$  con la siguiente fórmula:

$$DAVO_2 = 1,34 \times Hb [(SaO_2 - SjO_2)/100] + (PaO_2 - PjO_2) \times 0,0031$$

En esta ecuación pueden diferenciarse dos componentes. El primero, que incluye la hemoglobina y las saturaciones de la oxihemoglobina arterial y yugular. El segundo en el que se contempla el valor del oxígeno disuelto, no asociado a la Hb, que contiene la sangre arterial y la sangre yugular. Sin embargo, a efectos prácticos se prescinde del segundo componente de la fórmula, ya que la aportación de oxígeno a nivel celular que procede del oxígeno plasmático no asociado a la Hb es muy reducida y se considera prácticamente despreciable.

En la siguiente tabla (Tabla 4) se expresan los valores aceptados como normales y como umbrales de isquemia e hiperemia para la  $DAVO_2$  y la  $SjO_2$ .

	DAVO <sub>2</sub>	SjO <sub>2</sub> (%)
Isquemia	>8 Vol %	<55
Normal	4 - 8 Vol %	55-75
Hiperemia	<4 Vol %	>75

**Tabla 4.** Valores aceptados como normales y como umbrales de isquemia e hiperemia para la DAVO<sub>2</sub> y la SjO<sub>2</sub>. Adaptado de Poca *et al.*<sup>61</sup>.

#### 1.2.2.2 Limitaciones de la SjO<sub>2</sub>.

Respecto a las limitaciones de estos parámetros como métodos de estimación del FSC deben mencionarse una serie de factores que pueden influir en su interpretación. En primer lugar, es conocido que en situación de alcalosis respiratoria la SjO<sub>2</sub> puede hallarse falsamente elevada, ya que la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la izquierda (efecto Bohr). En estas condiciones tanto la DAVO<sub>2</sub> como la SjO<sub>2</sub> podrían indicar un estado de hiperemia, cuando en realidad existe un compromiso en la liberación del oxígeno. Otra limitación importante es que el flujo sanguíneo de la fosa posterior contribuye de forma insignificante en la sangre venosa que drena a través del bulbo de la yugular. Por ello, en las mediciones de la extracción global de oxígeno no se recibe una información adecuada sobre el flujo sanguíneo del cerebelo ni del tronco del encéfalo.

Además en los pacientes con anemia aguda con una disminución de la hemoglobina, se aprecia un decremento del contenido arterial de oxígeno,



mientras que los valores de la  $DAVO_2$  pueden ser falsamente normales. Para evitar esta lectura errónea se debe cuantificar la  $SjO_2$ , una medición continua que se ha postulado incluso para detectar de manera rápida pérdidas sanguíneas en algunos pacientes. Por último debe tenerse en cuenta que un incremento en la  $SjO_2$  por encima del 75% puede reflejar un aumento en el FSC, pero también puede ser el resultado de una disminución no acoplada del  $CMRO_2$ . Por este motivo, el valor aislado de la  $SjO_2$  no permite diferenciar entre situaciones opuestas como son la hiperemia o el infarto tisular extenso, por lo que es posible que este tipo de neuromonitor deba complementarse con otros tipos de dispositivos de vigilancia del SNC.

### **1.2.2.3 Presión parcial de oxígeno cerebral.**

#### **1.2.2.3.1 Fundamentos básicos de la $PtiO_2$ .**

La medición directa de la oxigenación cerebral mediante la  $PtiO_2$  constituye hoy en día un método de monitorización en el traumatismo craneoencefálico en las Unidades de Neurocríticos<sup>63</sup>. La cuantificación de la  $PtiO_2$  en el cerebro se realiza a partir de la introducción en el parénquima encefálico de un catéter de pequeño calibre y sensible al oxígeno. A pesar de que en el tejido metabólicamente activo existen gradientes en la concentración de oxígeno entre los compartimentos vascular, extra e intracelular, se asume que los sensores de  $PtiO_2$  proporcionan valores promedio de las concentraciones de oxígeno de todos estos

compartimentos, y que su lectura final corresponde a la presión parcial de oxígeno al final del circuito capilar. Cuando se obtienen valores bajos de la  $P_{tiO_2}$  indica que existe una hipoxia tisular y pueden ayudarnos a individualizar las maniobras terapéuticas y a valorar su efectividad. Debemos recordar que la disponibilidad real de oxígeno en un tejido, además de depender de la  $PaO_2$ , depende del contenido de hemoglobina, de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, del número de capilares funcionantes, de la capacidad de difusión del oxígeno a través de las membranas celulares y de las características del espacio extracelular.

El rango de referencia para la  $P_{tiO_2}$  en el cerebro no está todavía del todo establecido. En general, se considera que los valores normales de la  $P_{tiO_2}$  se sitúan entre los 15 y 30 mmHg, por lo que el límite inferior del rango de normalidad es de 15 mmHg. Por tanto cuando un paciente muestre valores inferiores indicarán una hipoxia tisular cerebral.

En cuanto a la situación óptima del sensor de la  $P_{tiO_2}$ , existe controversia sobre si se debe colocar en el hemisferio sano o en el área de penumbra. Al tratarse de una medida puramente local, hay que pensar en qué punto éste puede ofrecer la información más útil para el manejo del enfermo. Algunos autores consideran que la implantación del sensor en el hemisferio sano proporciona una información que puede extrapolarse al resto del parénquima no lesionado. Para ellos, el objetivo básico sería proteger a este tejido sano de la aparición de lesiones secundarias. Sin embargo, otros autores opinan que ya existen otros sistemas de medición

globales que ofrecen esta información y apoyan el hecho de que la información más sensible va a proceder de las áreas de penumbra, considerando como tales el tejido que circunda a las lesiones focales<sup>64</sup>.

#### 1.2.2.3.2 Limitaciones de la PtiO<sub>2</sub>.

Las principales limitaciones de esta monitorización son las complicaciones derivadas de su colocación debido a su invasividad y los frecuentes problemas de malfuncionamiento. Entre las potenciales complicaciones asociadas a este sistema de monitorización se encuentran las infecciones, la ruptura del catéter, la trombosis y la hemorragia cerebral<sup>65</sup>. Los problemas de malfuncionamiento de los sensores están claramente relacionados con las manipulaciones del paciente y los traslados a otras áreas hospitalarias.

### 1.2.3 Monitorización de la profundidad anestésica.

#### 1.2.3.1 Recomendaciones sobre el uso de monitorización de la profundidad anestésica.

La profundidad anestésica depende del balance entre dos factores, la dosis administrada de un anestésico general y el estímulo quirúrgico al que se le somete a un paciente. La dosis óptima es aquella que permite un estado de inconsciencia pero sin comprometer los órganos vitales. El anesthesiólogo emplea la dosis apropiada de hipnótico para evitar el despertar intraoperatorio, sujeto de múltiples investigaciones en los últimos años. Aunque ser no amenace la vida del paciente, puede suponer consecuencias psicológicas devastadoras. La incidencia es difícil de precisar pero en dos recientes estudios, en España y China, sitúa en un 1% y un 0,4% respectivamente <sup>66</sup>. Las estrategias de prevención deben ser multifactoriales y fueron expuestas en las guías de prevención de despertar intraoperatorio publicadas en el 2006 por la *American Society of Anesthesiologists (ASA)*<sup>67</sup>. Estas medidas comienzan por identificar los factores de riesgo, que se exponen a continuación:

- Episodio anterior de despertar intraoperatorio.
- Tratamiento crónico del dolor con opioides.
- Pacientes ASA IV-V.

- Intervenciones quirúrgicas: cirugía cardíaca, cesárea, procedimientos de emergencia.
- Plan anestésico: uso de óxido nitroso con opioides, empleo excesivo de bloqueantes neuromusculares.

Dentro del quirófano, las medidas de prevención son efectuar de manera sistemática un chequeo de los aparatos de anestesia y otros equipos para garantizar la entrega de la dosis apropiada del anestésico. Así mismo dentro de estas medidas se encuentra el verificar el correcto funcionamiento de la vía intravenosa, bombas de infusión y conexiones. Además en casos seleccionados, la ASA recomienda el uso profiláctico de benzodiazepinas.

Las guías abogan por un empleo rutinario de parámetros indirectos de la profundidad anestésica como la presión arterial, la frecuencia cardiaca (FC), el electrocardiograma, el analizador de la mezcla de gases y la capnografía.

En relación a la monitorización de la función cerebral, donde se incluye el BIS<sup>®</sup> (Aspect Medical Systems, Newton, Massachusetts, USA), la ASA no recomienda su uso rutinario. El anestesiólogo debe individualizar su empleo. Esto se debe al escaso número de estudios que han demostrado hasta el momento, que el BIS<sup>®</sup> disminuya la incidencia de despertar intraoperatorio<sup>68</sup>. Hoy en día, existen otros seis aparatos que monitorizan la función cerebral, pero el BIS<sup>®</sup> es el que más peso tiene en la literatura por

ser el más empleado. Además desde su introducción en 1996, ha ido aumentando su popularidad, y su uso cada vez es más frecuente en el área quirúrgica.

### **1.2.3.2 Índice biespectral.**

#### **1.2.3.2.1 Fundamentos del índice biespectral.**

El EEG es el registro de la actividad eléctrica de las neuronas piramidales del córtex. Esta actividad atraviesa los tejidos hasta la piel y es recogida por los electrodos. Tras un proceso de filtrado para eliminar los artefactos y de amplificación, la señal se representa de forma gráfica en forma de ondas. Las ondas del registro se caracterizan por su frecuencia (número de ondas por segundo), por su amplitud (altura de la onda medida en microvoltios [ $\mu\text{V}$ ]) y por su fase (decalaje de inicio de cada tren de ondas respecto al punto de ángulo cero). De forma tradicional, las ondas se clasifican atendiendo a su frecuencia:

- Ondas  $\beta$  (beta): 13 - 45 Hz: ondas de pequeño voltaje que aparecen en el paciente despierto, con los ojos abiertos.
- Ondas  $\alpha$  (alfa): 8 - 13 Hz: se observan en pacientes despiertos con los ojos cerrados.
- Ondas  $\theta$  (theta): 4 - 7 Hz: se presentan con el paciente somnoliento o sedado.

- Ondas  $\delta$  (delta): 0,5 - 4 Hz: sueño profundo (fisiológico o inducido por fármacos).

En la clasificación anterior apreciamos que desde el punto de vista electroencefalográfico, cuando el paciente está despierto predominan ondas rápidas, de alta frecuencia, y de pequeño voltaje (ondas  $\alpha$  y  $\beta$ ). El paso a un estado de hipnosis profunda va transformando el EEG en ondas cada vez más lentas y de mayor amplitud (ondas  $\theta$  y  $\delta$ ).

Otro patrón típico relacionado con la hipnosis y la profundidad anestésica son los complejos “salvasupresión” o “ráfaga-supresión” (*burst-suppression*). Aparecen por disminución del metabolismo cerebral, por ejemplo secundario a isquemia o a concentraciones altas de anestésicos. Se muestran como ráfagas de ondas de gran amplitud, seguidas de periodos de silencio eléctrico. Si profundizamos aún más la anestesia, podremos encontrarnos un registro isoelectrico (EEG plano), que coincide con el que aparece con la hipotermia profunda o la muerte cerebral.

El valor del EEG “bruto” en la monitorización de la profundidad anestésica se ve afectado por la gran complejidad del registro, cuyo análisis precisería mucho tiempo y un entrenamiento especializado. Para que los datos electroencefalográficos puedan ser utilizados como herramientas en quirófano es preciso filtrarlos, computarizarlos y simplificarlos, de forma que se traduzcan en un valor digital o en una escala fácil de interpretar. Para alcanzar este objetivo, es necesario analizar matemáticamente las ondas del

EEG, utilizando complicados algoritmos. Todo esto se consigue gracias a que el monitor del BIS<sup>®</sup> (Figura 6), utiliza una escala numérica que va desde el 0 (EEG isoelectrico) hasta el 100 (paciente despierto).



**Figura 6.** Monitor de BIS Vista<sup>®</sup> (Aspect Medical Systems, Massachusetts, USA), donde se muestra el valor numérico en la parte superior izquierda.

Los valores entre 40 y 60 indican un grado adecuado de hipnosis (Figura 7).



Valores BIS <sup>®</sup>	Grado de hipnosis
100	Despierto
80-100	Responde a la voz normal
60-80	Responde al hablar en voz alta o ante un movimiento. Sedación moderada.
40-60	Baja probabilidad de recuerdo explícito. Falta de respuesta a los estímulos verbales. Sedación profunda.
0-20	<i>Burst Suppression</i>
0	EEG plano

---

**Figura 7.** Escala del índice de BIS<sup>®</sup>.

### 1.2.3.2.2 Limitaciones del índice biespectral.

Todas las condiciones que afectan el EEG en el ser humano, pueden mostrar alteración en el registro del BIS<sup>®</sup>. Las posibles interpretaciones erróneas de este monitor se resumen a continuación<sup>69</sup>.

➤ **Cambios paradójicos con los anestésicos:**

- Óxido nitroso: el primer caso conocido de cambios paradójicos en el BIS<sup>®</sup> fue en 1998<sup>70</sup>, en el que se objetivó un descenso en los valores del BIS<sup>®</sup> tras la interrupción de la administración de óxido nitroso. Esto es debido al incremento de las ondas  $\theta$  y  $\delta$ .

- Ketamina: este anestésico sigue un patrón electroencefalográfico diferente al resto de los anestésicos, presentando un aumento paradójico en los valores del BIS<sup>®</sup>, debido a un incremento de las ondas  $\beta$ .
  - Halotano: este agente inhalatorio, sobrevalora los valores del BIS<sup>®</sup> obtenidos durante una anestesia general, en comparación con el sevoflurano.
- **Bloqueantes neuromusculares:** la administración tanto de los despolarizantes como de los no despolarizantes, pueden dar lugar a un valor menor obtenido con el BIS<sup>®</sup> que si el paciente no estuviera bajo los efectos de dichos fármacos. Esto es debido a que la frecuencia que crea el electromiograma se solapa con las ondas  $\beta$ , propias del paciente despierto o bajo los efectos de una anestesia superficial.
- **Interferencias con aparatos:** algunos equipos, empleados de manera rutinaria en los quirófanos, como las mantas de aire convectivo, marcapasos epicárdicos colocados durante la cirugía cardiaca o campos electromagnéticos, pueden dar lugar a valores falsamente positivos.
- **Condiciones fisiopatológicas diferentes:** la hipoglucemia puede producir una subestimación de los valores del BIS<sup>®</sup> en un paciente, por incremento de las ondas  $\theta$  y  $\delta$  en el registro

electroencefalográfico. Así mismo, el shock hipovolémico grave, la parada cardiorrespiratoria o un evento isquémico cerebral pueden disminuirlo por decremento en la perfusión cerebral.

### **1.3 Farmacología del propofol y sevoflurano.**

En el mundo de la Anestesiología y de forma específica en la neuroanestesia, existe un especial interés en conocer el modo en que actúan los fármacos anestésicos sobre la fisiología cerebral. Incluso las pequeñas variaciones que puedan ocasionar los fármacos que administramos sobre el FSC y la PIC, poseen una importante relevancia. Este interés responde a dos cuestiones. En primer lugar, el suministro de los sustratos energéticos depende del FSC y en el contexto de una isquemia, alteraciones modestas del FSC pueden influir de forma sustancial sobre la viabilidad neuronal. En segundo lugar, en neuroanestesia y neurocríticos es primordial el conocimiento del control y manipulación sobre el FSC, ya que los cambios en el FSC están íntimamente ligados a alteraciones en la presión intracraneal<sup>3</sup>.

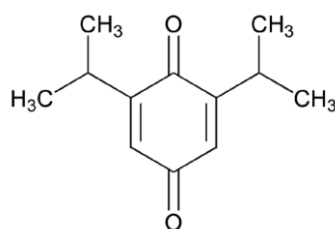
En los siguientes apartados, estudiaremos los principios básicos farmacocinéticos y farmacodinámicos del propofol y el sevoflurano, centrandó nuestra atención en sus efectos sobre el SNC.

### 1.3.1 Propofol.

#### 1.3.1.1 Características farmacocinéticas del propofol.

El propofol (2,6 - diisopropilfenol) está constituido por un anillo fenólico con dos grupos isopropilo fijos (Figura 8). La alteración de la longitud de la cadena lateral de este alquilfenol influye sobre las características de la potencia, la inducción y la recuperación. Es insoluble en agua ya que se presenta como una emulsión lipídica que contiene aceite de soja, fosfátido de huevo purificado, glicerol, hidróxido de sodio y agua<sup>71</sup>. La solución es estable a temperatura ambiente, aunque se debe evitar su manipulación ya que el solvente graso favorece su contaminación.

Posee una alta afinidad por las proteínas (97%). Si bien su mecanismo de acción no es del todo conocido, parece que potencia la inhibición sináptica mediada por el GABA (ácido gamma amino butírico), al igual que otros anestésicos generales. Se ha descrito además un efecto inespecífico sobre los canales de sodio, sin conocer el papel exacto que juega en su mecanismo de acción.



**Figura 8.** Estructura química del propofol.

Dentro de sus características farmacocinéticas, debemos señalar que el propofol se encuentra únicamente disponible para su administración endovenosa. Presenta un inicio de acción rápido debido a su alta liposolubilidad. Se comporta según un modelo tricompartmental con un aclaramiento rápido. Tiene una distribución rápida ( $t_{1/2\alpha}$  entre 2 y 4 minutos) aunque el proceso inverso es bastante lento. El volumen de distribución es de 3 - 4 litros  $\text{kg}^{-1}$ , lo que supone un 60 - 80% del gasto cardiaco. Su aclaramiento depende tanto del metabolismo como de la distribución. El metabolismo del propofol se realiza mediante glucuronidación hepática vía citocromo p450. Por otro lado, la eliminación del propofol en el modo tricompartmental es bifásica. La primera fase es rápida con una vida media ( $t_{1/2\beta}$ ) de 30 - 60 minutos, mientras que la segunda es más lenta con una vida media de 180 - 300 minutos. Aunque los metabolitos del propofol se excretan sobre todo por la orina, la insuficiencia renal crónica no afecta la depuración del fármaco<sup>72</sup>.

### 1.3.1.2 Características farmacodinámicas del propofol.

➤ **Efectos cardiovasculares del propofol.**

Tras la administración de propofol a dosis de inducción se genera un descenso tanto de la presión arterial sistólica como diastólica. Así mismo se observa una disminución del gasto cardiaco acompañado de un descenso de las resistencias vasculares sistémicas, con mínimos cambios en la FC. Estos cambios son proporcionales a la concentración plasmática alcanzada, incrementándose más en los ancianos. Los pacientes con disfunción ventricular pueden sufrir una reducción notable en el gasto cardiaco, debido a decrementos en la presión de llenado y contractilidad. Aunque el flujo sanguíneo miocárdico y el consumo de oxígeno disminuyen de manera similar, la producción de lactato en el seno coronario aumenta en algunos pacientes. Por tanto, en pacientes con inestabilidad hemodinámica se puede apreciar una alteración en el balance entre aporte y demanda de oxígeno coronario.

Es frecuente la aparición de bradicardia en cirugías en las que el estímulo vagal es significativo o cuando se asocia a otros fármacos vagotónicos como la succinilcolina o los opioides. El riesgo de bradicardia es mayor que con otros anestésicos.

➤ **Efectos del propofol sobre el aparato respiratorio.**

El propofol es capaz de producir apnea, sobre todo dependiendo de si se administra junto con opioides, de la rapidez de administración y de la dosis utilizada. Además se produce una reducción de la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono y una depresión en la respuesta ventilatoria a la hipoxia. Por otro lado, el propofol ocasiona broncodilatación en pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo.

➤ **Efectos del propofol sobre el sistema nervioso central.**

- El patrón general del efecto de los anestésicos endovenosos sobre el SNC es de acoplamiento entre el FSC, volumen sanguíneo cerebral y  $CMRO_2$ . El efecto del propofol sobre el FSC y el  $CMRO_2$  es bastante parecido al de los barbitúricos. Desde hace muchos años se conoce que el propofol disminuye el FSC. Kaisti *et al.*<sup>73</sup> publicaron un estudio en el que midieron el FSC tras la administración de propofol en sujetos sanos mediante un PET ( $H_2O$  marcada con  $O^{15}$ ). El descenso observado fue alrededor del 60 - 70% respecto al basal y concordó con otros estudios realizados hasta la fecha.



- En cuanto a la disminución del  $CMRO_2$ , ocurre de manera paralela al decremento del FSC, siendo este acoplamiento característico del propofol. En el estudio citado<sup>73</sup> con anterioridad se pudo objetivar este acoplamiento, observándose al igual que con el FSC, un descenso del 50 - 68% de  $CMRO_2$  respecto al estado basal.
- Por otro lado, otra característica del propofol es la capacidad de provocar una disminución del volumen sanguíneo cerebral, y por consiguiente de la PIC. Esto hace que el propofol sea un fármaco apropiado para pacientes con hipertensión endocraneal. Además facilita el acceso quirúrgico en aquellas cirugías con abordaje dificultoso y signos de hipertensión endocraneal.
- Comparado con los agentes inhalatorios (a excepción del sevoflurano), el propofol preserva la autorregulación tanto a dosis bajas como altas. Cabe destacar, que a dosis muy altas podría no preservar dicha autorregulación, siendo un tema controvertido en la actualidad. A fecha de hoy, se precisa un mayor número de estudios que corroboren esta hipótesis<sup>74</sup>.
- Se han descrito casos de convulsiones y distonías tras la administración de propofol. Esto es debido a movimientos excitatorios a nivel subcortical, ya que el propofol no se ha

relacionado con actividad epiléptica cortical. En contrapartida, algunos autores defienden su poder anticonvulsivo gracias a su efecto potenciador en la neurotransmisión mediada por la molécula GABA. En un estudio se publicó que en 20 pacientes epilépticos sometidos a una resección del lóbulo temporal no se encontraron diferencias entre el tiopental y el propofol en la actividad epileptiforme en el electrocorticograma<sup>75</sup>. Esto sugiere que el propofol no presenta un mayor efecto proconvulsionante que el tiopental. A pesar de estos datos contradictorios, en líneas generales en la literatura se considera que el propofol es un fármaco con características anticonvulsionantes.

- Una propiedad adicional del propofol es su efecto neuroprotector. La neuroprotección de casi todos los agentes anestésicos ha sido objeto de estudio con animales, empleando diferentes modelos de daño neuronal en distintas especies<sup>76</sup>. El resultado es que la mayoría de ellos, muestran características neuroprotectoras, sin estar necesariamente correlacionadas con su potencia anestésica. En concreto el efecto neuroprotector del propofol es debido a la activación de los receptores GABA. Además el propofol inhibe la activación del factor de transcripción NK-κB durante el proceso de isquemia-reperusión cerebral en ratas, lo que ha sugerido que pudiera contribuir a su efecto neuroprotector<sup>77</sup>.

- En relación al efecto del propofol sobre la monitorización electrofisiológica que se emplea en el transcurso de algunas intervenciones quirúrgicas para detectar o prevenir un daño neuronal, podemos afirmar que actúa sobre los potenciales evocados somatosensitivos y auditivos aumentando su latencia y disminuyendo la amplitud. No obstante, cabe señalar que el artefacto que produce es menor con el propofol que con otros agentes anestésicos. De esta manera en los procedimientos que requieran este tipo de neuromonitorización es de manera indudable el fármaco de elección.

➤ **Otros efectos clínicos del propofol.**

- Inhibe la producción de cortisol, bloqueando el paso de colesterol a pregnenolona, sin que disminuya la respuesta adrenocortical a la ACTH.
- Disminuye de forma considerable la presión intraocular basal en la cirugía oftalmológica siendo el fármaco de elección en muchos procedimientos oculares.
- Posee un efecto antiemético. La incidencia de náuseas o vómitos es muy baja (1%) siendo infinitamente menor que cuando se emplean agentes inhalatorios<sup>78,79</sup>.

- Puede utilizarse a diferencia de los anestésicos inhalatorios en pacientes con riesgo de hipertermia maligna. Además es un fármaco seguro en la porfiria.

➤ **Efectos secundarios del propofol.**

Como ya mencionamos, a nivel cardiovascular, el propofol puede producir hipotensión y bradicardia, por lo que en principio estaría contraindicado en pacientes con inestabilidad hemodinámica. Los factores que exacerban la hipotensión tras su administración incluyen dosis elevadas, inyección rápida y edad avanzada.

Puede provocar la aparición de cefalea (2%), inquietud (1%) y alucinaciones o sueños fantásticos. El dolor a la inyección se produce en un 30 - 40% de los casos al administrarlo en las venas del dorso de la mano, aunque se reduce en un 10% cuando se añade lidocaína y al 6 - 8% cuando utilizamos las venas del antebrazo. La inyección intra-arterial accidental se acompaña de dolor muy intenso pero sin secuelas posteriores. De forma excepcional se ha descrito el síndrome de las venas blancas, que consiste en que el paciente presenta blancas las venas en las que se administra el fármaco durante el tiempo de perfusión, desapareciendo posteriormente.

Dado que la formulación del propofol carece de conservantes, antes de administrarse debe emplearse una técnica estéril en la

preparación y manejo. La administración debe completarse dentro de un plazo de 6 horas después de abrir el vial.

La aparición de laringoespasma o eritema se produce en alrededor de un 10% de los pacientes. El propofol es considerado un liberador débil de histamina comparado con el etomidato o los barbitúricos. La incidencia de alergia al propofol es muy baja (1 caso de 60.000), siendo el hipnótico con menor número de casos reportados en la literatura<sup>80</sup>. Sin embargo, se han descrito posibles reacciones alérgicas cruzadas con la soja, polen de abedul o cacahuete. Éstas deben tenerse en cuenta, ya que la prevalencia de alergia a estas sustancias está en aumento. El antecedente de alergia al huevo no siempre es una contraindicación al uso del propofol, ya que la mayor parte de las alergias al huevo, implican una reacción a la clara (albúmina del huevo), mientras que la lecitina se extrae de la yema del mismo.

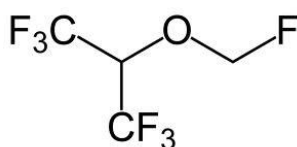
Cabe mencionar debido a su mortalidad, el síndrome post-infusión del propofol<sup>81</sup>. Se ha definido como la aparición de bradicardia que progresa hacia la asistolia, resistente al tratamiento médico, en relación con la administración de propofol. La bradicardia se combina con hipertrigliceridemia, hepatomegalia, acidosis metabólica, rabdomiolisis o mioglobinuria, conduciendo a un fallo multiorgánico. En el registro electrocardiográfico destaca la aparición de un bloqueo de rama derecha asociado a una elevación del ST en

las derivaciones precordiales V1 y V2, similar a lo que ocurre en el Síndrome de Brugada. Los factores de riesgo identificados son la presencia de infección respiratoria, el traumatismo craneoencefálico y dosis mayores a  $5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  durante más de 48 horas. No obstante, cada día es más evidente que existe un componente de susceptibilidad hereditaria, debido a una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos a nivel mitocondrial. Aunque la administración breve en cuanto al tiempo, bien en anestesia o en sedación en cuidados críticos es considerada segura, existen varios casos descritos de síndromes de infusión de propofol en adultos y en niños durante infusiones relativamente cortas<sup>82,83</sup>. En la mayoría de estos casos, se objetiva un incremento precoz del lactato con un rango temporal de 2 - 5 horas tras el inicio de la perfusión del mismo. Por último en relación al síndrome post-infusión del propofol debemos recalcar su elevada mortalidad, sobre todo en niños donde el pronóstico es infausto.

### 1.3.2 Sevoflurano.

#### 1.3.2.1 Características farmacocinéticas del sevoflurano.

La estructura química del sevoflurano es el 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter (Figura 9). Como el resto de los anestésicos inhalatorios, el sevoflurano actúa en múltiples lugares de la membrana e incluso en el citosol celular. A nivel de la membrana, aparte de un efecto sobre los lípidos y las proteínas, se han descrito efectos sobre los receptores GABA, canales de sodio, receptores nicotínicos y canales de calcio<sup>71</sup>.



**Figura 9.** Estructura química del sevoflurano.

El sevoflurano es un líquido volátil, incoloro, y con un olor agradable. La característica farmacocinética más importante del sevoflurano es su bajo coeficiente de solubilidad en sangre (coeficiente sangre/gas 0,60), que permite obtener una rápida inducción y recuperación de la anestesia. Al mismo tiempo, esta baja solubilidad en sangre facilita un control más preciso del plano de la profundidad anestésica en el paciente.

Su eliminación principal es por vía pulmonar y en un 2 - 3% a través del riñón en forma de metabolitos. Esta rápida eliminación pulmonar contribuye a que se metabolice en menos de un 5% por vía hepática (citocromo P450), siendo los productos metabólicos más importantes el ión flúor y el hexafluoro-isopropanolol.

### **1.3.2.2 Características farmacodinámicas del sevoflurano.**

#### **➤ Efectos cardiovasculares del sevoflurano.**

El sevoflurano, al igual que el resto de los anestésicos inhalatorios, disminuye la contractilidad miocárdica por alteración de la dinámica del calcio en la célula cardiaca, cambiando la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles. Además es capaz de provocar un enlentecimiento dosis dependiente de la relajación isovolumétrica.

Debido a su escasa capacidad venodilatadora, no induce cambios sobre el retorno venoso. Sin embargo, ocasiona una disminución de las resistencias vasculares periféricas por ser vasodilatador arterial. Tiene escaso efecto sobre las resistencias vasculares pulmonares. No obstante puede provocar inhibición del reflejo de la vasoconstricción hipóxica pero dosis dependiente. En estudios experimentales con animales, se ha podido objetivar que cuando se administra sevoflurano a 1 CAM (Concentración Alveolar



Mínima), la respuesta al reflejo de la vasoconstricción hipóxica pulmonar se reduce en un 25%<sup>84,85</sup>.

En relación a su efecto sobre la frecuencia cardiaca, salvo el halotano, el resto de los anestésicos inhalatorios ocasionan un aumento. El sevoflurano produce este efecto a CAM elevadas, no empleadas habitualmente en la práctica clínica.

Las acciones sobre la contractilidad, precarga, frecuencia cardiaca y resistencias sistémicas influyen sobre el gasto cardiaco. En general todos los anestésicos inhalatorios lo disminuyen en forma dosis dependiente aunque tal vez el sevoflurano sea el que menor disminución cause<sup>55</sup>. En relación a la presión arterial, el sevoflurano también provoca una disminución de sus valores debido a su efecto sobre el gasto cardiaco y las resistencias vasculares sistémicas.

En los últimos años, se han publicado varios artículos en relación a la protección de los agentes volátiles sobre el daño miocárdico isquémico. Están involucrados mediadores como los canales de potasio ATP dependiente en las membranas mitocondriales, aumento del calcio intracelular y del óxido nítrico. Por otra parte también juega un papel importante en esta protección, la capacidad de los anestésicos volátiles en reducir la adhesión plaquetaria y leucocitaria sobre el endotelio vascular tras sufrir una isquemia<sup>86</sup>.

Esta característica de los anestésicos inhalatorios se ha visto reflejada en la práctica clínica. En cirugía de revascularización coronaria parece que existe un beneficio con el empleo de anestésicos volátiles. Un metanálisis<sup>87</sup> publicado en el 2007 objetivó que el sevoflurano y el desflurano reducían la mortalidad postoperatoria en cirugía cardíaca y la incidencia de infarto agudo de miocardio. Así mismo, se apreció una disminución en el tiempo de ventilación mecánica y en la estancia hospitalaria.

En cirugía no cardíaca no hay evidencia de superioridad de ningún agente anestésico. Sin embargo las guías publicadas por la *American College of Cardiology* sobre valoración cardiovascular en cirugía no cardíaca en el 2007<sup>88</sup> aconsejan el uso de anestésicos volátiles. No obstante a diferencia de éstas, las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>89</sup> no se decantan por ningún tipo de anestésico, afirmando que se permite emplear indistintamente propofol o agentes inhalatorios en pacientes con alto riesgo cardíaco.

➤ **Efectos del sevoflurano sobre el aparato respiratorio.**

El sevoflurano ocasiona una depresión respiratoria dosis dependiente en relación a una afectación del centro de la ventilación y a una disminución de la función de la musculatura intercostal y diafragmática. El sevoflurano incrementa la frecuencia respiratoria de

manera dosis dependiente. Por el contrario, el volumen corriente disminuye de manera paralela y en mayor proporción que el aumento de la frecuencia respiratoria, por lo que el volumen minuto disminuye y se eleva la PaCO<sub>2</sub>. La respiración por tanto, se vuelve rápida, regular y superficial.

El sevoflurano también genera un decremento de la pendiente de la curva de la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono. Es decir reduce la sensibilidad a la estimulación hipercápnic. Estos efectos son patentes incluso a muy bajas concentraciones, en relación a una depresión del núcleo solitario. Además el sevoflurano también disminuye la respuesta ventilatoria a la hipoxemia.

Por otra parte cabe destacar la acción broncodilatadora del sevoflurano. Dicho efecto es llevado a cabo gracias a la relajación directa de la musculatura lisa bronquial y a la inhibición de los reflejos neurales mediados por el vago. Así mismo el sevoflurano no ocasiona irritación de la vía aérea superior, por lo que permite realizar una inducción inhalatoria bien tolerada. Es considerado como el fármaco ideal para producir una inducción anestésica inhalatoria en adultos de un modo práctico y rápido<sup>90</sup> debido a su bajo coeficiente de partición sangre/gas.

La inducción inhalatoria es una técnica alternativa en pacientes con rechazo a la punción endovenosa. Otra indicación es el manejo

del paciente con vía aérea difícil debido a que cumple tres premisas como son la seguridad, la baja irritabilidad de la vía aérea y su rápida reversibilidad. De hecho, algunos autores han descrito de forma reciente la administración de sevoflurano en la intubación con fibrobroncoscopio, obteniendo tasas elevadas de éxito en comparación con otros agentes<sup>91</sup>.

Las tres técnicas de inducción con sevoflurano que se utilizan con más frecuencia son las siguientes:

- **Inducción inhalatoria a volumen corriente:** este método consiste en hacer respirar por la mascarilla facial a volumen corriente, sin precisar la colaboración del paciente. Se puede efectuar con una misma concentración de anestésico inhalatorio desde el principio o con incrementos progresivos hasta que se produzca una pérdida de conciencia.
- **Inducción inhalatoria a tres capacidades vitales:** el paciente debe realizar varias maniobras a capacidad vital seguidas, aunque habitualmente con tres es suficiente. Es importante la colaboración del paciente pero no precisa un entrenamiento previo.
- **Inducción inhalatoria a capacidad vital única forzada (*Single Breath*):** requiere que el paciente efectúe una

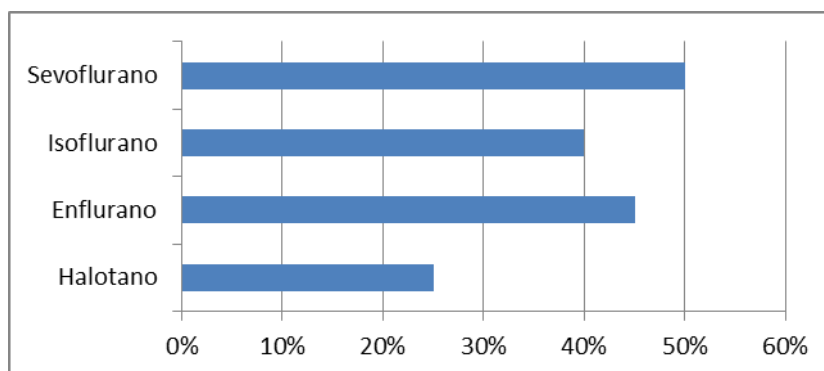
espiración máxima hasta el volumen residual, tras la cual se aplica la mascarilla facial conectada al circuito respiratorio cebado con anestésico. Después se solicita al paciente que inspire hasta su capacidad vital máxima manteniendo el gas inhalado el máximo tiempo posible. Si es necesario se repite la maniobra hasta la pérdida de conciencia. Esta técnica requiere la máxima colaboración por parte del paciente. Presenta la gran ventaja que disminuye el tiempo de inducción y reduce los movimientos de excitación.

En la mayoría de los estudios que se comparan las tres técnicas de inducción inhalatoria, la técnica más eficaz y rápida es la de la capacidad vital única. Por otra parte, la técnica a volumen corriente con incrementos progresivos es la que presenta más complicaciones.

➤ **Efectos del sevoflurano sobre el sistema nervioso central.**

A diferencia del propofol, los efectos del sevoflurano sobre la fisiología cerebral, siempre han sido más controvertidos. El sevoflurano poco a poco ha conseguido pasar de ser un fármaco poco atractivo en pacientes con patología cerebral, a ser la primera opción según algunos expertos en la materia. A continuación, se detallan los efectos más relevantes del sevoflurano sobre el sistema nervioso central.

- El sevoflurano, al igual que el resto de los agentes hipnóticos, produce un decremento del  $CMRO_2$  (Figura 10). En este sentido, la última referencia en la bibliografía al respecto, es un artículo publicado en 2010<sup>92</sup>. Se estudiaron ocho pacientes sanos, empleando la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa para la medición del  $CMRO_2$ . Tras la administración de sevoflurano a una concentración de 1 CAM, el  $CMRO_2$  disminuyó un 56% sobre todo en el área del tálamo, del giro lingual y del lóbulo occipital.



**Figura 10.** Disminución en porcentaje del consumo cerebral de oxígeno de los diferentes anestésicos halogenados a 1 CAM. Fuente: Farmacología en Anestesiología<sup>71</sup>.

- Otro aspecto importante del sevoflurano es la capacidad de preservar un acoplamiento entre el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo (a concentraciones inferiores a 1 CAM). Es decir, el sevoflurano conserva la autorregulación, al menos a las dosis habitualmente empleadas<sup>74</sup>. *A priori* esto llevaría a una disminución global del FSC. Sin embargo, no debemos olvidar que todos los agentes anestésicos

inhalatorios poseen un efecto de relajación sobre la fibras musculares lisas de la pared de las arterias cerebrales, condicionando una vasodilatación. Por tanto, el resultado final del sevoflurano sobre el FSC depende de un equilibrio entre la vasodilatación directa y el efecto indirecto de la reducción del metabolismo cerebral. Esto depende de las dosis de sevoflurano que utilicemos, ya que el efecto vasodilatador del sevoflurano es dosis dependiente<sup>93</sup>. En los casos en los que empleemos sevoflurano a concentraciones no superiores a 1 CAM, se producirá en conjunto una disminución del FSC pero no tan marcada como con el propofol<sup>94</sup>. El modo en que afecta el sevoflurano sobre el FSC y el metabolismo se ha podido estudiar gracias a la técnica de la tomografía por emisión de positrones. En el estudio ya mencionado de Kaisti *et al.*<sup>73</sup> se evaluaron los efectos del sevoflurano y propofol sobre el cerebro, objetivándose que el sevoflurano reducía el consumo metabólico tanto como el propofol. Así mismo ocasionaba un decremento del FSC, pero en menor medida que el propofol.

- En relación a la presión intracraneal, todos los anestésicos inhalatorios producen una elevación de la misma (Tabla 5), debido al aumento del volumen sanguíneo cerebral por su efecto vasoactivo. No obstante, como ya se explicó, el sevoflurano presenta esta propiedad de una manera dosis dependiente. Por esto, el aumento de la presión intracraneal es inferior al obtenido con otros anestésicos

inhalatorios y pudiera ser mínimo cuando se emplean concentraciones de sevoflurano inferiores a 1 CAM.

	FSC	CMRO <sub>2</sub>	PIC
Isoflurano	↑=	↓↓	=↑
Sevoflurano	↓=	↓↓	=↑
Desflurano	↓↑	↓↓	↑=
Xenon	↓↑	↓	↑=

**Tabla 5.** Resumen de los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre el FSC, CMRO<sub>2</sub> y PIC. ↑Aumento, ↓Disminución, =Sin cambios. Adaptado de Cottrell and Young's<sup>2</sup>.

- La reactividad cerebrovascular al dióxido de carbono en pacientes bajo una anestesia general con sevoflurano está conservada incluso en pacientes con tumores intracraneales. Un equipo de investigadores<sup>95</sup> llevaron a cabo un estudio en el que incluyeron pacientes que iban a ser intervenidos de exéresis de tumores cerebrales supratentoriales. Los randomizaron en tres grupos: propofol, sevoflurano e isoflurano. La reactividad al dióxido de carbono se evaluó tras diez minutos de hiperventilación por las modificaciones de la DAVO<sub>2</sub>, siendo más elevada con ambos anestésicos inhalatorios que con el propofol. Esto significa que en caso de hiperventilación, el decremento del FSC es más evidente con el sevoflurano o isoflurano que con el propofol, mientras que en el



caso de hipercapnia ambos agentes inhalatorios aumentan el FSC de manera más pronunciada que el propofol.

- Respecto al efecto del sevoflurano sobre el EEG, podemos decir que al igual que ocurre con otros hipnóticos, a medida que aumentamos su concentración, genera enlentecimiento del patrón electroencefalográfico y con posterioridad supresión de la actividad electroencefalográfica cerebral<sup>94</sup>. Sin embargo, se ha apreciado que este fármaco puede causar patrones epileptiformes en el EEG. Estos hallazgos se observan sobre todo en pacientes con susceptibilidad, como por ejemplo niños con medicación anticonvulsiva y antecedentes de convulsiones febriles. También pueden reflejarse estos cambios en inducciones inhalatorias con altas concentraciones de sevoflurano. Jaaskelainen *et al.*<sup>96</sup> aplicaron varias concentraciones crecientes de sevoflurano en sujetos sanos, estudiando su efecto sobre el EEG. Notaron un enlentecimiento y una supresión de la actividad del EEG a medida que se aumentaba la concentración, junto con hallazgos de trazos epileptiformes constantes con 1,5 - 2 CAM, significativamente más frecuentes cuando la CAM se acercaba al valor de 2. Por tanto, en líneas generales podemos aseverar que el sevoflurano induce registros epileptiformes a concentraciones altas, siendo su actividad proconvulsionante dosis dependiente.
- La característica de neuroprotección de los anestésicos inhalatorios, la brinda, a diferencia del propofol, la inhibición de las vías excitatorias

mediadas por el neurotransmisor NMDA (N-Metil-D-Aspartato) en los receptores del hipocampo. En estudios experimentales parece que el isoflurano es más neuroprotector que el sevoflurano, porque inhibe más eficazmente el receptor NMDA. No obstante la trascendencia de este hallazgo en la práctica clínica es desconocida<sup>97</sup>, por lo que el efecto neuroprotector del sevoflurano puede considerarse similar al del isoflurano<sup>2</sup>.

- Con respecto a los potenciales evocados, los agentes inhalatorios reducen de manera significativa la amplitud y prolongan la latencia de los potenciales evocados somatosensoriales de un modo dosis dependiente<sup>98</sup>. De hecho, el sevoflurano incrementa la latencia de dichos potenciales, deprimiendo los potenciales evocados motores incluso con concentraciones de 0,5 CAM.

➤ **Otros efectos clínicos del sevoflurano.**

- El sevoflurano potencia la acción de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en un grado similar al del isoflurano. Parece que este efecto se amplía para los despolarizantes, aunque este extremo está todavía por confirmar. Permite la laringoscopia e intubación endotraqueal a altas dosis. Así mismo presenta un efecto relajante sobre la fibra lisa del miometrio aislada, reduciendo el tono y la contractilidad de modo dosis dependiente.

- El sevoflurano reduce la presión intraocular a través de una depresión del sistema nervioso central, de una disminución de la producción de humor acuoso y de un decremento de la presión arterial.
- Aumenta de manera leve el flujo sanguíneo renal. Su metabolito hexafluoro-isopropanol se han relacionado con deterioro de la función renal.
- Reduce el flujo sanguíneo de la vena porta. No obstante, aumenta el de la arteria hepática y conserva así el flujo sanguíneo hepático preservando el suministro de oxígeno<sup>72</sup>.

➤ **Efectos secundarios del sevoflurano.**

Existen numerosos compuestos que se forman tras la interacción del sevoflurano con los absorbentes de dióxido de carbono. El Compuesto A, el fluorometil-2,2-difluoro-1-(trifluorometil) vinil éter, es el que se detecta en mayor proporción.

Desde hace varios años se sabe que este producto de degradación es nefrotóxico al menos en animales. El significado y la trascendencia en la práctica clínica de esta nefrotoxicidad en seres humanos no están claros. En sistemas de reinhalación con absorbentes de dióxido de carbono (no el de hidróxido de calcio) los pacientes están expuestos a dicho compuesto. El elemento que más influye en los niveles de Compuesto A es el flujo de gas fresco. Otro factor es la exposición total del sevoflurano más que el valor absoluto

de la concentración. Según numerosas publicaciones parece que el umbral mínimo asociado con cambios en la función renal tras la exposición a sevoflurano es alrededor de 150 ppm - horas. Con un flujo de gas fresco de 2 litros por minuto, estos niveles solo se esperarían observar con exposiciones muy prolongadas, superiores a las que sufren habitualmente los pacientes sometidos a anestesia general para un procedimiento quirúrgico. Las alteraciones en la función renal en exposiciones prolongadas han sido transitorias, por lo que no parece que exista trascendencia clínica de la nefrotoxicidad del sevoflurano. Sin embargo, como medida preventiva no se recomienda emplear sevoflurano en pacientes con alteración previa de la función renal<sup>3</sup>.

### 1.3.3 Comparación de los efectos del sevoflurano y propofol sobre el sistema nervioso central.

Previo a comparar el efecto del propofol y sevoflurano sobre el SNC, es interesante mencionar cuales son las características del fármaco neuroanestésico ideal. Dicho fármaco debiera cumplir las siguientes premisas<sup>99</sup>:

- Mantener el acoplamiento entre el FSC y el  $CMRO_2$ .
- Preservar intacta la autorregulación cerebrovascular.
- No incrementar los valores de presión intracraneal.
- Ejercer funciones neuroprotectoras.
- Poder anticonvulsionante.
- Brindar una relajación cerebral que permita una disección fácil del cerebro.
- Producir una inducción suave y hemodinámicamente estable con un despertar rápido que permita una inmediata valoración neurológica postoperatoria.

Como podemos observar a grandes rasgos tanto el propofol como el sevoflurano comparten ciertas características del fármaco neuroanestésico ideal. Sin embargo cuando comparamos en detalle los efectos de ambos fármacos sobre el sistema nervioso central, podemos encontrar diferencias sutiles que a continuación citamos:

- Tanto el propofol como el sevoflurano producen una disminución del  $CMRO_2$ . Así mismo, el sevoflurano a concentraciones de 1 CAM, produce al igual que el propofol un decremento del FSC pero en menor medida. Ambos mantienen intacto el acoplamiento entre FSC y  $CMRO_2$  preservando la autorregulación.
  
- El propofol disminuye la PIC y el volumen sanguíneo cerebral, mientras que el sevoflurano la aumenta. Sin embargo a concentraciones de 1 CAM, está en duda el efecto de su incremento de la PIC.
  
- Ambos fármacos se consideran hoy en día hipnóticos con características de neuroprotección. Si bien el sevoflurano posee la gran propiedad de generar un preacondicionamiento farmacológico.
  
- Tanto los anestésicos intravenosos como los inhalatorios afectan las características de los potenciales evocados. Sin embargo, dicha afectación es inferior con el propofol. Por tanto, debemos usar este fármaco en lugar de los agentes inhalatorios cuando se requiera una monitorización con potenciales evocados.

En la siguiente tabla (Tabla 6) se muestran de manera resumida los principales cambios de ambos fármacos sobre la fisiología cerebral.

	Propofol	Sevoflurano (1 CAM)
FSC	– (↓↓)	+(↓)
Acoplamiento FSC-metabolismo	+	+
Autorregulación cerebrovascular	+	+
Volumen sanguíneo cerebral	+	–?
Presión intracraneal	+	–?
Neuroprotección	+	+

---

**Tabla 6.** Resumen de los efectos principales del sevoflurano y propofol sobre el sistema nervioso central. + Efecto positivo, – efecto negativo, ↓↓disminución, ↓ disminución en menor medida, ? en duda. Adaptado de Engelhard, K. and C. Werner<sup>76</sup>.

#### 1.4 Efecto del sevoflurano y propofol sobre la $\text{SrcO}_2$ .

En la actualidad tanto el sevoflurano como el propofol son los dos hipnóticos más empleados en nuestro medio. El efecto global que ejercen cada uno de ellos sobre la oxigenación cerebral es posible conocerlo gracias al empleo de la  $\text{SrcO}_2$ <sup>100</sup>. Se trata de un neuromonitor no invasivo y continuo capaz de analizar el balance entre el aporte y la demanda de oxígeno en el cerebro o dicho de otra manera, el cociente entre el FSC y el  $\text{CMRO}_2$ .

Gracias al conocimiento de los efectos farmacodinámicos del sevoflurano y propofol sobre el SNC, esperamos que los valores de la  $\text{SrcO}_2$  sean superiores con el sevoflurano que con el propofol. A pesar de que ambos fármacos producen un decremento similar del  $\text{CMRO}_2$ , el sevoflurano disminuye en menor medida el FSC que el propofol<sup>76</sup>. Por tanto, a diferencia del propofol, el sevoflurano mantiene constante el cociente  $\text{FSC} / \text{CMRO}_2$ . Estos datos sugieren que el sevoflurano ofrece un mayor margen de seguridad en la oxigenación cerebral en pacientes con riesgo de hipoperfusión cerebral.

En la actualidad no existe ninguna publicación que confirme esta hipótesis. Solo hay dos trabajos<sup>101,102</sup> que han analizado el efecto del propofol y el sevoflurano sobre la oxigenación cerebral mediante la  $\text{SrcO}_2$ . Los resultados de estos estudios no lograron apreciar diferencias entre ambos grupos. No obstante cabe señalar que en ambos se empleó óxido



nitroso junto con el sevoflurano. Además se añadieron otros factores que pudieron influir sobre la  $SpO_2$  como pérdidas sanguíneas relevantes o la colocación del paciente en la posición de silla de playa.

## **2 OBJETIVOS.**

## 2.1 Objetivo principal.

Comparar el efecto del sevoflurano y el propofol sobre la  $\text{SrcO}_2$ .

- Analizar la  $\text{SrcO}_2$  media, mínima y máxima.
- Objetivar el máximo descenso de la  $\text{SrcO}_2$  respecto al valor basal.
- Evaluar la  $\text{SrcO}_2$  ajustada por el valor basal.
- Registrar los episodios de desaturación cerebral.

## 2.2 Objetivos secundarios.

Estudiar la relación de la  $\text{SrcO}_2$  basal con las variables edad, sexo, IMC, riesgo anestésico (ASA) y antecedentes personales de la muestra poblacional.

Valorar el efecto del propofol y sevoflurano sobre la hemodinámica.

Objetivar diferencias en la profundidad anestésica ( $\text{BIS}^{\text{®}}$ ) entre los grupos propofol y sevoflurano.

## ***3 MATERIAL Y MÉTODOS.***

### 3.1 Diseño del estudio.

Realizamos un estudio prospectivo en el que se incluyeron un total de 48 pacientes, que iban a ser intervenidos de manera programada de cirugía de baja agresividad. Los datos fueron recogidos entre Septiembre del 2009 y Septiembre del 2010 en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín en Las Palmas de Gran Canaria. Asignamos de manera aleatoria por azar simple (número en un sobre) en dos grupos dependiendo del agente hipnótico empleado para llevar a cabo la anestesia general (inducción y mantenimiento). De este modo clasificamos a los pacientes en dos grupos:

- Grupo P: aquellos pacientes que recibieron propofol (Lipuro<sup>®</sup> 1%, Braun, Melsungen, Germany).
- Grupo S: aquellos a los cuales administramos sevoflurano (Sevorane<sup>®</sup>, Abbott, Illinois, USA).

Las cirugías incluidas en el estudio fueron las siguientes:

- Cirugía de mama (tumorectomía simple).
- Cirugía de tiroides (tiroidectomía total o hemitiroidectomía).
- Cirugía de reparación de defecto de la pared abdominal (eventroplastia o herniorrafia umbilical).

- Cirugía menor de la mano (enfermedad de Dupuytren o artrodesis medio carpiana).

### 3.1.1 Consideraciones éticas.

El Comité de Ética del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín aprobó el estudio en Septiembre del 2009. Solicitamos a los pacientes el consentimiento para registrar los datos durante el procedimiento quirúrgico. Todos los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito, e incluidos en el estudio tras firmar el consentimiento informado (Ver Anexo 1). Los pacientes recibieron en todo momento una atención médica estandarizada.

### 3.1.2 Selección de pacientes.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Menores de 65 años.
- Pacientes catalogados según la escala de riesgo anestésico de la *American Society of Anesthesiologists* como ASA I, II o III.

Los criterios de exclusión fueron los detallados a continuación:

- Pacientes con patología cerebral previa (antecedente de accidente cerebrovascular o demencia).
- Previsión de intubación difícil según la exploración de la vía aérea realizada en la visita preoperatoria. En la sala del antequirófano comprobábamos que el paciente no presentaba predictores de intubación difícil.
- Cirugía con sangrado estimado mayor a 200 mL.
- Pacientes con zona frontal menor a 6,5 cm, por la imposibilidad de una colocación conjunta de los sensores de oximetría cerebral y del BIS<sup>®</sup>.
- Señal de baja calidad del NIRS o BIS<sup>®</sup>.
- Inestabilidad hemodinámica (disminución o aumento del 20% de la PAM basal del paciente durante tres minutos).
- Anemia detectada en el preoperatorio, definiéndose en mujeres como Hb menor a 12 g dL<sup>-1</sup> y en hombres como menor a 13 g dL<sup>-1</sup> según los criterios de la OMS.
- SaO<sub>2</sub> basal menor a 96%.
- Colocación del paciente en la mesa quirúrgica en una posición diferente al decúbito supino.
- Negativa del paciente a participar en el estudio.

## **3.2 Protocolo del estudio.**

### **3.2.1 Metodología del estudio.**

#### **3.2.1.1 Monitorización de los pacientes.**

En la sala del antequirófano canalizamos al paciente una vía venosa periférica en el dorso de la mano con un catéter 18G (Introcan Safety<sup>®</sup>, Braun, Melsungen, Germany). Ningún paciente recibió premedicación.

Con posterioridad, el paciente era trasladado al quirófano donde lo monitorizábamos con los siguientes dispositivos:

- Electrocardiograma de un cable de tres conductores por monitor (Cicero EM PM8060).
- Frecuencia cardiaca mediante monitor (Cicero EM PM8060).
- Presión arterial sistólica y diastólica incruenta por monitor (Cicero EM PM8060).
- Pulsioximetría mediante monitor (Cicero EM PM8060).
- Frecuencia respiratoria por monitor (Cicero EM PM8060).
- Medición de oxígeno conforme al principio de una célula galvánica (Dräger O<sub>2</sub> sensor S, Lübeck, Germany).



- Analizador de CO<sub>2</sub> y gases anestésicos mediante absorción de infrarrojos (IRIA Version, Dräger Medical, Lübeck, Germany).
- Parámetros ventilatorios: volumen corriente, volumen minuto, frecuencia respiratoria, presión pico inspiratoria, relación inspiración-espирación, presión meseta, PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*).
- Grado de bloqueo neuromuscular: empleamos la estimulación del tren de cuatro con el monitor neuromuscular TOF Watch<sup>®</sup> (Organon Teknika, Durham USA) mediante evaluación visual o táctil. Situamos los electrodos en el territorio del nervio cubital (el electrodo distal en el canal de Guyón y el proximal en la fosa epitroclear).
- Profundidad anestésica (BIS VISTA<sup>®</sup> Aspect Medical Systems, Massachusetts, USA).
- SrcO<sub>2</sub> mediante el dispositivo INVOS<sup>®</sup> 5100C (Somanetics Corporation, Troy, MI, USA).

La SrcO<sub>2</sub> es un monitor de oxigenación cerebral que permite obtener la saturación de oxígeno en el tejido cerebral gracias a la aplicación de la Ley de Lambert-Beer. Su funcionamiento se basa en la emisión de dos longitudes de onda de luz infrarroja (730 y 810 nm) a partir de un diodo. El dispositivo posee dos detectores de luz colocados a 30 y 40 mm de la fuente de luz.

Cabe mencionar que previo a la monitorización, limpiamos con alcohol la zona frontal del paciente. Colocamos los sensores del NIRS (Adult SomaSensors<sup>®</sup>, Somanetics Corporation, Troy, MI, USA) en el margen supraorbitario, uno en el lado derecho y otro en el lado izquierdo. Por encima de ellos pusimos la tira adhesiva del BIS<sup>®</sup> (BIS<sup>®</sup> 4 Electrode Sensor, Aspect Medical Systems, Massachusetts, USA). Antes del inicio de la recogida de datos, comprobamos una buena señal sin artefactos de ambos monitores. En el caso del BIS<sup>®</sup> lo asumimos cuando el índice de calidad de la señal (ICS) era óptimo (las cinco barras del icono ICS aparecían en verde). Cuando aplicamos los sensores de la SrcO<sub>2</sub> verificamos que el monitor INVOS<sup>®</sup> 5100C mostraba una señal adecuada mediante el icono SSI (*Signal Strength Indicator*) en verde, reemplazando el sensor en los casos indicados.

### **3.2.1.2 Inducción.**

En ambos grupos administramos oxígeno al 100% al paciente en ventilación espontánea a volumen corriente durante 3 minutos manteniendo la mascarilla facial bien sellada. El propósito de esta maniobra denominada preoxigenación, fue sustituir el nitrógeno por oxígeno en la capacidad residual funcional para garantizar una oxigenación suficiente durante la inducción anestésica. Tras la administración de los fármacos y comprobación de la pérdida de la respuesta verbal, ventilamos al paciente con la mascarilla facial. A los tres minutos de inyectar el bloqueante

neuromuscular, procedimos a la intubación orotraqueal. Empleamos un tubo endotraqueal (Mallinckrodt® Covidien, Boulder, USA) de 7,5 mm de diámetro interno en las mujeres y de 8 mm en los hombres. Verificamos una correcta ventilación mediante auscultación en ambos campos pulmonares y curva de capnografía. A continuación conectamos el paciente a ventilación mecánica (estación de anestesia Dräger Cicero EM®) con los siguientes parámetros: volumen corriente 7 mL kg<sup>-1</sup>, frecuencia respiratoria 12 min<sup>-1</sup>, relación inspiración-espíración 1:2, mezcla oxígeno / aire (40% / 60%). Después ajustamos el volumen minuto para obtener un ETCO<sub>2</sub> (*End Tidal* de Dióxido de Carbono) entre 30 - 34 mmHg. A todos los pacientes les cubrimos con una manta de aire caliente por convección (Warm Touch 5300® Nellcor, UK) para minimizar la pérdida de temperatura durante el procedimiento quirúrgico.

Según la asignación aleatoria de los pacientes, llevamos a cabo la inducción con propofol o con sevoflurano:

- En el grupo S administramos fentanilo (Fentanest® KERN Pharma, EFG) a dosis de 2 µg kg<sup>-1</sup>, sevoflurano (Sevorane®, Abbott, Illinois, USA) al 8% mediante el conector SIBI® (*Single Breath Induction*, Ventitech Medical Device, Quebec, Canadá). Este dispositivo nos facilitó una inducción inhalatoria a capacidad vital única forzada. El adaptador SIBI® permite preoxigenar al paciente mientras se realiza el cebado del circuito circular del ventilador sin necesidad de cambiar el

circuito o levantar la mascarilla facial. De este modo, el paciente efectuaba una espiración máxima hasta el volumen residual. Aplicábamos la mascarilla facial conectada al circuito respiratorio cebado con anestésico. Luego pedíamos al paciente que inspirara hasta la capacidad vital máxima manteniendo el sevoflurano el máximo tiempo posible. Una vez que el paciente perdía la respuesta verbal y nos asegurábamos de que era ventilable, procedíamos a la administración de cisatracurio (Nimbex<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline Brentford, Middlesex, UK) a dosis de 0,2 mg kg<sup>-1</sup>.

- En el grupo P realizamos la inducción con 2 µg kg<sup>-1</sup> de fentanilo (Fentanest<sup>®</sup> KERN Pharma, EFG) y propofol (Lipuro<sup>®</sup> 1%, Braun, Melsungen, Germany) a dosis de 2 mg kg<sup>-1</sup>. Tras la pérdida de la respuesta verbal administramos cisatracurio (Nimbex<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline Brentford, Middlesex, UK) a dosis de 0,2 mg kg<sup>-1</sup>.

### **3.2.1.3 Mantenimiento anestésico.**

En ambos grupos utilizamos remifentanilo (Ultiva<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline Brentford, Middlesex, UK), como analgesia intraoperatoria con dosis entre 0,05 - 0,3 µg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> según las necesidades del paciente y a criterio del anestesiólogo. La relajación muscular se llevó a cabo con bolos de cisatracurio (Nimbex<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline Brentford, Middlesex, UK), manteniendo 1 ó 2 respuestas a la estimulación en el tren de cuatro.

Mantuvimos la hipnosis en el grupo P con una perfusión continua de propofol (Lipuro® 1%, Braun, Melsungen, Germany) y en el grupo S con sevoflurano (Sevorane®, Abbott, Illinois, USA). Administramos la dosis de hipnótico guiándonos por el BIS®, manteniendo sus valores entre 40 y 60 según las recomendaciones<sup>103</sup>.

En el caso de objetivar un episodio de hipotensión arterial (PAM < 20%) administrábamos 5 mg de efedrina (Fórmula magistral efedrina 10 mg / dL<sup>-1</sup>, solución estéril 5 mL). Si persistía el episodio de hipotensión tras otra toma inmediata de presión arterial no invasiva, volvíamos a repetir una nueva dosis.

### **3.2.2 Recogida de datos.**

#### **3.2.2.1 Datos recogidos previos a la inducción anestésica.**

Registramos los siguientes datos (Ver Anexo 2):

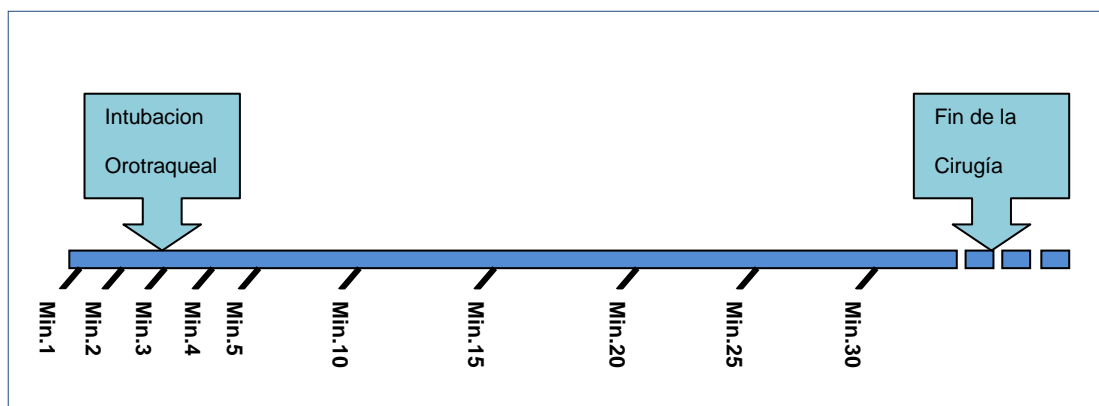
- Características demográficas de los pacientes: edad y sexo.
- Variables antropométricas: peso y altura.
- Escala de valoración de riesgo anestésico ASA.
- Antecedentes patológicos como hipertensión arterial, enfermedad respiratoria (enfermedad pulmonar obstructiva, asma), diabetes mellitus y enfermedad renal (insuficiencia renal crónica).

- Tipo de cirugía (mamaria, tiroidea, reparación de defecto de la pared abdominal, cirugía menor de la mano).
- Duración desde la inducción anestésica hasta el fin de la cirugía.
- Valor de  $\text{SrcO}_2$  y  $\text{BIS}^{\text{®}}$  basales tras tres minutos de colocación de ambos sensores. Así mismo anotamos la PAM, la FC y la  $\text{SaO}_2$  basal.

### **3.2.2.2 Datos recogidos durante la inducción y el mantenimiento anestésico.**

Registramos durante los cinco primeros minutos tras la inducción con un intervalo de recogida de un minuto, la  $\text{SrcO}_2$  en cada hemisferio, el valor de  $\text{BIS}^{\text{®}}$ , la PAM, la FC y la  $\text{SaO}_2$ . Así mismo anotamos la dosis de propofol empleada en cada minuto de registro o la concentración espirada de sevoflurano.

Transcurrido este periodo y hasta suspender la perfusión de sevoflurano o propofol al finalizar la cirugía, recogimos los mismos datos que durante la inducción. No obstante el intervalo del registro fue cada 5 minutos en vez de cada minuto (Figura 11). Todos estos datos fueron anotados por anesthesiólogos en formación ajenos a la investigación.



**Figura 11.** Cronograma de recogida de datos.

### 3.2.2.3 Datos recogidos al finalizar el procedimiento anestésico.

Especificamos al concluir el acto quirúrgico si el paciente sufrió algún episodio de desaturación cerebral. Consideramos que el paciente presentó un episodio de desaturación cerebral cuando el decremento de la  $ScvO_2$  era superior al 20% del basal y mantenido durante un mínimo de 15 segundos. Así mismo cuando el valor absoluto de la  $ScvO_2$  se hallaba por debajo de 50% durante un mínimo de 15 segundos también lo reflejamos como desaturación cerebral.

### 3.3 Tamaño muestral y pruebas estadísticas.

#### 3.3.1 Cálculo del tamaño muestral.

Escogimos el tamaño muestral a raíz de una muestra piloto de 12 sujetos. En ella se encontraron diferencias en la  $\text{SrcO}_2$  media ajustada por el valor basal de 3 unidades. La desviación típica de las puntuaciones de cada sujeto fue de 5. Con estos datos y asumiendo una potencia del 80% y un nivel *alpha* de 0,05, calculamos un tamaño muestral de 24 sujetos en cada grupo.

Potencia	0,80147
Tamaño muestral grupo P	24
Tamaño muestral grupo S	24
Mínima diferencia a detectar	3
Desviación estándar	5,3
Autocorrelación (rho)	0,890
<i>Alpha</i>	0,05
<i>Beta</i>	0,19853

**Tabla 7.** Cálculo del tamaño muestral<sup>104</sup>.



### 3.3.2 Análisis estadístico.

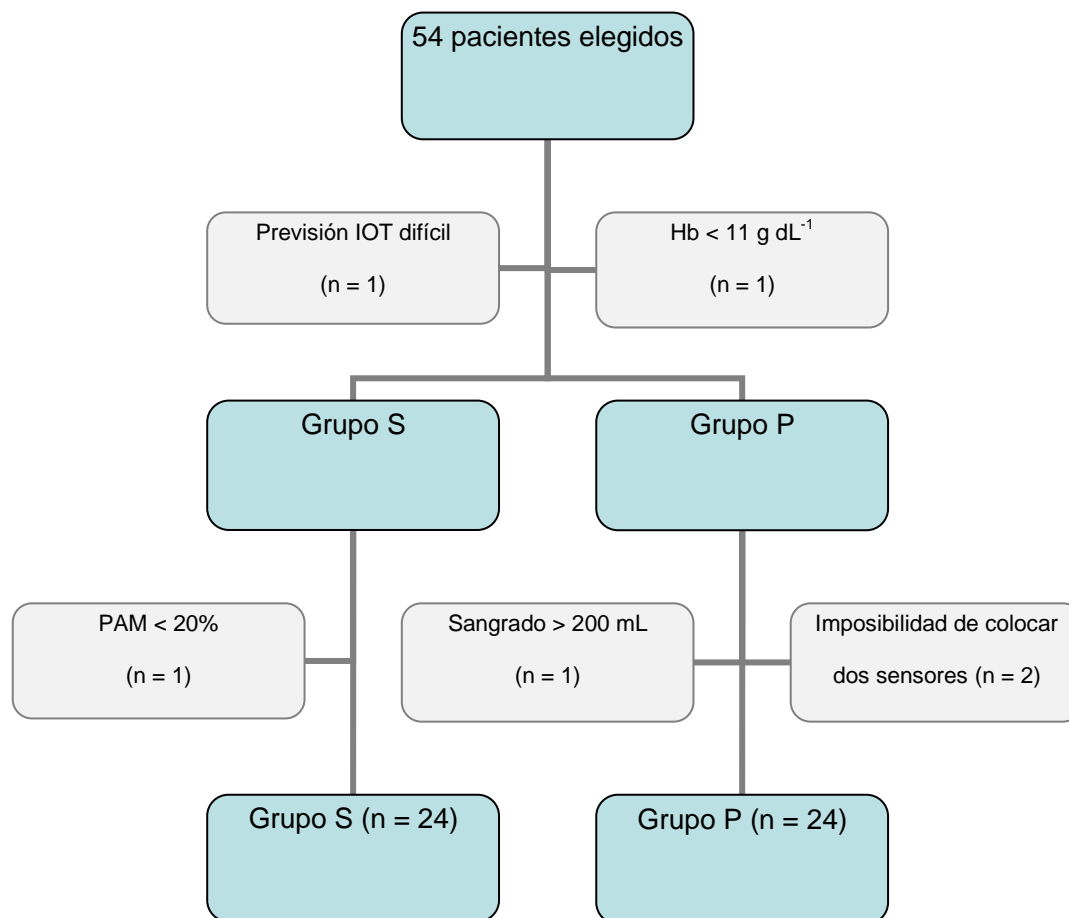
Llevamos a cabo el análisis estadístico utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows. Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas empleamos la media y la desviación estándar.

Analizamos las diferencias de medias a través de la prueba *t* de *student* para variables cuantitativas en aquellos casos en que las variables tenían un comportamiento aproximado a la distribución normal. La distribución fue evaluada por medio de la prueba *Z* de *Kolmogorov-Smirnoff*. Las diferencias de proporciones se realizaron gracias al análisis de contingencias vía *chi*-cuadrado y por la prueba estadística de *Fisher* en los casos necesarios. Para la diferencia de medias en la variable SrcO<sub>2</sub> media, realizamos un ANCOVA, utilizando la SrcO<sub>2</sub> basal como covariable. Previamente verificamos que se cumplían los supuestos de la prueba. Consideramos que las diferencias eran significativas cuando la probabilidad de error era menor de 0,05.

## ***4 RESULTADOS.***

## 4.1 Descripción de la muestra.

### 4.1.1 Diagrama de flujo de la muestra de pacientes.



**Figura 12.** Diagrama de flujo.

Tras observar el gráfico anterior apreciamos como de los 54 pacientes incluidos al inicio del estudio, finalizaron un total de 48 sujetos. Previo a la aleatorización excluimos a 2 pacientes, uno de ellos por cumplir criterios de previsión de intubación difícil y el otro por detectarse en la analítica

preoperatoria una cifra de hemoglobina de  $11 \text{ g dL}^{-1}$ . Además dos pacientes no participaron en el estudio por tener una zona frontal menor a 6,5 cm. Finalmente excluimos a otros dos sujetos. El primero presentó una disminución del 20% de la PAM basal durante tres minutos consecutivos. El segundo paciente fue descartado por padecer un sangrado mayor a 200 mL.

#### 4.1.2 Análisis descriptivo de la muestra.

Dividimos nuestra muestra de 48 pacientes en dos grupos de 24 casos cada uno: el grupo propofol (grupo P) y el grupo sevoflurano (grupo S).

En el grupo S empleamos en la inducción anestésica una media de concentración de sevoflurano espirado de  $2,8 \pm 0,4\%$ . En el mantenimiento anestésico la dosis utilizada de sevoflurano fue de  $1,5 \pm 0,2\%$ . Por otro lado, en el grupo propofol administramos  $2 \text{ mg kg}^{-1}$  como inductor anestésico, usando en el mantenimiento un promedio de  $4,7 \pm 0,7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ . Las dosis requeridas fueron las necesarias para obtener una profundidad anestésica adecuada. En el grupo P objetivamos un valor medio de BIS<sup>®</sup> de  $46 \pm 6,1$  y en el grupo S  $49,9 \pm 4,2$ , sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,13$ ).

Realizamos un análisis descriptivo entre el grupo P y grupo S de las variables de la muestra. Ambos grupos fueron comparables. La siguiente tabla (Tabla 8) muestra dicho análisis.

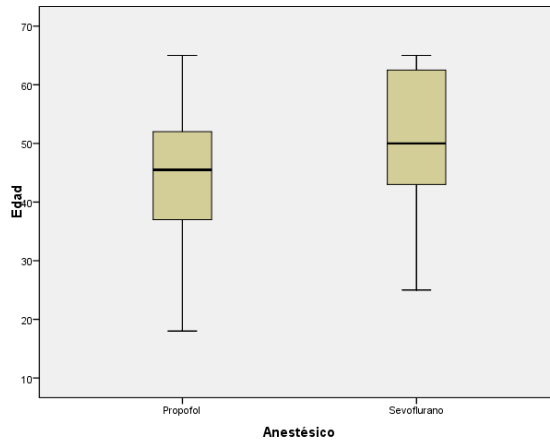
	<b>Grupo P</b> (n=24)	<b>Grupo S</b> (n=24)	<b>Valor P</b>
Edad* (años)	43,4 ± 12,9	50,6 ± 12,6	0,076
IMC* (Kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 5,6	27,5 ± 5,6	0,78
Sexo** Hombre/Mujer	75% (18)/25% (6)	71% (17)/29% (7)	0,75
ASA**			0,19
I	29% (7)	17% (4)	
II	67% (16)	71% (17)	
III	4% (1)	12% (3)	
Comorbilidad**			
Respiratoria	17% (4)	17% (4)	1
Renal	0% (0)	8% (2)	0,49
Hipertensión Arterial	17% (4)	42% (10)	0,06
Diabetes Mellitus	4% (1)	17% (4)	0,35

**Tabla 8.** Distribución en ambos grupos de las variables de la muestra. Datos expresados en: \*Media ± desviación estándar, \*\*Porcentajes y en paréntesis número de pacientes en cada grupo.

A continuación, analizamos por separado la distribución de las variables en ambos grupos.

➤ **Edad.**

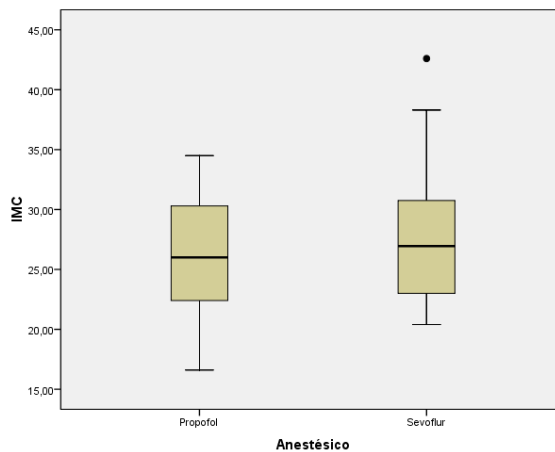
En la siguiente figura (Figura 13) representamos la edad de la muestra en cada grupo. Tras comparar la edad de ambos grupos mediante la prueba *U* de *Mann-Whitney* no objetivamos diferencias estadísticamente significativas.



**Figura 13.** Diagrama de cajas donde se expone la distribución de la edad en los dos grupos sometidos a estudio.

➤ **IMC.**

En la Figura 14 se aprecia el IMC en el grupo propofol y sevoflurano. La comparación entre ambos grupos fue realizada mediante la prueba *U* de *Mann-Whitney*, sin encontrarse diferencias significativas.



**Figura 14.** Diagrama de cajas donde se expone la distribución del IMC en el grupo propofol y en el grupo sevoflurano.

➤ **Sexo.**

En relación a la variable sexo, la distribución fue homogénea en ambos grupos. Tras el análisis estadístico mediante la prueba de *Chi-cuadrado* no obtuvimos diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,75$ ).

En las siguientes figuras (Figuras 15 y 16) se aprecia su distribución en cada grupo.



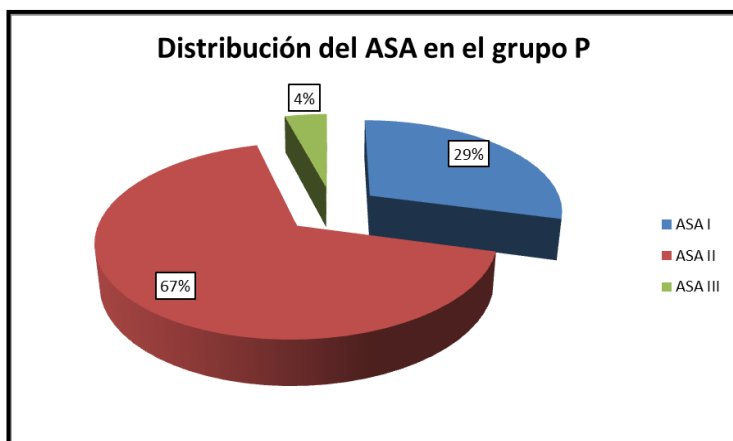
**Figura 15.** Distribución según el sexo en el grupo P.



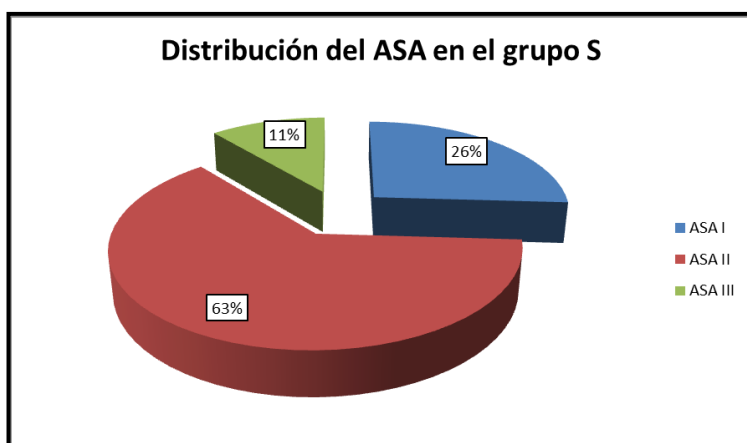
**Figura 16.** Distribución según el sexo en el grupo S.

➤ **ASA.**

A continuación exponemos en las siguientes figuras (Figuras 17 y 18) la distribución del riesgo anestésico según la *American Society of Anesthesiologists* en ambos grupos. En el grupo S hubo un mayor número de pacientes ASA III. Sin embargo tras realizar la prueba *U* de *Mann-Whitney*, no hallamos significación estadística.



**Figura 17.** Distribución según el ASA en el grupo P.

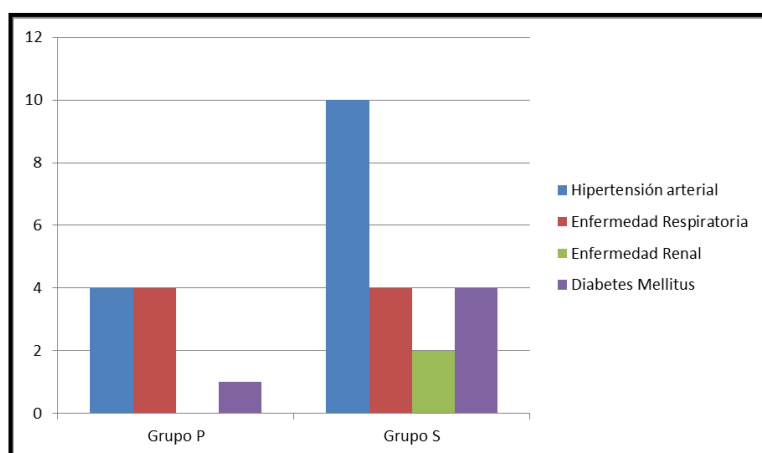


**Figura 18.** Distribución según el ASA en el grupo S.



➤ **Comorbilidad.**

En el grupo S objetivamos un mayor número de pacientes con comorbilidades, siendo la hipertensión arterial el antecedente más frecuente (Figura 19). En el grupo P los antecedentes personales más descritos fueron la enfermedad respiratoria y la hipertensión arterial. Tras realizar un test exacto de *Fisher* no encontramos diferencias estadísticamente significativas.



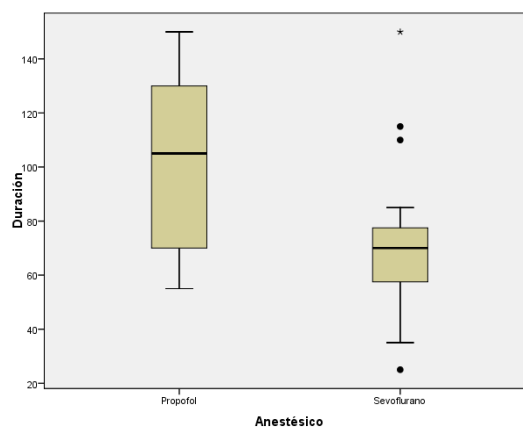
**Figura 19.** Distribución de comorbilidad en el grupo P y S.

Por otro lado comparamos el tiempo quirúrgico y el tipo de cirugía en ambos grupos. El análisis descriptivo se expone a continuación:

➤ **Duración de la cirugía.**

La duración de la cirugía fue diferente en ambos grupos, encontrándose diferencias significativas tras aplicar la prueba *U de Mann-Whitney* ( $p=0,03$ ). En el grupo P la media del tiempo quirúrgico fue de 103,1

$\pm 33,4$  minutos mientras que en el S fue de  $72,1 \pm 26,2$  minutos (Figura 20). Tras obtener estos resultados, realizamos un análisis de correlación entre la variable duración de cirugía y  $\text{SrcO}_2$  dependiendo del tipo de anestésico empleado. No hallamos una correlación estadísticamente significativa ni en el grupo P ( $r=-0,066$  con una  $p=0,761$ ) ni en el grupo S ( $r=-0,116$  con una  $p=0,591$ ).



**Figura 20.** Diagrama de cajas donde se expone la distribución de la duración de la cirugía en los dos grupos.

➤ **Tipo de cirugía.**

La distribución del tipo de cirugías fue muy similar en ambos grupos, tal y como observamos en las siguientes figuras (Figura 21 y 22). No encontramos diferencias con significación estadística (Tabla 9).

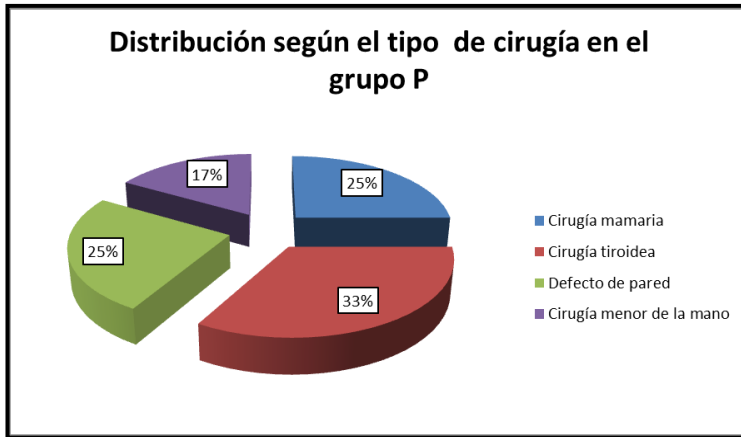


Figura 21. Distribución del tipo de cirugía en el grupo P.

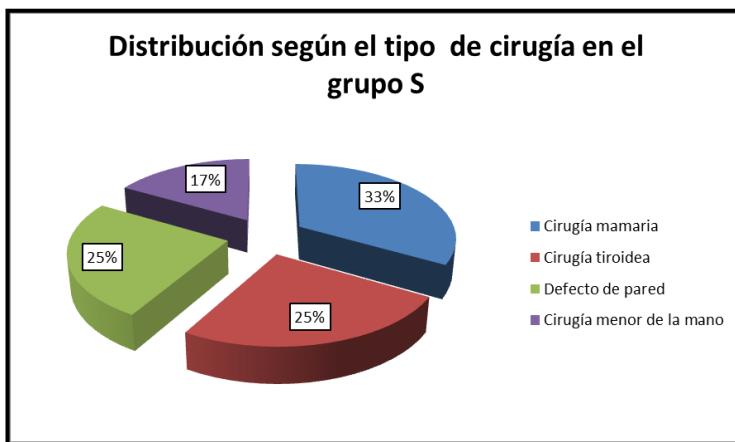


Figura 22. Distribución del tipo de cirugía en el grupo S.

Tipo de cirugía	Grupo P (n=24)	Grupo S (n=24)	Valor P
Cirugía mamaria	25% (6)	33% (8)	0,46
Cirugía tiroidea	33% (8)	25% (6)	0,46
Defecto de pared abdominal	25% (6)	25% (6)	1
Cirugía menor de la mano	17% (4)	17% (4)	1

Tabla 9. Distribución en ambos grupos del tipo de cirugía. Datos expresados en porcentajes y en paréntesis número de pacientes en cada grupo.

**4.1.3 Análisis descriptivo de los valores basales de  $\text{SrcO}_2$ , de las variables hemodinámicas y del BIS<sup>®</sup> en los grupos propofol y sevoflurano.**

Como apreciamos en la siguiente tabla (Tabla 10) la  $\text{SrcO}_2$ , la PAM, la  $\text{SaO}_2$ , la FC y el valor del BIS<sup>®</sup> basales, fueron muy similares en ambos grupos, sin encontrarse diferencias.

	<b>Grupo P</b> (n=24)	<b>Grupo S</b> (n=24)	<b>Valor P</b>
$\text{SrcO}_2$ basal (%)	63,4 ± 9,9	61,4 ± 11	0,52
PAM basal (mmHg)	92,7 ± 12,2	98 ± 13,9	0,16
$\text{SaO}_2$ basal (%)	99,3 ± 1	99,5 ± 1,1	0,32
FC basal (latidos por minuto)	72,1 ± 12,9	77,9 ± 14	0,14
BIS basal	93,2 ± 6,3	96 ± 3,1	0,053

**Tabla 10** .Comparación de las variables basales recogidas al inicio de la intervención entre el grupo P y S. En paréntesis se muestran las unidades. Se aplicó la prueba *t* de *student* a excepción de la  $\text{SaO}_2$  donde se empleó la prueba *U* de *Mann-Whitney*.

## **4.2 Evaluación de la relación de la SrcO<sub>2</sub> basal con las variables de la muestra.**

En este apartado detallamos si el valor de la SrcO<sub>2</sub> basal es influenciado por alguna de las variables de la muestra. Tras comparar la SrcO<sub>2</sub> según edad, sexo, IMC, ASA y antecedentes personales, no objetivamos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 11).

	SrcO <sub>2</sub> basal	Valor p
<b>Sexo</b>		0,125
Hombre	66,9 ± 12,3	
Mujer	60,7 ± 9,2	
<b>ASA</b>		0,215
I	67,6 ± 10,7	
II	61,5 ± 9	
III	55,4 ± 16,5	
<b>Comorbilidad</b>		
<b>Enfermedad respiratoria</b>		0,234
No	63,2 ± 10,6	
Sí	58,7 ± 8,8	
<b>Enfermedad renal</b>		0,063
No	63,2 ± 9,6	
Sí	44 ± 15,6	
<b>Hipertensión arterial</b>		0,518
No	63 ± 11,1	
Sí	61 ± 8,6	
<b>Diabetes mellitus</b>		0,085
No	63,1 ± 10,2	
Sí	60,2 ± 9,5	
<b>IMC</b>		r=0,125 (0,399)
<b>Edad</b>		r=-0,140 (0,343)

**Tabla 11.** Comparación de la SrcO<sub>2</sub> basal en función de las variables de la muestra.

En IMC y edad se muestra el coeficiente de correlación (r) y el valor p.

Tal y como reflejamos en la anterior tabla, los valores basales de la  $\text{SrcO}_2$  fueron algo superiores en hombres que en mujeres ( $66,9 \pm 12,3\%$  *versus*  $60,7 \pm 9,2\%$ ). En cuanto al ASA, a pesar de que no hallamos diferencias significativas, el valor basal en los pacientes ASA I ( $67,6 \pm 10,7\%$ ) fue superior al de los ASA II ( $61,5 \pm 9\%$ ). Éste a su vez fue mayor que el de los ASA III ( $55,4 \pm 16,5\%$ ). Tampoco encontramos diferencias estadísticas significativas en función de los antecedentes personales de los pacientes. No obstante, aquellos que padecían hipertensión arterial mostraron valores algo inferiores a aquellos que no la presentaban entre sus antecedentes ( $61 \pm 8,6\%$  *versus*  $63 \pm 11,1\%$ ). Así mismo los pacientes con enfermedad respiratoria previa también tuvieron volares basales de  $\text{SrcO}_2$  inferiores a aquellos que no poseían dicho antecedente ( $58,7 \pm 8,8\%$  *versus*  $63,2 \pm 10,6\%$ ). En el caso de los pacientes con enfermedad renal o diabetes mellitus los valores basales fueron inferiores ( $44 \pm 15,6\%$  *versus*  $63,2 \pm 9,6\%$ ,  $56,2 \pm 11,5\%$  *versus*  $63,1 \pm 10,2\%$  respectivamente). Tampoco objetivamos diferencias estadísticamente significativas en este último análisis.

Por otro lado, no encontramos ninguna correlación estadísticamente significativa entre la  $\text{SrcO}_2$  basal y la edad ( $r=0,140$ ,  $p=0,343$ ) tal y como podemos notar en la Figura 23. Tampoco hallamos una correlación significativa entre la  $\text{SrcO}_2$  basal y el IMC (Figura 24).

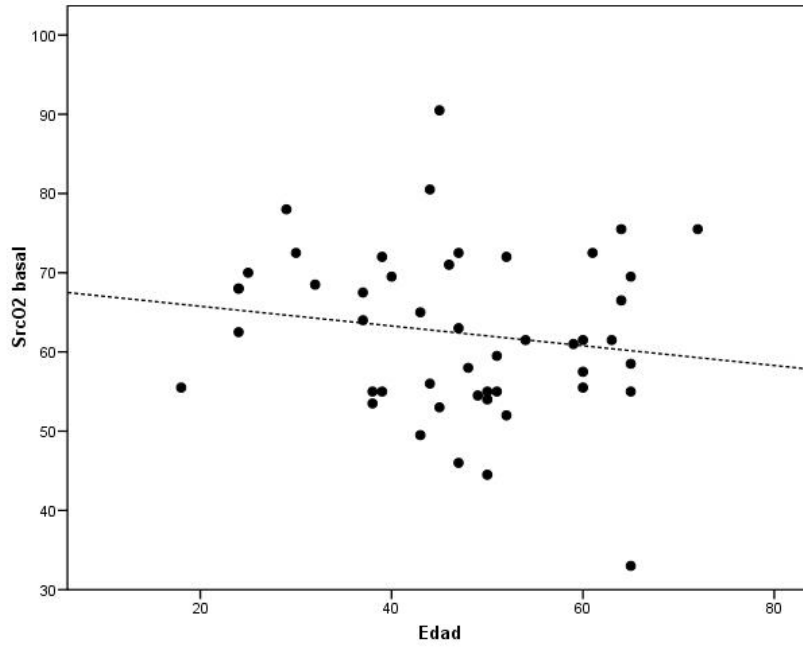


Figura 23. Relación entre la SrcO<sub>2</sub> basal y edad.

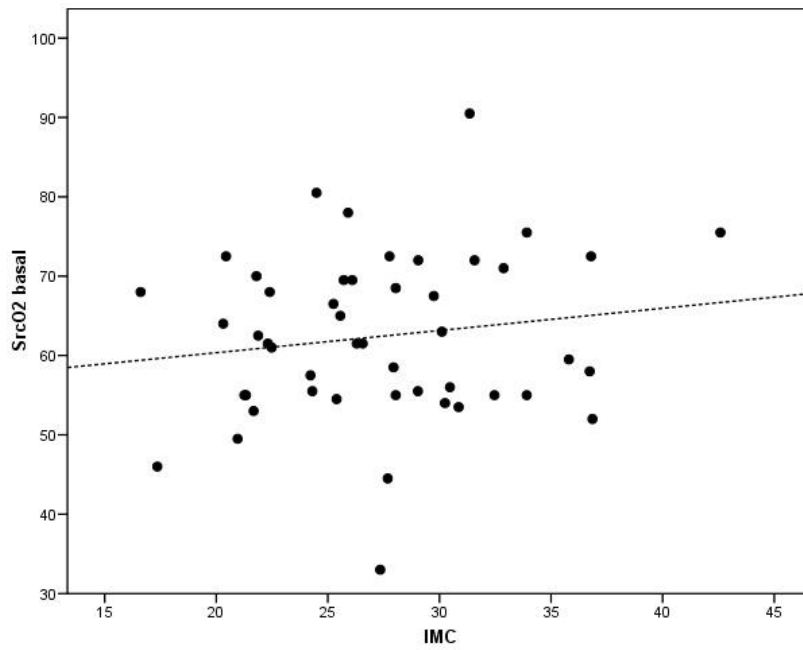


Figura 24. Relación entre la SrcO<sub>2</sub> basal e IMC.



### 4.3 Resultados del efecto del propofol y el sevoflurano sobre la SrcO<sub>2</sub>.

#### 4.3.1 Análisis de la SrcO<sub>2</sub> media, mínima y máxima en los grupos propofol y sevoflurano.

Comparamos la media de la SrcO<sub>2</sub> obtenida en ambos grupos. En el grupo P el promedio hallado fue de  $64,8 \pm 11,5\%$  mientras que en el grupo S fue de  $65,9 \pm 10,4\%$ . Tras aplicarse la prueba *t* de *student* no encontramos diferencias significativas.

Cuando analizamos la media de la mínima SrcO<sub>2</sub> obtenida durante el procedimiento quirúrgico en cada grupo, tampoco hallamos diferencias significativas ( $p = 0,71$ ), siendo la SrcO<sub>2</sub> mínima en el grupo P de  $57,4 \pm 12,3\%$  y en el grupo S de  $58,6 \pm 10,6\%$ .

Los valores máximos alcanzados en cada grupo también fueron muy similares (grupo P  $75,3 \pm 11,2\%$  versus grupo S  $76,4 \pm 10,1\%$ ), sin encontrarse diferencias tras la aplicación de la prueba *t* de *student* ( $p = 0,74$ ).

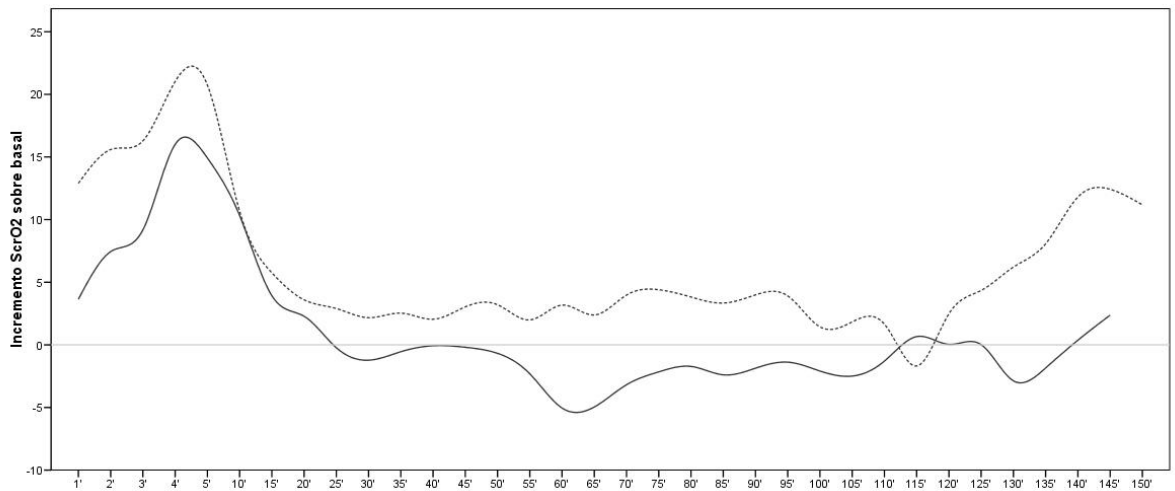
	<b>Grupo P</b> (n=24)	<b>Grupo S</b> (n=24)	<b>Valor p</b>
SrcO <sub>2</sub> media (%)	64,8 ± 11,5	65,9 ± 10,4	0,73
SrcO <sub>2</sub> mínima (%)	57,4 ± 12,3	58,6 ± 10,6	0,71
SrcO <sub>2</sub> máxima (%)	75,3 ± 11,2	76,4 ± 10,1	0,74

**Tabla 12.** Valores de la oximetría cerebral en el grupo P y grupo S. Expresados en media ± desviación estándar.

#### 4.3.2 Análisis del máximo descenso e incremento relativo de la SrcO<sub>2</sub> respecto al valor basal en los grupos propofol y sevoflurano.

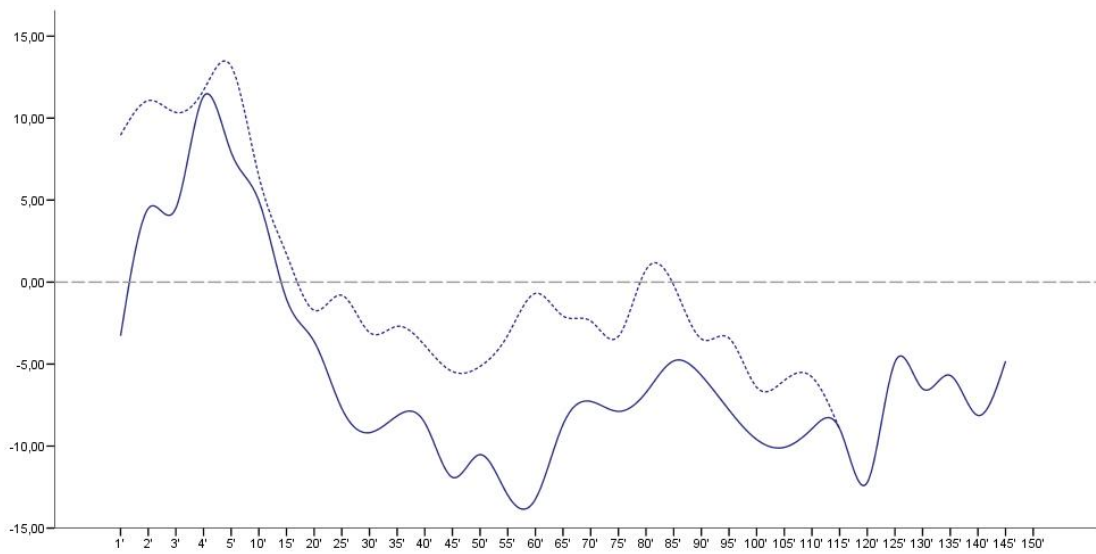
Calculamos el máximo descenso de la SrcO<sub>2</sub> respecto al valor basal, obteniendo un mayor decremento de cinco puntos en el grupo P (9,6 ± 10,7%) respecto al grupo S (4,2 ± 7,2%). Las diferencias halladas en este análisis fueron estadísticamente significativas (p = 0,048).

Así mismo, apreciamos que ambos fármacos generaban en líneas generales un aumento de la SrcO<sub>2</sub> respecto a la basal, siendo este incremento más pronunciado en el caso del sevoflurano (Figura 25).

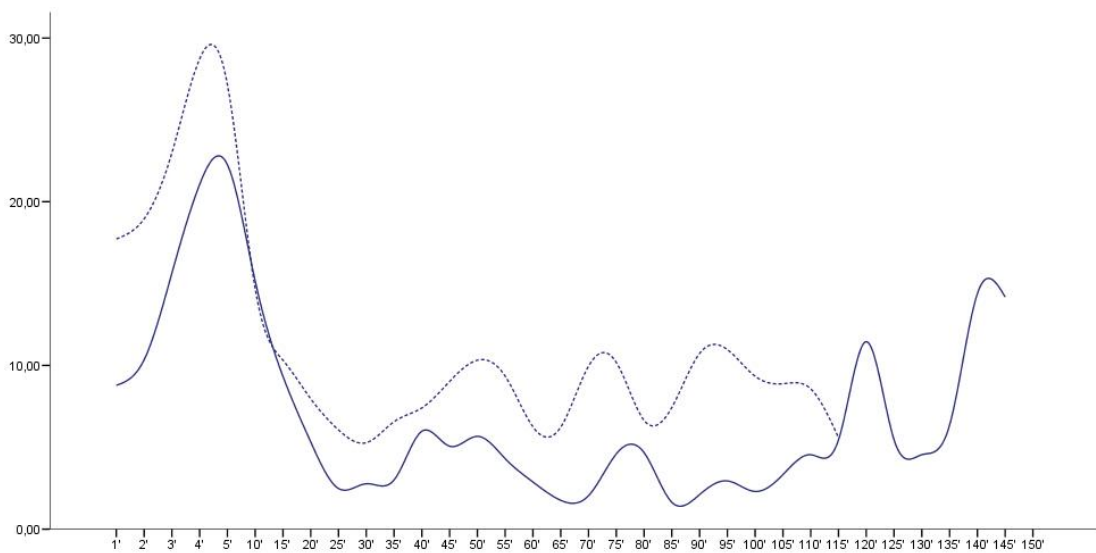


**Figura 25.** Incremento de la SrcO<sub>2</sub> respecto a su valor basal en el grupo P (línea continua) y en el grupo S (línea discontinua). En el eje de abscisas se detalla el tiempo en minutos y en el de ordenadas el incremento de la SrcO<sub>2</sub> expresado en porcentaje.

Esto mismo se observa en las siguientes figuras donde representamos los valores de los percentiles 25 y 75 de la SrcO<sub>2</sub> respecto al basal (Figuras 26 y 27).



**Figura 26.** Percentil 25 de la SrcO<sub>2</sub> respecto a la basal en el grupo P (línea continua) y en el grupo S (línea discontinua). En el eje de abscisas se detalla el tiempo en minutos y en el de ordenadas el valor del percentil 25.



**Figura 27.** Percentil 75 de la SrcO<sub>2</sub> respecto a la basal en el grupo P (línea continua) y en el grupo S (línea discontinua). En el eje de abscisas se detalla el tiempo en minutos y en el de ordenadas el valor del percentil 75.

Como consideramos un decremento clínicamente significativo de la SrcO<sub>2</sub> cuando descendía por debajo del valor absoluto de 50% (SrcO<sub>2</sub> ABC <50%) o se objetivaba un descenso del 20% respecto al basal (SrcO<sub>2</sub> ABC <20% basal), calculamos el área bajo la curva expresados en minutos de todas las lecturas de los pacientes cuando se daba uno de estos dos supuestos. La recogida de datos no fue continua por lo que la comparación del área bajo la curva entre ambos grupos no es fiable. No obstante, debido al interés que suscita este punto, realizamos dicho análisis. En el caso de la SrcO<sub>2</sub> ABC <20% basal, tras realizar la prueba *U* de *Mann Whitney*, no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,15$ ), siendo superior en el grupo P. Cuando aplicamos la misma prueba para comparar la SrcO<sub>2</sub> ABC <50% del valor absoluto, tampoco hallamos diferencias ( $p = 0,65$ ). Se obtuvieron unos resultados similares en el grupo P ( $1,0 \pm 2,7$  min) y S ( $1,3 \pm 5,7$  min) (Tabla 13).

	Grupo P (n=24)	Grupo S (n=24)	Valor p
SrcO <sub>2</sub> ABC <20% basal (min)	0,1 ± 0,5	0,0 ± 0,0	0,15
SrcO <sub>2</sub> ABC <50% absoluto (min)	1,0 ± 2,7	1,3 ± 5,7	0,65

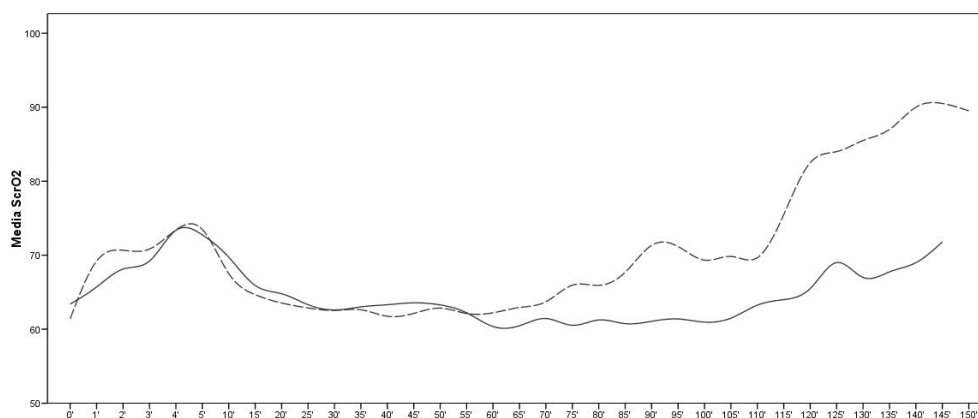
**Tabla 13.** Valores de la SrcO<sub>2</sub> ABC <20% y SrcO<sub>2</sub> ABC <50% calculado mediante la prueba *t* de *student* (expresados en media ± desviación estándar).

Por último realizamos una comparación de la  $\text{SrcO}_2$  entre los dos grupos, analizando los valores en cada momento en el que recogimos los datos. Tras aplicarse la prueba U de *Mann-Whitney* no encontramos diferencias entre los dos grupos evaluando cada uno de los puntos de corte (Tabla 14).

	Grupo P (n=24)	Grupo S (n=24)	Valor p
ScrO <sub>2</sub> min.1	65,7 ± 11,7 (24)	69,2 ± 12,5 (24)	0,143
ScrO <sub>2</sub> min.2	68,1 ± 11,4 (24)	70,7 ± 11,4 (24)	0,216
ScrO <sub>2</sub> min.3	69,2 ± 12,1 (24)	70,8 ± 10,6 (24)	0,327
ScrO <sub>2</sub> min.4	73,4 ± 11,2 (24)	73,4 ± 9,7 (24)	0,804
ScrO <sub>2</sub> min.5	72,8 ± 11,6 (24)	73,5 ± 10,7 (24)	0,657
ScrO <sub>2</sub> min.10	69,7 ± 10,3 (24)	67,5 ± 10,5 (24)	0,703
ScrO <sub>2</sub> min.15	65,9 ± 11,7 (24)	64,7 ± 11,2 (24)	0,861
ScrO <sub>2</sub> min.20	64,8 ± 11,4 (24)	63,5 ± 12 (24)	0,877
ScrO <sub>2</sub> min.25	63,3 ± 13,3 (24)	62,9 ± 10,7 (24)	0,861
ScrO <sub>2</sub> min.30	62,6 ± 13,6 (24)	62,5 ± 11,1 (24)	0,643
ScrO <sub>2</sub> min.35	63 ± 13,8 (24)	62,6 ± 10,9 (24)	0,781
ScrO <sub>2</sub> min.40	63,3 ± 13,6 (24)	61,8 ± 10,8 (22)	0,965
ScrO <sub>2</sub> min.45	63,6 ± 13,3 (23)	62,1 ± 10,1 (22)	0,973
ScrO <sub>2</sub> min.50	63,3 ± 13 (23)	62,9 ± 11,4 (20)	0,715
ScrO <sub>2</sub> min.55	62,2 ± 12,5 (23)	62,1 ± 10,7 (20)	0,697
ScrO <sub>2</sub> min.60	60,4 ± 11,8 (22)	62,2 ± 11,9 (18)	0,381
ScrO <sub>2</sub> min. 65	60,5 ± 12,1 (20)	62,9 ± 12,1 (16)	0,32
ScrO <sub>2</sub> min.70	61,4 ± 12,4 (19)	63,7 ± 11,7 (16)	0,461
ScrO <sub>2</sub> min.75	60,5 ± 12,2 (15)	66 ± 8,5 (10)	0,16
ScrO <sub>2</sub> min.80	61,3 ± 12,7 (14)	65,9 ± 9,9 (7)	0,255
ScrO <sub>2</sub> min.85	60,8 ± 11,7 (14)	67,7 ± 11,3 (5)	0,257
ScrO <sub>2</sub> min.90	61,1 ± 12 (14)	71,3 ± 13,2 (3)	0,244
ScrO <sub>2</sub> min.95	61,4 ± 12,6 (13)	71,2 ± 12,1 (3)	0,239
ScrO <sub>2</sub> min.100	61 ± 12,8 (13)	69,3 ± 10,9 (3)	0,239
ScrO <sub>2</sub> min.105	61,5 ± 13,4 (12)	69,8 ± 13,1 (3)	0,295
ScrO <sub>2</sub> min.110	63,3 ± 13,9 (10)	69,7 ± 12,4 (3)	0,469
ScrO <sub>2</sub> min.115	64 ± 12,5 (10)	75,5 ± 13,4 (2)	0,485
ScrO <sub>2</sub> min.120	65,5 ± 15,6 (8)	82 ± 0 (1)	0,444
ScrO <sub>2</sub> min.125	69 ± 16,3 (6)	84 ± 0 (1)	0,857
ScrO <sub>2</sub> min.130	67 ± 14,7 (6)	85 ± 0 (1)	0,571
ScrO <sub>2</sub> min.135	67,8 ± 15,1 (6)	87 ± 0 (1)	0,571
ScrO <sub>2</sub> min.140	69 ± 14,5 (6)	90 ± 0 (1)	0,571
ScrO <sub>2</sub> min.145	71,8 ± 14,8 (5)	90 ± 0 (1)	0,667
ScrO <sub>2</sub> min.150		89 ± 0 (1)	

**Tabla 14.** Comparación del efecto del sevoflurano y propofol sobre la SrcO<sub>2</sub> en cortes transversales. Datos expresados en media ± desviación estándar. En paréntesis se muestra el número de sujetos evaluados de cada grupo en ese minuto.

La representación gráfica de esta tabla se expone a continuación:



**Figura 28.** Promedio de la  $SvcO_2$  en el grupo P (línea continua) y en el grupo S (línea discontinua). En el eje de abscisas se detalla el tiempo en minutos y en el de ordenadas la  $SvcO_2$  expresada en porcentaje.

#### 4.3.3 Análisis de la $SvcO_2$ ajustada por el valor basal.

Por otra parte realizamos un test de ANCOVA, utilizando la  $SvcO_2$  basal como covariable, ya que apreciamos que el promedio de la  $SvcO_2$  dependía del valor basal del que partían los pacientes. Es decir, los sujetos con un mayor nivel basal tendían a presentar mayores niveles promedios. De esta manera, ajustando el promedio de la  $SvcO_2$  por su valor basal objetivamos que el promedio de la  $SvcO_2$  de cada paciente no solo dependía de su  $SvcO_2$  basal, sino también de si empleábamos propofol o sevoflurano. De este modo, la siguiente ecuación estima la  $SvcO_2$  media de cada paciente en función de que fármaco anestésico administremos.



$$\text{SrcO}_2 \text{ media} = 66,76 + 3,04 \times \text{Sevoflurano} + 0,968 (\text{SrcO}_2 \text{ basal} - 62,4)$$

Si mantenemos constante el nivel basal de SrcO<sub>2</sub>, vemos que a pesar de que ambos fármacos aumentan la media de la SrcO<sub>2</sub> respecto al valor basal, el sevoflurano produce un incremento superior sobre dicha media. Exactamente este incremento es de 3,04%. Los resultados del análisis de covarianza muestran que la SrcO<sub>2</sub> media ajustada es inferior en el grupo P (64,2 ± 1,7%) que en el grupo S (67,3 ± 1,8%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,018).

#### **4.3.4 Comparación de los episodios de desaturación cerebral en ambos grupos.**

En 4 pacientes del grupo P observamos episodios de desaturación cerebral mientras que en el grupo S no apreciamos ninguno. Estos eventos ocurrieron en el periodo de mantenimiento anestésico. En ningún caso objetivamos cambios en las variables hemodinámicas ni en el BIS<sup>®</sup> en el momento de la desaturación cerebral. De esta manera vemos como estos episodios no se debieron a alteraciones hemodinámicas o a cambios en la profundidad anestésica (Tabla 15).

	Minuto	Variables en el momento de la desaturación cerebral.			Media de las variables a lo largo de la cirugía.		
		PAM	FC	BIS <sup>®</sup>	PAM	FC	BIS <sup>®</sup>
Paciente 1	30	77	81	65	80	77	48
Paciente 2	60	101	53	41	101	56	45
Paciente 3	120	69	52	44	72	60	52
Paciente 4	55	70	55	45	72	53	46

**Tabla 15.** Relación de los parámetros hemodinámicos (PAM, FC) y profundidad anestésica (BIS<sup>®</sup>) de los pacientes con desaturación cerebral de oxígeno. Así mismo también se indica en el minuto en el que se produjeron dichos episodios en cada paciente.

#### 4.4 Análisis de las variables hemodinámicas en el grupo propofol y sevoflurano.

Con el fin de conocer si las variables PAM, FC y SaO<sub>2</sub> influyeron sobre los valores de la oximetría cerebral en nuestros pacientes, analizamos las posibles diferencias entre ambos grupos. Tras comparar los valores medio, mínimo y máximo de la PAM, FC y SaO<sub>2</sub> (Tablas 16, 17 y 18 respectivamente), no hallamos diferencias significativas entre los grupos propofol y sevoflurano.

	Grupo P	Grupo S	Valor p
PAM media	81,7 ± 8,1	81 ± 9,1	0,79
PAM mínima	60,5 ± 8,5	61,5 ± 9,7	0,72
PAM máxima	104,8 ± 15,2	107,8 ± 16,1	0,51

**Tabla 16.** Valores de la PAM media, máxima y mínima en el grupo P y S.

	Grupo P	Grupo S	Valor p
SaO <sub>2</sub> medio	99,8 ± 0,32	99,7 ± 0,55	0,781
SaO <sub>2</sub> mínimo	98,9 ± 1,3	99,2 ± 1,1	0,432
SaO <sub>2</sub> máximo	100	100	1

**Tabla 17.** Valores de la SaO<sub>2</sub> media, máxima y mínima en el grupo P y S

	Grupo P	Grupo S	Valor p
FC media	67,4 ± 8,1	66,7 ± 11,5	0,791
FC mínima	57,1 ± 7,7	55,3 ± 10,3	0,491
FC máxima	85,1±11,7	87,9±18,3	0,532

**Tabla 18.** Valores de la FC media, máxima y mínima en el grupo P y S.

Para finalizar, realizamos una comparación de dichas variables entre los dos grupos analizando los valores según el minuto del tiempo quirúrgico (Tabla 19, 20, 21).

	Grupo P (n=24)	Grupo S (n=24)	Valor p
PAM min.1	82,6 ± 18,3 (24)	80,3 ± 13,1 (24)	0,620
PAM min.2	73,1 ± 14,2(24)	69,7 ± 12,6 (24)	0,384
PAM min.3	71,2 ± 15,6 (24)	71,3 ± 21,2 (24)	0,975
PAM min.4	93,8 ± 20,2 (24)	91,4 ± 18,1 (24)	0,671
PAM min.5	88,4 ± 19,3 (24)	83,2 ± 10,7 (24)	0,255
PAM min.10	81,7 ± 14,7(24)	79,6 ± 11,2 (24)	0,586
PAM min.15	76,6 ± 11,0 (24)	78,7 ± 14,4 (24)	0,570
PAM min.20	77,9 ± 11,7 (24)	80 ± 15,5 (24)	0,595
PAM min.25	82,0 ± 13,6 (24)	79,2 ± 14,1 (24)	0,484
PAM min.30	84,8 ± 12 (24)	80 ± 12,5 (24)	0,187
PAM min.35	85 ± 16,5 (24)	77,42 ± 12,6 (24)	0,081
PAM min.40	83,5 ± 15,2 (24)	79,05 ± 12,9 (22)	0,290
PAM min.45	83,5 ± 14,4 (23)	79,3 ± 14,6 (22)	0,338
PAM min.50	81,3 ± 12,5 (23)	81 ± 12,6 (20)	0,935
PAM min.55	84,2 ± 12,7 (23)	80,9 ± 12,4 (20)	0,392
PAM min.60	85 ± 11,4 (22)	78,7 ± 10,7 (18)	0,081
PAM min.65	86,2 ± 11,2 (20)	77,8 ± 11,7 (16)	0,055
PAM min.70	89,1 ± 15,8 (19)	78,5 ± 13,2 (16)	0,059
PAM min.75	87,7 ± 12,4 (15)	77,7 ± 9,6 (10)	0,060
PAM min.80	89,45 ± 10,7 (14)	82 ± 14,4 (7)	0,192
PAM min.85	82 ± 14,4 (14)	88,6 ± 8 (5)	0,932
PAM min.90	83,9 ± 10,4 (14)	87,2 ± 11,6 (3)	0,540
PAM min.95	89,3 ± 14,2 (13)	84,2 ± 11,6 (3)	0,459
PAM min.100	87,4 ± 15,3 (13)	87,8 ± 12,7 (3)	0,955
PAM min.105	84,8 ± 9,1 (12)	82,2 ± 17,5 (3)	0,721
PAM min.110	87,5 ± 9,3 (10)	85,8 ± 19,1 (3)	0,835
PAM min.115	89 ± 12,3 (10)	85,3 ± 17,1 (2)	0,679
PAM min.120	87,3 ± 13,3 (8)	76 ± 0 (1)	0,265
PAM min.125	85,5 ± 17,4 (6)	71 ± 0 (1)	0,325
PAM min.130	85,7 ± 10,0 (6)	77 ± 0 (1)	0,368
PAM min.135	87 ± 12,6 (6)	78 ± 0 (1)	0,412
PAM min.140	81,5 ± 10,3 (6)	78± 0 (1)	0,712
PAM min.145	87,5 ± 11,3 (5)	82 ± 0 (1)	0,663
PAM min.150		88 ± 0 (1)	

**Tabla 19.** Comparación de la PAM en cortes transversales entre el grupo P y S. Datos expresados en media ± desviación estándar. En paréntesis se muestra el número de sujetos evaluados de cada grupo en ese minuto.

	Grupo P (n=24)	Grupo S (n=24)	Valor p
SaO <sub>2</sub> min.1	99,6 ± 0,8 (24)	99,9 ± 0,2 (24)	0,570
SaO <sub>2</sub> min.2	99,8 ± 0,6(24)	99,9 ± 0,2 (24)	0,061
SaO <sub>2</sub> min.3	99,8 ± 0,4 (24)	99,9 ± 0,2 (24)	0,196
SaO <sub>2</sub> min.4	99,8 ± 0,6 (24)	99,8 ± 0,5 (24)	0,412
SaO <sub>2</sub> min.5	99,8 ± 0,4 (24)	99,7 ± 0,6 (24)	0,803
SaO <sub>2</sub> min.10	99,7 ± 0,9 (24)	99,6 ± 0,8 (24)	0,601
SaO <sub>2</sub> min.15	99,7 ± 0,6 (24)	99,6 ± 0,8 (24)	0,750
SaO <sub>2</sub> min.20	99,8 ± 0,6 (24)	99,6 ± 0,8 (24)	0,695
SaO <sub>2</sub> min.25	99,8 ± 0,4 (24)	99,6 ± 0,8 (24)	0,267
SaO <sub>2</sub> min.30	99,8 ± 0,5 (24)	99,7 ± 0,6 (24)	0,227
SaO <sub>2</sub> min.35	99,8 ± 0,6 (24)	99,7 ± 0,6 (24)	0,655
SaO <sub>2</sub> min.40	99,7 ± 0,8 (24)	99,6 ± 0,8 (22)	0,641
SaO <sub>2</sub> min.45	99,8 ± 0,8 (23)	99,7 ± 0,7 (22)	0,820
SaO <sub>2</sub> min.50	99,7 ± 0,9 (23)	99,5 ± 0,8 (20)	0,592
SaO <sub>2</sub> min.55	99,7 ± 0,8 (23)	99,5 ± 0,8 (20)	0,566
SaO <sub>2</sub> min.60	99,7 ± 0,4 (22)	99,6 ± 0,7 (18)	0,584
SaO <sub>2</sub> min.65	99,7 ± 0,6 (20)	99,6 ± 0,8 (16)	0,746
SaO <sub>2</sub> min.70	99,7 ± 0,5 (19)	99,6 ± 0,8 (16)	0,633
SaO <sub>2</sub> min.75	99,7 ± 0,5 (15)	99,4 ± 1 (10)	0,220
SaO <sub>2</sub> min.80	99,6 ± 0,5 (14)	99,8 ± 0,4 (7)	0,421
SaO <sub>2</sub> min.85	99,6 ± 0,5 (14)	99,8 ± 0,5 (5)	0,543
SaO <sub>2</sub> min.90	99,8 ± 0,3 (14)	100 ± 0 (3)	0,517
SaO <sub>2</sub> min.95	99,7 ± 0,4 (13)	99,6 ± 0,6 (3)	0,733
SaO <sub>2</sub> min.100	99,9 ± 0,3 (13)	99,6 ± 0,6 (3)	0,255
SaO <sub>2</sub> min.105	99,8 ± 0,4 (12)	100 ± 0 (3)	0,484
SaO <sub>2</sub> min.110	100 ± 0 (10)	100 ± 0 (3)	
SaO <sub>2</sub> min.115	100 ± 0 (10)	100 ± 0 (2)	
SaO <sub>2</sub> min.120	100 ± 0 (8)	100 ± 0 (1)	
SaO <sub>2</sub> min.125	100 ± 0 (6)	100 ± 0 (1)	
SaO <sub>2</sub> min.130	100 ± 0 (6)	100 ± 0 (1)	
SaO <sub>2</sub> min.135	99,8 ± 0,4 (6)	100 ± 0 (1)	0,721
SaO <sub>2</sub> min.140	99,8 ± 0,4 (6)	100 ± 0 (1)	0,721
SaO <sub>2</sub> min.145	100 ± 0 (5)	100 ± 0 (1)	
SaO <sub>2</sub> min.150		100 ± 0 (1)	

**Tabla 20.** Comparación de la SaO<sub>2</sub> en cortes transversales entre el grupo P y S. Datos expresados en media ± desviación estándar. En paréntesis se muestra el número de sujetos evaluados de cada grupo en ese minuto.

	Grupo P (n=24)	Grupo S (n=24)	Valor p
FC min.1	69,25 ± 10,6 (24)	71,7 ± 12,7 (24)	0,473
FC min.2	64,46 ± 8,8 (24)	63,8 ± 12,1 (24)	0,839
FC min.3	69 ± 12,2 (24)	70,5 ± 15,8 (24)	0,708
FC min.4	73,8 ± 12,5 (24)	81,9 ± 20,1 (24)	0,110
FC min.5	73,5 ± 14 (24)	70,4 ± 17 (24)	0,503
FC min.10	72,1 ± 14,1 (24)	64,9 ± 14,2 (24)	0,085
FC min.15	69,2 ± 11,7 (24)	66,1 ± 14,5 (24)	0,412
FC min.20	69,1 ± 11,1 (24)	65,5 ± 13,9 (24)	0,334
FC min.25	67,8 ± 8,2 (24)	65,7 ± 13,8 (24)	0,520
FC min.30	67,9 ± 9,1 (24)	62,6 ± 13,7 (24)	0,124
FC min.35	68,4 ± 10,9 (24)	64,1 ± 13,1 (24)	0,224
FC min.40	68,5 ± 9,9 (24)	61,8 ± 10,1 (22)	0,29
FC min.45	68,4 ± 11,2 (23)	62,4 ± 12,2 (22)	0,093
FC min.50	66,9 ± 9 (23)	62,3 ± 10,7 (20)	0,129
FC min.55	67,6 ± 9,3 (23)	61,9 ± 11,3 (20)	0,077
FC min.60	67,2 ± 9,7 (22)	63 ± 10,3 (18)	0,192
FC min. 65	67,6 ± 10,1 (20)	61,7 ± 10,8 (16)	0,100
FC min.70	64,3 ± 9,2 (19)	64,3 ± 15,8 (16)	0,999
FC min.75	64,2 ± 7,9 (15)	61,8 ± 7,7 (10)	0,458
FC min.80	64,29 ± 9,5 (14)	61,7 ± 9,3 (7)	0,565
FC min.85	62,6 ± 9,4 (14)	59,8 ± 10,3 (5)	0,580
FC min.90	64,2 ± 9,5 (14)	64 ± 6,1 (3)	0,971
FC min.95	64,3 ± 10,3 (13)	64 ± 6,5 (3)	0,962
FC min.100	64,2 ± 9,8 (13)	63,6 ± 5,6 (3)	0,927
FC min.105	64,5 ± 9,5 (12)	63 ± 7,5 (3)	0,795
FC min.110	63,5 ± 9,1 (10)	64,3 ± 7,3 (3)	0,889
FC min.115	65,7 ± 10,1 (10)	67 ± 7,1 (2)	0,869
FC min.120	63,7 ± 10,2 (8)	59 ± 0 (1)	0,674
FC min.125	63,1 ± 8,8 (6)	58 ± 0 (1)	0,613
FC min.130	64 ± 8,7 (6)	58 ± 0 (1)	0,555
FC min.135	64,1 ± 9,2 (6)	63 ± 0 (1)	0,911
FC min.140	62,5 ± 7,9 (6)	67 ± 0 (1)	0,624
FC min.145	59,4 ± 2,7 (5)	66 ± 0 (1)	0,097
FC min.150		69 ± 0 (1)	

**Tabla 21.** Comparación del efecto del sevoflurano y propofol sobre la FC en cortes transversales. Datos expresados en media ± desviación estándar. En paréntesis se muestra el número de sujetos evaluados de cada grupo en ese minuto.

#### 4.5 Análisis de la profundidad anestésica (BIS<sup>®</sup>) en los grupos propofol y sevoflurano.

Comparamos los valores medio, mínimo y máximo de los valores del BIS<sup>®</sup> (Tablas 22). No hallamos diferencias significativas entre los grupos propofol y sevoflurano.

	Grupo P	Grupo S	Valor p
BIS <sup>®</sup> medio	46,0 ± 6,1	49,9 ± 4,2	0,13
BIS <sup>®</sup> mínimo	29 ± 7,3	36,4 ± 6,2	0,08
BIS <sup>®</sup> máximo	62,9 ± 8,8	70 ± 11,7	0,21

**Tabla 22.** Valores de BIS<sup>®</sup> medio, máximo y mínimo en el grupo P y S.

Al realizar un análisis detallado en el tiempo, objetivamos que los pacientes anestesiados con sevoflurano presentaron valores superiores de BIS<sup>®</sup> durante los tres primeros minutos tras la inducción anestésica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 23).



	<b>Grupo P</b> (n=24)	<b>Grupo S</b> (n=24)	<b>Valor p</b>
BIS <sup>®</sup> min.1	41,9 ± 13,2 (24)	60,2 ± 18,2 (24)	<b>0,00</b>
BIS <sup>®</sup> min.2	34,1 ± 11,1 (24)	44,2 ± 10,2 (24)	<b>0,002</b>
BIS <sup>®</sup> min.3	35,1 ± 12,6 (24)	41,7 ± 9,6 (24)	<b>0,045</b>
BIS <sup>®</sup> min.4	41,1 ± 12,8 (24)	44,4 ± 9,7 (24)	0,297
BIS <sup>®</sup> min.5	46,2 ± 13,2 (24)	48,3 ± 8,7 (24)	0,512
BIS <sup>®</sup> min.10	49,3 ± 12,8 (24)	49,2 ± 7,8 (24)	0,968
BIS <sup>®</sup> min.15	51,1 ± 8,5 (24)	52,3 ± 9,9 (24)	0,643
BIS <sup>®</sup> min.20	51,7 ± 9,6 (24)	50,2 ± 7,1 (24)	0,563
BIS <sup>®</sup> min.25	48 ± 9,9 (24)	49,8 ± 5,7 (24)	0,436
BIS <sup>®</sup> min.30	48,1 ± 7,7 (24)	48,3 ± 6,6 (24)	0,921
BIS <sup>®</sup> min.35	48,5 ± 7,4 (24)	48,2 ± 7,6 (24)	0,909
BIS <sup>®</sup> min.40	49,8 ± 10,4 (24)	48,1 ± 6,9 (22)	0,511
BIS <sup>®</sup> min.45	47,2 ± 7,4 (23)	50,2 ± 6,5 (22)	0,150
BIS <sup>®</sup> min.50	46,1 ± 7,3 (23)	48,4 ± 6,1 (20)	0,277
BIS <sup>®</sup> min.55	48,1 ± 7,4 (23)	49,6 ± 7,9 (20)	0,510
BIS <sup>®</sup> min.60	45,9 ± 7,8 (22)	49,8 ± 6,3 (18)	0,095
BIS <sup>®</sup> min.65	46,8 ± 7,2 (20)	51,3 ± 6,2 (16)	0,056
BIS <sup>®</sup> min.70	46,1 ± 9,2 (19)	55,8 ± 11,6 (16)	0,232
BIS <sup>®</sup> min.75	46,7 ± 7,7 (15)	52,4 ± 6,8 (10)	0,069
BIS <sup>®</sup> min.80	44,9 ± 6,2 (14)	50 ± 5,8 (7)	0,22
BIS <sup>®</sup> min.85	46,6 ± 7,8 (14)	51,4 ± 9,7 (5)	0,287
BIS <sup>®</sup> min.90	47,8 ± 7,4 (14)	48 ± 3 (3)	0,963
BIS <sup>®</sup> min.95	43,8 ± 7,3 (13)	47,6 ± 3,2 (3)	0,452
BIS <sup>®</sup> min.100	45,3 ± 7,2 (13)	48,6 ± 2,1 (3)	0,461
BIS <sup>®</sup> min.105	44,2 ± 9,4 (12)	51 ± 9,1 (3)	0,286
BIS <sup>®</sup> min.110	43,9 ± 10,1 (10)	48,3 ± 9,2 (3)	0,511
BIS <sup>®</sup> min.115	49,7 ± 10,7 (10)	51,5 ± 0,7 (2)	0,825
BIS <sup>®</sup> min.120	46,6 ± 6,4 (8)	43 ± 0 (1)	0,611
BIS <sup>®</sup> min.125	45,8 ± 7,8 (6)	38 ± 0 (1)	0,396
BIS <sup>®</sup> min.130	44,6 ± 8,3 (6)	38 ± 0 (1)	0,493
BIS <sup>®</sup> min.135	44,1 ± 5,5 (6)	50 ± 0 (1)	0,371
BIS <sup>®</sup> min.140	49 ± 9,3 (6)	40 ± 0 (1)	0,449
BIS <sup>®</sup> min.145	45,8 ± 6,5 (5)	52 ± 0 (1)	0,784
BIS <sup>®</sup> min.150		59 ± 0 (1)	

**Tabla 23.** Comparación del valor BIS<sup>®</sup> en cortes transversales entre el grupo P y S.

Datos expresados en media ± desviación estándar. En paréntesis se muestra el número de sujetos evaluados de cada grupo en ese minuto.

## ***5 DISCUSIÓN.***

El sevoflurano es un anestésico inhalatorio relativamente nuevo. Desde su primera aplicación clínica en Japón en 1990, ya se constató que se asociaba con una recuperación rápida, mayor que la de cualquier fármaco endovenoso. Esto unido a otras grandes ventajas hicieron que poco a poco su uso se extendiera por otros continentes, ampliándose a diferentes ámbitos de la anestesia<sup>105</sup>. En concreto, en el campo de la neurocirugía, tanto el sevoflurano como el propofol han sido muy empleados, siendo considerados ambos como la mejor opción según la opinión de diferentes expertos en la materia<sup>99,106</sup>.

La controversia sobre cuál de los dos ofrece una alternativa más beneficiosa sobre el sistema nervioso central es difícil ya que ambos fármacos poseen complejos mecanismos de acción con efectos concentración dependientes. Con el fin de evaluar cuál de los dos anestésicos ofrece una mayor ventaja sobre el sistema nervioso central, diseñamos el presente estudio empleando como instrumento la  $\text{SrcO}_2$ , un monitor no invasivo y sensible capaz de darnos a conocer el efecto global sobre la oxigenación cerebral. Esto es posible gracias a que este dispositivo permite estimar la relación entre el aporte y la demanda de oxígeno, o lo que es lo mismo, el cociente entre el FSC y el  $\text{CMRO}_2$ .

## **5.1 ¿Por qué elegimos la $SrcO_2$ como instrumento de medida para comparar el efecto del propofol y sevoflurano sobre el sistema nervioso central?**

Después de más de 20 años desde la aparición del sevoflurano y a pesar del avance de la ciencia, aún no conocemos realmente su efecto sobre el sistema nervioso central y su diferencia con el propofol. Esta dificultad es debida sobre todo a la enorme complejidad del cerebro unido a nuestros modestos conocimientos. Esto además se agrava cuando se añade el hecho de que no existe un neuromonitor de oxigenación cerebral ideal que podamos emplear como patrón de oro. Ninguno es tan fiable como para llegar a utilizarse como un estándar, ya que cada uno tiene sus carencias específicas y bien definidas que impiden su uso generalizado<sup>107</sup>. Entre ellos existen discrepancias notables, debido a que monitorizan la oxigenación cerebral en diferentes áreas del sistema nervioso central y con distintos principios físicos. En este sentido la  $SrcO_2$  ha sido estudiada comparándola con la  $SjO_2$ . La  $SjO_2$  estima la oxigenación cerebral global de ambos hemisferios pero sin que influya en su valor la oxigenación de la fosa posterior. De este modo refleja en su mayor parte el territorio de las arterias cerebrales medias. A diferencia de esto, la  $SrcO_2$  muestra solo la oxigenación del lugar donde se coloca el sensor, es decir, en la zona frontal del cerebro perteneciente a las arterias cerebrales anteriores. Otra gran diferencia es que la  $SjO_2$  mide de forma exclusiva sangre venosa mientras que la  $SrcO_2$  realiza una lectura de toda la sangre que existe en la zona

cortical de los lóbulos frontales. Si asumimos que la distribución de la vasculatura cerebral es similar a la del resto del cuerpo, dicha monitorización reflejará en un 70% el contenido de oxígeno en sangre venosa y en un 25% el contenido de oxígeno en sangre arterial<sup>108</sup>. Una característica común en ambos monitores es que presentan en sus mediciones un componente de contaminación extracerebral. En el caso de la  $SjO_2$  se trata de toda la sangre del territorio extracerebral que se drena en la vena yugular. En la  $SrcO_2$  esta contaminación es debida a las interfases que hay entre el lugar donde colocamos el sensor y el cerebro (cuero cabelludo, cráneo y líquido cefalorraquídeo).

Si reflexionamos sobre todas las discrepancias notables entre ambos monitores, comprendemos como todos los estudios que han ido encaminados a validar un monitor con el otro han sido infructuosos. De hecho, las comparaciones entre ambos monitores han brindado resultados dispares en los diferentes escenarios clínicos. En el campo de la Medicina Intensiva se han llevado a cabo varios trabajos prospectivos observacionales, entre los que destaca el realizado por Lewis *et al.*<sup>109</sup>. En dicho estudio se monitorizaron a diez pacientes con traumatismo craneoencefálico severo en una Unidad de Cuidados Intensivos tanto con la  $SrcO_2$  como con la  $SjO_2$ . Tras analizar más de 3000 lecturas con ambos monitores, los autores concluyeron que la oxigenación tisular medida por la tecnología NIRS no reflejaba con la misma exactitud todos los cambios observados con la  $SjO_2$ . En 2003 McLeod *et al.*<sup>110</sup> observaron en ocho pacientes con traumatismo craneoencefálico severo entre 22 y 44 años, los

cambios producidos en la  $SrcO_2$  y la  $SjO_2$  por incrementos paulatinos en la concentración de oxígeno inspirada. Ambos monitores presentaron la misma tendencia de respuesta ante el estímulo de la hiperoxigenación pero con diferente grado de profundidad y velocidad. Tras los resultados obtenidos, los autores recomendaron una monitorización conjunta en el traumatismo craneoencefálico para garantizar un manejo óptimo de los pacientes.

En el ámbito de la cirugía cardíaca también se han realizado múltiples investigaciones como la realizada por Leyvi *et al.*<sup>111</sup>. En este estudio prospectivo se comparó la información que ambos neuromonitores brindaban en 29 pacientes durante la circulación extracorpórea con hipotermia profunda en cirugía de reconstrucción del arco aórtico. En este caso tampoco los autores hallaron una relación estrecha entre la  $SjO_2$  y la  $SrcO_2$  como para recomendar sustituir un monitor por otro.

En voluntarios sanos también se han llevado a cabo varios trabajos interesantes. Henson *et al.*<sup>112</sup> fueron los primeros en intentar validar la precisión de la oximetría cerebral comparándola con la  $SjO_2$  en voluntarios sanos en condiciones de normocapnia. La conclusión de estos autores fue que a pesar de que la  $SrcO_2$  parecía ser un arma prometedora en la monitorización, no mantenía una fuerte correspondencia con la  $SjO_2$  al menos en condiciones normales. Dos años más tarde este mismo grupo de investigación<sup>113</sup> volvió a comparar ambos monitores en 42 voluntarios sanos. Esta vez se realizaron las mediciones bajo una situación de hipoxia e hipercapnia. Hallaron concordancia entre los resultados de ambos

monitores. Así mismo, apreciaron que en condiciones de hipercapnia se producía un incremento en la  $\text{SrcO}_2$  y la  $\text{SjO}_2$  secundaria a la vasodilatación inducida, con el consiguiente aumento del flujo sanguíneo cerebral.

En nuestro trabajo, al estudiar el efecto del sevoflurano y propofol sobre el sistema nervioso central, podríamos haber elegido indistintamente cualquiera de los neuromonitores de oxigenación cerebral existentes dado que no hay constancia de que ninguno de ellos sea superior a otro. Sin embargo nos decantamos por la oximetría cerebral. A pesar de que dicho dispositivo ha sido criticado a lo largo del tiempo por ser un monitor poco específico y por carecer de umbrales de normalidad poco definidos, nos pareció un monitor sensible, no invasivo y relativamente barato. Además otra ventaja añadida fue que se trataba de un instrumento que se podía utilizar en cualquier paciente, en cualquier momento, y en cualquier caso. Así mismo si hacemos un repaso a los artículos publicados observamos como también otros autores<sup>100,114</sup> han preferido este neuromonitor frente a otros como la  $\text{SjO}_2$ . Dicha elección es por las mismas razones que nosotros, destacando la no invasividad de este monitor y su gran sensibilidad en detectar episodios de compromiso en la oxigenación cerebral.

## **5.2 ¿Son comparables nuestros grupos una vez aleatorizados?**

Aleatorizamos a los pacientes incluidos en el estudio en dos grupos en función del fármaco hipnótico administrado durante el procedimiento quirúrgico. Ambos grupos fueron comparables en el análisis descriptivo en cuanto a edad, sexo, ASA, IMC, comorbilidad y tipo de cirugía. Sin embargo, nos llamó la atención que la duración de la cirugía fue 30 minutos superior en los pacientes que administramos propofol frente a aquellos que recibieron sevoflurano.

No hemos encontrado explicación a este hallazgo pero somos conscientes de que podría ser un sesgo a la hora de estudiar los episodios de desaturación cerebral observados con ambas técnicas anestésicas. De hecho cuando analizamos en detalle, en el grupo del sevoflurano donde la duración de la cirugía fue inferior, no se objetivó ninguna desaturación cerebral. Por otro lado, en el grupo del propofol, se hallaron cuatro episodios patológicos. No obstante si puntualizamos en qué momento del acto quirúrgico se produjeron los eventos de desaturación, nos damos cuenta que la distribución fue uniforme a lo largo del tiempo (minutos 30, 55, 60 y 120). No ocurrieron solo en la última media hora, por lo que es poco probable que la diferencia hallada se deba solo al factor de la duración de la cirugía.



Desde el punto de vista estadístico, con el propósito de confirmar que la duración de la cirugía era una variable independiente de la  $\text{SrcO}_2$ , realizamos un estudio de correlación entre ambas, sin encontrarse diferencias significativas. De este modo, pensamos que el factor de la duración de la cirugía no influyó de manera determinante en los resultados de nuestro trabajo.

### 5.3 Tipos de monitores de oximetría cerebral.

Debemos recalcar que en nuestro estudio no solo empleamos el número de episodios de desaturación cerebral como objetivo de evaluación sino también otras variables referenciadas al valor basal (máximo decremento respecto a la  $\text{SrcO}_2$  basal, promedio de la  $\text{SrcO}_2$  ajustado por el valor basal). Por último también analizamos la  $\text{SrcO}_2$  en forma de valor absoluto (la  $\text{SrcO}_2$  media, mínima y máxima).

Desde nuestro punto de vista, la mejor manera de evaluar la  $\text{SrcO}_2$  en nuestro estudio fue tomar una cifra basal en situación de reposo y referenciar el resto de los datos obtenidos a dicho valor, obteniendo la tendencia en la  $\text{SrcO}_2$ . Esto es debido a que el tipo de monitor de  $\text{SrcO}_2$  empleado en nuestro trabajo es el INVOS<sup>®</sup> 5100C (Somanetics Corporation, Troy, MI, USA). Con el fin de comprender esta idea, es necesario conocer en detalle los cuatro tipos de monitores de medición de la  $\text{SrcO}_2$  comercializados. Todos ellos se basan en los mismos principios físicos. No obstante, ofrecen diferencias notables en cuanto al empleo de distintas longitudes de onda y el tipo de fuente emisora de luz. De este modo cada uno de ellos presenta un algoritmo de cálculo con diferente precisión en los resultados, mostrando en algunos casos valores absolutos de  $\text{SrcO}_2$ .

Como ya hemos mencionado el monitor utilizado en nuestra investigación fue el INVOS<sup>®</sup> 5100C que está disponible en la clínica desde

1993<sup>115</sup>. Gracias a los avances tecnológicos este dispositivo ha ido mejorando como instrumento de medida, de manera que hoy en día está disponible la sexta generación. Posee cuatro canales, siendo capaz de darnos a conocer a la vez la  $\text{SrcO}_2$  y la saturación de oxígeno del tejido corporal (INVOS<sup>®</sup> 5100C-PB). Su funcionamiento se basa en la emisión de dos longitudes de onda de luz infrarroja (730 y 810 nm) a partir de un diodo (*Light-Emitting Diodes*, LED). El dispositivo recibe la información en dos detectores de luz colocados a una distancia fija de la fuente de luz, calculando con posterioridad la  $\text{SrcO}_2$ . Precisamente estos detectores se sitúan a diferente distancia de la fuente de luz infrarroja con el fin de que la profundidad de penetración de los fotones sea distinta. De este modo, se logra sustraer la señal recibida en el superficial (señal extracerebral) y medir solo la señal cerebral, que es recibida en el profundo. El detector más cercano se encuentra a 30 mm de la fuente de luz (profundidad de 2,5 cm), mientras que el profundo se halla a 40 mm y obtiene información de la corteza cerebral a 3 - 4 cm de profundidad.

El segundo monitor es el NIRO<sup>®</sup> (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan), lanzado en 1992 y posteriormente extendido su uso en Europa, América y algunos países asiáticos. Emplea cuatro longitudes de onda diferentes (775, 825, 850, y 904 nm) emitidas mediante tecnología láser. A diferencia de los otros monitores posee tres detectores colocados a una distancia de entre 4 y 5 cm del emisor de fotones, mejorando la exactitud de los datos obtenidos. Nos ofrece sus resultados en forma de índice de oxigenación tisular (dividiendo la concentración de oxihemoglobina entre la

total) siendo un dato interesante dado que este parámetro es independiente de la longitud de onda<sup>116</sup>. Así mismo gracias a la resolución espacial empleada nos permite obtener valores absolutos de hemoglobina oxigenada<sup>115</sup>.

El tercer monitor se llama FORE-SIGHT<sup>®</sup> (CAS Medical Systems, Inc. Branford, USA). Fue comercializado por primera vez en 2007. Al igual que el monitor NIRO<sup>®</sup>, utiliza una luz láser que proyecta cuatro longitudes de onda muy precisas (690, 780, 805 y 850 nm) con dos sensores colocados a una distancia de 15 y 50 mm<sup>117</sup>. Así capta la información necesaria para calcular el valor absoluto de la  $\text{SrcO}_2$ <sup>118</sup>. La ventaja de añadir estas longitudes de onda es que compensa las pérdidas debidas a la dispersión de la luz. Además evita las interferencias que puedan crear otras sustancias capaces de absorber la luz emitida como la pigmentación cutánea<sup>119</sup>. De esta manera, algunos autores defienden que este monitor es más preciso que el INVOS<sup>®120</sup>. Es capaz de darnos valores más reales de la  $\text{SrcO}_2$ , eliminando la necesidad de medir cifras basales para referenciar el resto de los datos obtenidos.

Por último, el cuarto monitor y de más reciente aparición es el EQUANOX<sup>®</sup> (Nonin Medical Inc. Minnessota, USA). Emplea tres longitudes de onda (730, 810 y 880 nm) para el cálculo del valor de la  $\text{SrcO}_2$ . A diferencia de los dispositivos anteriores, posee dos lugares diferentes de emisión de fotones que permiten el entrecruzamiento de la transmisión de fotones. De este modo se eliminan variaciones debidas a la superficie donde

se colocan los sensores. Este producto es novedoso por lo que aún no existen demasiados estudios que demuestren su fiabilidad. No obstante, por el momento parece que al igual que ocurre con el monitor INVOS<sup>®</sup> es una buena medida de la tendencia de la SrcO<sub>2</sub>, pero falla en obtener un valor absoluto<sup>114</sup>.

Las diferentes longitudes de onda empleadas en cada monitor junto con el diseño de emisores y detectores colocados a distinta distancia permiten eliminar de un modo parcial la contaminación extracerebral, obteniendo quizás resultados más precisos en algunos monitores. En este sentido, se ha publicado recientemente un estudio<sup>117</sup> en 12 sujetos sanos a los que se les aplicaba un manguito neumático alrededor de la cabeza simulando una hipoperfusión en el tejido extracraneal. Tras monitorizarles con los dispositivos INVOS<sup>®</sup> 5100C-PB, FORE-SIGHT<sup>®</sup> y EQUANOX<sup>®</sup>, se objetivó un descenso de la SrcO<sub>2</sub> en todos los casos. No obstante hubo diferencia entre ellos ya que el decremento más pronunciado fue en el caso del INVOS<sup>®</sup>. Los autores concluyeron que a pesar de los avances tecnológicos, todos los monitores mostraron un componente de contaminación extracerebral en sus resultados.

Los estudios realizados hasta la fecha han sido llevados en su mayoría con la ayuda del monitor INVOS<sup>®</sup>. Uno de los grupos de investigación que más han publicado empleando la oximetría cerebral ha sido Casati *et al.*<sup>37,38</sup>. Al igual que en nuestro trabajo utiliza el monitor INVOS<sup>®</sup> por lo que también sus resultados se basan en variables relativas

aunque también en absolutas. Así mismo, Rodríguez *et al.*<sup>18</sup> registran sus datos mediante un monitor INVOS<sup>®</sup> por lo que optan por referenciar sus resultados a la SrcO<sub>2</sub> basal sin emplear valores absolutos en sí.

Existen escasos trabajos en adultos que empleen el monitor FORE-SIGHT<sup>®</sup>. Uno de los primeros estudios que se desarrolló con este tipo de monitor, fue el realizado por el grupo de trabajo de Hemmerling *et al.*<sup>53</sup>. En este caso el objetivo principal fue analizar el efecto de la ventilación unipulmonar sobre la SrcO<sub>2</sub>. Los autores publicaron sus resultados dividiendo a sus pacientes según presentaban un 15 - 20%, 20 - 25% o más de un 25% de disminución de la SrcO<sub>2</sub> respecto al basal. No obstante, también mostraron sus resultados comparando el valor mínimo absoluto observado de SrcO<sub>2</sub>. Uno año más tarde en 2009 ese mismo grupo publicó otra investigación. Relacionaron las complicaciones postoperatorias pulmonares en cirugía torácica con la SrcO<sub>2</sub> mostrando sus resultados de la misma manera<sup>121</sup>.

Llama la atención como a pesar de que en principio la gran ventaja del neuromonitor FORE-SIGHT<sup>®</sup> es su mayor precisión, estos autores continúan dando mayor relevancia a los valores referenciados a la SrcO<sub>2</sub> al igual que ocurría con las investigaciones realizadas anteriormente con el monitor INVOS<sup>®</sup>. La gran diferencia la marca un estudio prospectivo publicado el año pasado con la ayuda del monitor FORE-SIGHT<sup>®</sup>. Fue llevado a cabo por el grupo de investigación de Fischer *et al.*<sup>122</sup>. Registraron la SrcO<sub>2</sub> en pacientes durante la cirugía de reparación del arco aórtico.

Estudiaron la relación entre los valores intraoperatorios obtenidos de  $\text{SrcO}_2$  y la disfunción orgánica postoperatoria. Estos autores afirmaron que es difícil poder definir unos umbrales patológicos de  $\text{SrcO}_2$  válidos en diferentes campos pero son los primeros que apuestan por definir límites basados en valores absolutos. De este modo, gracias a los resultados obtenidos con este tipo de monitor y en esta cirugía en particular, sugieren que el umbral de  $\text{SrcO}_2$  pudiera situarse entre un 60% y un 65%.

Posterior a este trabajo, el grupo de Hemmerling *et al.* acaba de publicar un estudio<sup>54</sup> relacionando los valores de  $\text{SrcO}_2$  con déficits cognitivos postoperatorios en cirugía torácica. En este caso, los autores emplean por primera vez valores absolutos de  $\text{SrcO}_2$  para predecir disfunción cognitiva, situando también los umbrales críticos entre un 60 y 65%.

## 5.4 ¿Cómo han sido nuestros resultados comparados con otros trabajos similares?

### 5.4.1 Análisis de la relación de la SrcO<sub>2</sub> basal con las variables de la muestra.

En relación a la SrcO<sub>2</sub> basal, en nuestro estudio los pacientes presentaron un promedio previo a la inducción de 62,4 ± 10%. El valor basal de la SrcO<sub>2</sub> tiene una gran variabilidad interindividual, que ha sido objeto de estudio en numerosos trabajos de investigación. No está claro si dichos valores se influyen por características antropométricas como el sexo y el IMC. En cambio cada vez existe más certeza de que la SrcO<sub>2</sub> basal muestra cierta dependencia de la edad. En 2003 se realizó un estudio observacional<sup>123</sup> en el que se incluyeron 111 pacientes sin patología cerebral tanto de cirugía electiva abdominal como ginecológica u ortopédica. Tras estudiar múltiples variables influenciadas se encontró una correlación negativa entre la edad y el valor basal de SrcO<sub>2</sub>. Por otra parte Misra *et al.*<sup>124</sup> estudiaron la SrcO<sub>2</sub> basal en 94 pacientes con un rango de edad entre 18 - 70 años, hallando también mayores valores de SrcO<sub>2</sub> en pacientes más jóvenes.

En nuestro trabajo no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, IMC, comorbilidad o riesgo anestésico



mediante la escala ASA. No obstante, al igual que en los estudios citados con anterioridad, también apreciamos cierta tendencia a que los pacientes más jóvenes presentaran una  $\text{SrcO}_2$  basal superior. Así mismo observamos como los sujetos con mayor riesgo anestésico presentaban menor  $\text{SrcO}_2$  basal. Los pertenecientes al subgrupo ASA I mostraron un valor basal de  $67,6 \pm 11\%$  frente a los pacientes ASA III cuyo valor inicial fue de  $55,4 \pm 16,5\%$ . Los sujetos con mayor riesgo anestésico padecen en muchas ocasiones hipertensión arterial, insuficiencia renal y diabetes mellitus. Esto supone una afectación de la microvasculatura cerebral, que podría explicar una menor  $\text{SrcO}_2$  basal. De modo paralelo a este hallazgo, también notamos como los pacientes con comorbilidad (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal o respiratoria) mostraron valores inferiores. La mayor diferencia observada fue en pacientes con insuficiencia renal donde la  $\text{SrcO}_2$  basal fue de  $44 \pm 15\%$  frente a  $63,2 \pm 9\%$  en el grupo sin dicha patología.

Cuando analizamos los valores basales de  $\text{SrcO}_2$  hallados en otras investigaciones, encontramos gran semejanza entre nuestros datos y los del grupo de Casati *et al.*<sup>38</sup>. La  $\text{SrcO}_2$  basal de sus pacientes fue parecida a la de nuestro estudio ( $63 \pm 8\%$  frente a  $62,4 \pm 10\%$ ). Llama la atención como a pesar de que la edad media de nuestros pacientes fue bastante inferior a la del trabajo citado, los resultados fueron similares ( $47 \pm 12$  versus  $72 \pm 5$  años). En otro estudio prospectivo observacional<sup>125</sup> publicado el año pasado también apreciamos este mismo hecho. Se realizó en 1128 pacientes programados para cirugía cardíaca electiva con circulación extracorpórea. La  $\text{SrcO}_2$  basal fue la misma que la que mostraron nuestros pacientes a pesar

de tratarse de una muestra con un promedio de edad superior ( $68 \pm 6$  años). Además estos sujetos presentaban mayor comorbilidad asociada en comparación con nuestra cohorte. En otra reciente publicación<sup>126</sup>, se analizó la SrcO<sub>2</sub> basal en 69 pacientes con una edad media de  $74 \pm 13$  años que iban a ser intervenidos de fractura de cadera. A pesar de tratarse de una población de más edad que la nuestra, el promedio de la SrcO<sub>2</sub> basal fue solo algo inferior al hallado en nuestro trabajo ( $59,3 \pm 10\%$ ). Por el contrario, también hay documentación en los que la cohorte a estudio son voluntarios jóvenes sin ningún tipo de comorbilidad asociada. Uno de ellos fue el llevado a cabo por Kim *et al.*<sup>113</sup> en el que reclutaron a 42 sujetos entre 20 y 36 años. El promedio de SrcO<sub>2</sub> basal descrito por estos autores fue de  $71 \pm 6\%$ . En este caso es comprensible como el valor basal de la oximetría cerebral fue superior al hallado en nuestra investigación debido a la menor edad poblacional. Si realizáramos una búsqueda exhaustiva en la literatura actual, no encontraríamos ningún estudio en el que la cohorte tuviera las mismas características que la nuestra en cuanto a edad y comorbilidad para poder comparar de modo objetivo nuestros resultados. No obstante, en general podemos afirmar que el promedio de la SrcO<sub>2</sub> basal fue inferior a la esperada según la documentación consultada.

Cuando hablamos de SrcO<sub>2</sub> basal, nos referimos a la media entre el valor del hemisferio derecho e izquierdo. Cierta grado de asimetría (2 - 4 puntos) entre ambos lados es aceptable e incluso es un fenómeno que se observa con mucha frecuencia<sup>16</sup>. En nuestro trabajo, el promedio de la asimetría encontrada entre un hemisferio y el otro fue de  $2 \pm 0,2 \%$ . No hubo

ningún sujeto en el que la asimetría fuera superior a 4 puntos. Esto es importante dado que diferencias mayores pudieran haber indicado una mala colocación de los electrodos, proporcionándonos lecturas erróneas. Otras circunstancias que pueden mostrar valores asimétricos son la rotación excesiva de la cabeza del paciente, o situaciones patológicas como estenosis carotídea, lesiones ocupantes de espacio o infartos cerebrales antiguos.

#### **5.4.2 Comparación del efecto del propofol y el sevoflurano sobre la $\text{SrcO}_2$ .**

En líneas generales, los pacientes del grupo sevoflurano mostraron una tendencia a obtener mejores resultados que los del grupo propofol.

Cuando analizamos la  $\text{SrcO}_2$  media, mínima y máxima, no obtuvimos diferencias significativas. No obstante en el grupo sevoflurano, la  $\text{SrcO}_2$  media y máxima fueron superiores. En concordancia con estos resultados, los valores mínimos de  $\text{SrcO}_2$  fueron algo más pronunciados en el grupo propofol.

En el caso del máximo decremento respecto al valor basal de la  $\text{SrcO}_2$ , también los resultados fueron más favorables en los pacientes que recibieron sevoflurano. En el grupo propofol dicho descenso fue de  $9,6 \pm 10\%$  mientras que en el del sevoflurano fue claramente inferior ( $4,2 \pm 7,1\%$ ). En esta ocasión estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Por otra parte debemos recalcar, que debido al tipo de monitor empleado en nuestra investigación (INVOS<sup>®</sup>5100C), la manera más adecuada de comparar ambos fármacos fue referenciando los datos obtenidos al valor basal. Cuando ajustamos el promedio de la SrcO<sub>2</sub> por el valor basal, vemos como el sevoflurano produjo un incremento superior de la SrcO<sub>2</sub> (67,3 ± 1,8%) respecto al propofol (64.2 ± 1.6%) siendo este dato estadísticamente significativo (p = 0,018). En concreto, dicho incremento fue del 3%.

En cuanto al número de episodios de desaturación cerebral, en el grupo del propofol apreciamos hasta cuatro eventos mientras que en el grupo del sevoflurano no se objetivó ninguno. El límite clínicamente significativo de desaturación cerebral fue elegido de acuerdo a los artículos más recientes e interesantes, siempre y cuando hubiesen empleado el mismo tipo de monitor de SrcO<sub>2</sub> que nosotros <sup>16,37</sup>.

Llegados a este punto, gracias a nuestro análisis confirmamos la hipótesis del presente trabajo: el sevoflurano aumenta la SrcO<sub>2</sub> en comparación con el propofol cuando empleamos dicho monitor como una medida del cociente FSC / CMRO<sub>2</sub>. Nuestra hipótesis se fundamentaba en los hallazgos de los múltiples trabajos en relación a los efectos de diferentes anestésicos sobre el FSC y el CMRO<sub>2</sub>. Algunos ya fueron expuestos en la introducción del presente estudio. Respecto al sevoflurano los primeros trabajos publicados fueron realizados en investigación experimental.

Manohar *et al.*<sup>127</sup> en 1986 fueron los pioneros en estudiar los efectos hemodinámicos cerebrales del sevoflurano a 1 CAM en cerdos. Apreciaron un descenso del FSC del 30% y una reducción de hasta el 50% del CMRO<sub>2</sub>. Dos años más tarde Scheller *et al.*<sup>128</sup> llevaron a cabo un trabajo similar pero esta vez en conejos. Observaron cambios poco significantes en el FSC con una reducción importante del CMRO<sub>2</sub>. Con posterioridad se publicaron otros artículos en seres humanos encontrando los mismos resultados que en investigación animal. Mielck *et al.*<sup>129</sup> realizaron un estudio con nueve pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía de revascularización coronaria. Tras anestesiarse a los sujetos con sevoflurano, midieron el FSC con una técnica modificada de Kety-Schmidt empleando el gas argón. Monitorizaron la S<sub>j</sub>O<sub>2</sub> calculando consecuentemente el CMRO<sub>2</sub>. Los resultados hallados mostraron otra vez un menor decremento del FSC (38%) respecto al CMRO<sub>2</sub> (47%). Si analizamos en conjunto todos los estudios, notamos como en la anestesia inhalatoria con sevoflurano siempre la reducción del FSC es menor a la del CMRO<sub>2</sub>. Esto indica que el cociente FSC / CMRO<sub>2</sub> se mantiene constante con este tipo de anestesia.

Por otro lado, también existen varias investigaciones con los mismos objetivos que los anteriores pero empleando el propofol. Van Hemelrijck *et al.*<sup>130</sup> analizaron el efecto de dicho fármaco en babuinos anestesiados. Empleando una infusión continua endovenosa de propofol entre 6 y 12 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>, el decremento del FSC observado fue de 28% y 39% respectivamente. Así mismo se apreció una disminución del CMRO<sub>2</sub> del 5 y 22% dependiendo de la dosis administrada. En humanos Stephan *et al.*<sup>131</sup>

también demostraron que el FSC y el  $CMRO_2$  descendían un 51% y un 36% respectivamente tras administrar propofol a 11 pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía de revascularización coronaria. Estos hallazgos apuntan al hecho de que cuando se emplea propofol, la reducción del  $CMRO_2$  es inferior a la del FSC. A diferencia de lo que ocurre con el sevoflurano, el propofol provoca una disminución del cociente FSC /  $CMRO_2$ .

De este modo en concordancia con la evidencia científica, en nuestra investigación encontramos valores superiores de  $ScvO_2$  en los pacientes que recibieron sevoflurano frente a los del grupo propofol. Esto es debido a que el sevoflurano produce un menor decremento del flujo sanguíneo cerebral con una misma reducción del  $CMRO_2$ . Este hecho favorece un mayor aporte de oxígeno en relación a la demanda cuando lo comparamos con el propofol. Por esta razón cuando trasladamos nuestros resultados a la práctica clínica, podemos aseverar que el sevoflurano posee unas características más propicias sobre la hemodinamia cerebral. Esto lo hace idóneo en situaciones en las que el aporte de oxígeno está comprometido, como puede ocurrir en el ámbito de la neurocirugía. No obstante debemos ser prudentes con esta afirmación ya que la excepción viene marcada por los pacientes que sufren hipertensión endocraneal. En estos sujetos a diferencia del resto, el propofol es indudablemente la primera opción debido a que el sevoflurano genera un incremento de la presión intracraneal al menos cuando administramos concentraciones superiores a 1 CAM<sup>76</sup>.

Cabe destacar otra ventaja que brinda el sevoflurano que lo hace especialmente preferente en situaciones con compromiso en el aporte de oxígeno. Es el llamado efecto preconditionante propio de los anestésicos inhalatorios. En animales de laboratorio, se habla de preconditionamiento isquémico cuando se inducen breves períodos de isquemia, con el fin de aumentar la capacidad del cerebro para resistir episodios isquémicos más prolongados. Este preconditionamiento se asocia tanto con una menor cantidad de tejido infartado como con una reducida incidencia de anomalías ultraestructurales después de la reperfusión. De la misma manera que ocurre con el preconditionamiento isquémico, con los anestésicos inhalatorios también acontece un fenómeno similar. Se cree que en ambos tipos de preconditionamiento se producen vías moleculares similares (activación de la proteína kinasa C, de la proteína tirosina kinasa y de la proteína G). Esto permite mantener intacta la bomba de potasio dependiente de ATP mitocondrial, generando una protección frente a sucesivos episodios de isquemia<sup>132,133</sup>. El papel de la apertura de estos canales de la membrana celular en presencia de isquemia es importante porque permiten la salida de potasio. Por este mecanismo producen una hiperpolarización celular que acorta el potencial de acción y disminuye la entrada de calcio a la célula.

En contrapartida, este efecto de preconditionamiento farmacológico no ha sido descrito en el caso del propofol. No obstante este fármaco podría tener un efecto beneficioso por encima y por debajo de la cascada preconditionante. Exactamente el propofol inhibe la producción de radicales libres de oxígeno que se generan en exceso durante un episodio

de isquemia-reperfusión por lo que es capaz de frenar el daño celular generado por estas moléculas<sup>134</sup>.

Retomando nuestra investigación, cuando realizamos una búsqueda en la bibliografía actual para comparar nuestros resultados, observamos que existe escasa documentación al respecto. Como ya expusimos en la introducción el balance de oxígeno cerebral puede variar dependiendo del anestésico que empleemos. Dicho equilibrio ha sido evaluado en numerosos estudios realizados con la ayuda de otro método de medición de oxigenación cerebral, la  $SjO_2$ . En concordancia con los resultados obtenidos en nuestra investigación, las publicaciones al respecto reflejan en líneas generales una tendencia a obtener mayores valores de  $SjO_2$  con el sevoflurano que con el propofol. Tras la aparición en la década de los noventa de algún estudio que comparaba el isoflurano con el propofol sobre la  $SjO_2$ <sup>135</sup>, comenzaron a surgir trabajos que contrastaban los resultados del propofol con el último gas halogenado comercializado, el sevoflurano. En 2002 Muñoz *et al.*<sup>136</sup> analizaron prospectivamente a 20 pacientes ASA I programados para cirugía tumoral supratentorial sin hipertensión endocraneal. Administraron a la mitad propofol y a la otra mitad tiopental como fármaco inductor y sevoflurano como mantenimiento. Los valores promedio de  $SjO_2$  obtenidos fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, la incidencia de pacientes con  $SjO_2$  menores a 50% fue superior en los sujetos del grupo propofol (80% *versus* 20%). Al añadir óxido nitroso (67%) a la mezcla de gas fresco, solo en el grupo sevoflurano se obtuvieron incrementos en las lecturas de la  $SjO_2$ . Los autores concluyeron que estos resultados eran esperables debido al



efecto del sevoflurano sobre el FSC y el CMRO<sub>2</sub>. Además sugirieron que el óxido nitroso a pesar de ser un potente vasodilatador cerebral al menos en condiciones de normocapnia, no era capaz de contrarrestar la vasoconstricción producida por el propofol siendo poco útil en la prevención de decrementos en la SjO<sub>2</sub>.

Petersen *et al.*<sup>95</sup> desarrollaron un estudio en Dinamarca publicado en 2003. Incluyeron a 117 pacientes entre 18 - 70 años a los que se les iba a realizar una craneotomía supratentorial. Se excluyeron a aquellos pacientes con una desviación de la línea media mayor a 10 mm en la resonancia magnética. Se aleatorizaron en tres grupos según se les administraba propofol, sevoflurano o isoflurano más fentanilo como opioide en todos los casos. Se monitorizó la presión intracraneal subdural, la PPC, y la SjO<sub>2</sub>. Los resultados mostraron que en el grupo propofol la presión intracraneal fue menor con una PPC superior a los otros dos grupos. Además al igual que en estudios anteriores también en el grupo propofol la SjO<sub>2</sub> fue inferior, sin hallarse diferencias entre el grupo sevoflurano e isoflurano.

En 2004 Kawano *et al.*<sup>137</sup> publicaron un interesante trabajo prospectivo. Incluyeron a 20 pacientes para cirugía electiva de craneotomía para exéresis tumoral o cirugía de aneurisma cerebral. Se excluyeron a todos los sujetos que presentaban enfermedad cerebrovascular isquémica, hepática, cardíaca o renal y también aquellos con hipertensión endocraneal. Tras emplear propofol como fármaco en la inducción, aleatorizaron a los pacientes según se mantenía la hipnosis con propofol o se cambiaba a

sevoflurano. Se realizaron mediciones de la  $SjO_2$  en hipotermia moderada. En condiciones de normocapnia los valores obtenidos fueron significativamente inferiores en el grupo propofol. Así mismo cuando se indujo hipocapnia en estos mismos pacientes, la incidencia de sujetos que sufrieron valores inferiores de  $SjO_2$  fue superior también en el grupo propofol.

En el 2010 los investigadores Liao *et al.*<sup>138</sup> publicaron un estudio randomizado. Incluyeron a 26 pacientes entre 18 - 65 años que iban a ser sometidos a una craneotomía supratentorial para exéresis de lesiones ocupantes de espacio. Se excluyeron todos aquellos que presentaban un nivel de conciencia bajo o signos clínicos o radiológicos de hipertensión endocraneal. En la mitad de los pacientes se administró sevoflurano como fármaco hipnótico inductor y de mantenimiento y en la otra mitad propofol. Se monitorizó la  $SjO_2$  y la presión del líquido cefalorraquídeo lumbar calculando la extracción de oxígeno cerebral. Los resultados mostraron que el sevoflurano incrementó la  $SjO_2$  y la presión del líquido cefalorraquídeo lumbar. Así mismo este fármaco generó una disminución inferior de la tasa de extracción de oxígeno cerebral y de la presión de perfusión cerebral. Con los datos obtenidos, los autores concluyeron que la anestesia inhalatoria con sevoflurano era la mejor opción en pacientes con riesgo de hipoperfusión o aporte insuficiente de oxígeno.

Yoshitani *et al.*<sup>101</sup> llevaron a cabo otro estudio prospectivo en el que incluyeron a 42 pacientes programados para artroplastia de cadera sin

patología cerebral. Se dividieron en dos grupos según recibían sevoflurano/óxido nítrico o propofol como mantenimiento anestésico. Se anotaron los datos tras realizar mediciones tanto de la  $SjO_2$  como de la  $SrcO_2$  al inicio de la intervención y tras sufrir pérdidas sanguíneas y reponerlas con transfusiones autólogas y alogénicas. A los diez minutos del inicio de la intervención, los pacientes del grupo propofol mostraron valores inferiores de  $SjO_2$  en comparación con el grupo sevoflurano (55% *versus* 71%). Así mismo, se registraron niveles similares de  $SrcO_2$  en ambos grupos. Con el descenso de la concentración de hemoglobina, los autores apreciaron un decremento en la  $SrcO_2$  sin observarse cambios en la  $SjO_2$ .

Como podemos advertir, el propósito principal de esta investigación no fue el mismo que el nuestro, ya que fue estudiar la capacidad de ambos monitores para detectar cambios en las concentraciones de hemoglobina. No obstante, como objetivo secundario persiguieron confrontar el efecto del propofol y del sevoflurano sobre la  $SjO_2$  y la  $SrcO_2$ . Como en el resto de trabajos citados, los autores observaron valores inferiores de  $SjO_2$  en el grupo que había recibido propofol en comparación con el grupo sevoflurano/óxido nítrico. Sin embargo al revés que en nuestra investigación, no lograron apreciar diferencias cuando evaluaron el efecto de los fármacos sobre la  $SrcO_2$ . La respuesta a esta cuestión radica en que a pesar de emplear el monitor INVOS<sup>®</sup> 4100S (Somanetics Corporation, Troy, MI) no recogieron la  $SrcO_2$  previa a la inducción para analizar el resto de valores. Además solo hubo un momento puntual (a los diez minutos de la intervención) en el que se compararan los niveles de  $SrcO_2$  sin otros factores

que alteraran dichos valores como cambios en la concentración de hemoglobina.

Se ha visto que la concentración de la hemoglobina afecta los valores de la  $SrcO_2$  mostrando una correlación positiva. Numerosos estudios han observado este fenómeno tanto en pérdidas compensadas como no compensadas. Torella *et al.*<sup>139</sup> investigaron la influencia de pérdidas sanguíneas sobre la  $SrcO_2$  en donantes de sangre. Demostraron que los valores de la  $SrcO_2$  eran significativamente menores tras la extracción de 470 ml de sangre, mostrando una buena correlación entre la  $SrcO_2$  y las pérdidas sanguíneas. Lassnigg *et al.*<sup>140</sup> también objetivaron una correlación fuerte entre los valores de oximetría cerebral y la concentración de hemoglobina en pacientes sometidos a la hemodilución propia de la circulación extracorpórea.

El mecanismo por el cual la concentración de hemoglobina afecta la  $SrcO_2$  no está claro. Cuando se produce una pérdida sanguínea, la extracción de oxígeno por parte de la corteza cerebral aumenta, disminuyendo la hemoglobina desoxigenada y los valores de  $SrcO_2$ . Sin embargo se ha visto que este descenso de la  $SrcO_2$  es mayor al que podríamos esperar, observando un decremento exagerado. La explicación a este fenómeno es la siguiente. Cuando la cantidad de hemoglobina en el cerebro es baja, el número de fotones detectados se incrementa. Además estos fotones son capaces de recorrer mayores distancias dando valores de longitud de onda superiores. Como se aplica la Ley de Lambert-Beer en el

cálculo de la  $SrcO_2$  se asume que la longitud de onda es constante por lo que al incrementarse genera una sobrestimación en los cambios de hemoglobina<sup>123,141</sup>. A pesar de la numerosa documentación al respecto, los efectos de la concentración de hemoglobina sobre la longitud de onda continúan siendo una incógnita.

Independientemente de los cambios en la concentración de hemoglobina, existe otro factor que ha contribuido a que estos autores<sup>101</sup>, no hayan encontrado diferencias entre el sevoflurano y el propofol sobre la  $SrcO_2$ . Es el hecho de que en el grupo sevoflurano no solo se empleó este fármaco sino que también se administró propofol en la inducción y además se añadió óxido nitroso como mantenimiento.

Por ultimo cabe citar un artículo publicado este mismo año<sup>102</sup>. Se trata de un estudio prospectivo de 40 pacientes intervenidos de artroscopia de hombro en la posición de silla de playa. Previo a la inducción anestésica, se monitorizó la  $SjO_2$  y la  $SrcO_2$ , dividiendo a los pacientes según el fármaco anestésico de mantenimiento (propofol o sevoflurano/óxido nitroso). La  $SjO_2$  fue superior en el grupo sevoflurano tras la inducción. Al mismo tiempo este grupo mostró un menor decremento respecto al grupo propofol tras la colocación del paciente ( $11 \pm 10\%$  frente a  $23 \pm 9\%$ ). En relación a la  $SrcO_2$ , los valores tras la inducción fueron similares en ambos grupos. Así mismo cuando se colocó al paciente en la posición en silla de playa, el porcentaje de pacientes que sufrieron un descenso del 20% de la  $SrcO_2$  fue parecido sin hallarse diferencias significativas. Por otro lado, analizaron la correlación

entre la  $SjO_2$  y la  $SrcO_2$ , apreciando que era débil aunque estadísticamente significativa.

Esos autores tampoco lograron encontrar diferencias en los valores de  $SrcO_2$ , entre el grupo propofol y sevoflurano. Al igual que ocurre con el trabajo de Yoshitani *et al.*<sup>101</sup>, en los dos grupos se administró propofol en la inducción anestésica y se añadió óxido nítrico en el grupo sevoflurano. Además en ambas investigaciones, se añadieron otros factores que pudieron influir sobre la  $SrcO_2$  como pérdidas sanguíneas o la colocación del paciente en la posición de silla de playa.

#### **5.4.3 Análisis de las variables hemodinámicas en los grupos propofol y sevoflurano.**

Cuando diseñamos el presente estudio, no solo tuvimos en consideración el empleo exclusivo de un hipnótico como fármaco inductor y de mantenimiento. También registramos las variables hemodinámicas que pudieron interferir en los resultados de la  $SrcO_2$ . De este modo nos aseguramos que los cambios observados eran debidos al efecto del propofol o del sevoflurano.

En relación a la PAM, no hallamos diferencias entre el grupo propofol y sevoflurano cuando analizamos la PAM media, mínima, máxima y la PAM durante la inducción y el mantenimiento anestésico. En los dos grupos se apreció un descenso de la PAM (un 12% en el grupo propofol y un 16% en el

grupo sevoflurano) respecto a los valores previos a la inducción debido al efecto vasodilatador de ambos anestésicos. Ni el propofol ni el sevoflurano han demostrado una mayor estabilidad hemodinámica en los pacientes, existiendo una gran variabilidad en los resultados de los estudios publicados hasta la fecha. En un trabajo prospectivo<sup>142</sup> realizado en 40 pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía raquídea, se compararon las variables hemodinámicas entre un grupo anestesiado con propofol y otro con sevoflurano (inducción y mantenimiento). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. En otro estudio<sup>143</sup> similar llevado a cabo en 40 procedimientos de histeroscopia, no se hallaron tampoco diferencias a lo largo de la cirugía, si bien tras la inducción la PAM fue algo inferior en el grupo propofol. Por otro lado, Sepúlveda *et al.*<sup>144</sup> lograron objetivar diferencias significativas, mostrando en este caso un mayor decremento de la PAM en el grupo sevoflurano.

Al igual que con la variable PAM, tampoco apreciamos diferencias de SaO<sub>2</sub> media, mínima, máxima, ni durante el transcurso de la cirugía. Una de las posibles causas de sufrir un descenso en la SrcO<sub>2</sub> es un bajo contenido de oxígeno en sangre por lo que en nuestros pacientes lo garantizamos incrementando la concentración inspirada de oxígeno, asegurando la vía aérea y optimizando la ventilación mecánica.

Respecto a la FC tampoco observamos diferencias en los resultados. En ambos grupos se produjo una disminución de la FC respecto a la basal tras la inducción anestésica en relación con el grado de hipnosis alcanzado.

No obstante, la FC media, mínima y máxima obtenida en ambos grupos fue similar. En algunos trabajos se ha objetivado que el propofol genera una disminución de la FC en comparación con el sevoflurano<sup>145</sup>. Esto es debido a que el propofol tiende a disminuir en cierto grado la FC por una inhibición de la respuesta simpática. Por otro lado, el efecto del sevoflurano sobre la FC es poco conocido. Parece que a las concentraciones habituales en la práctica clínica produce poca variabilidad en la FC ya que atenúa tanto la respuesta simpática como parasimpática.

#### **5.4.4 Análisis de la profundidad anestésica (BIS®) en los grupos propofol y sevoflurano.**

La cuarta variable que estudiamos en nuestros dos grupos fue la profundidad anestésica mediante el registro del BIS®. La documentación revisada ha demostrado que niveles bajos de profundidad anestésica incrementan el metabolismo cerebral y el consumo de oxígeno<sup>146</sup>. A la inversa, niveles elevados de profundidad anestésica, suponen un decremento del consumo de oxígeno. En un ensayo clínico publicado en 2006<sup>147</sup>, se comparó la  $\text{ScvO}_2$  en pacientes anestesiados con sevoflurano o desflurano. En concreto, se realizaron dos fases en el estudio. Una primera en la que se registraron los datos cuando se obtenían unos niveles de BIS® entre 40 - 50. En la segunda se incrementaba la administración de ambos anestésicos inhalatorios hasta conseguir un BIS® entre 20 - 30. Tanto con el empleo del sevoflurano como del desflurano se observaron niveles



significativos superiores de  $\text{SrcO}_2$ , reflejando un menor consumo metabólico de oxígeno secundario a una mayor profundidad anestésica.

Cuando comparamos ambos grupos en nuestra investigación, no hallamos diferencias significativas en los niveles de BIS<sup>®</sup> medio, mínimo y máximo. No obstante, observamos que en el grupo propofol los valores de BIS<sup>®</sup> mínimos fueron algo inferiores ( $29 \pm 7,3$ ) que en el grupo sevoflurano ( $36,4 \pm 6,4$ ). Es posible que en el grupo propofol nos alejáramos más de nuestro objetivo de mantener un BIS entre 40 - 60, por la mayor dificultad de predecir la concentración efecto en la anestesia endovenosa. Esto es debido a la gran variabilidad interindividual que presenta el propofol por sus propiedades farmacocinéticas<sup>148</sup>. El empleo de la TCI (*Target Controlled Infusion*) en nuestro trabajo, nos hubiese permitido administrar propofol de un modo más exacto dado que se trata de un dispositivo capaz de infundir las dosis necesarias según el peso, la talla y el sexo de cada paciente.

Por otro lado, cuando analizamos los datos en cortes transversales, objetivamos que en los tres primeros minutos tras la administración del propofol o sevoflurano, se obtuvieron valores superiores de BIS<sup>®</sup> en el grupo sevoflurano. La respuesta a este hallazgo es que la inducción inhalatoria puede ser más lenta que la realizada con propofol<sup>149</sup>. Por esto, en el grupo sevoflurano se alcanzó más tarde la profundidad anestésica. En este punto cabe la duda si las diferencias observadas fueron por una falta de unanimidad en la lectura del BIS<sup>®</sup> dependiendo del fármaco empleado. Sin embargo, los estudios publicados han demostrado que existe una relación

casi idéntica entre el BIS<sup>®</sup> y el nivel de respuesta clínica entre los distintos hipnóticos ensayados<sup>150</sup>, entre los que se incluye el propofol y el sevoflurano.

En relación a los resultados de la variable BIS<sup>®</sup>, otro dato que cabe destacar, es que tras la pérdida de la respuesta verbal en el grupo sevoflurano los niveles de BIS<sup>®</sup> se hallaban justo en el límite de 60 (entre sedación moderada y anestesia general). Esto es debido a que el BIS<sup>®</sup> calcula el índice con los datos recogidos en los últimos 15 - 30 segundos. Cuando hay cambios bruscos, como sucede en la inducción, el descenso del BIS<sup>®</sup> sufre un retraso de unos 15 segundos con respecto a la observación clínica.

A parte de las variables hemodinámicas y de la profundidad anestésica, existen elementos que influyen en la  $\text{SrcO}_2$ <sup>151</sup>. Estos factores son precisamente aquellos que también afectan al FSC o  $\text{CMRO}_2$  ya que la  $\text{SrcO}_2$  es un reflejo de su cociente. A continuación se detallan dichas variables, así como la manera en que minimizamos su efecto sobre la  $\text{SrcO}_2$  en nuestros pacientes:

- Hemoglobina: como ya expusimos los cambios en la concentración de hemoglobina varían los valores de la oximetría cerebral. Tanto es así, que se ha llegado a postular el empleo de la  $\text{SrcO}_2$  como monitor de pérdidas sanguíneas e incluso como umbral transfusional<sup>152</sup>. Por esta

razón elegimos cirugías relativamente sencillas y con sangrados mínimos.

- PaCO<sub>2</sub>: debido a su potente efecto vasodilatador sobre el sistema nervioso central con su consecuente capacidad de alterar el FSC, modificaciones leves de la PCO<sub>2</sub> puedan generar cambios en la oximetría cerebral<sup>153</sup>. En nuestro trabajo no realizamos gasometrías arteriales seriadas para asegurar una normocapnia pero verificamos en todo momento mediante el capnógrafo unos valores de PaCO<sub>2</sub> normales. Con el fin de garantizar esta normocapnia se modificó el volumen minuto a criterio del anestesiólogo, consiguiendo los valores estipulados según el protocolo del estudio.
- Temperatura: los cambios en la temperatura han demostrado tener poco o ningún efecto sobre la intensidad de absorción de la oxi y desoxihemoglobina por lo que parece que la precisión de la SrcO<sub>2</sub> no se ve afectada por la temperatura del paciente<sup>118,154</sup>. Por esta razón en el presente estudio no monitorizamos la temperatura. No obstante, no debieron ser sustanciales debido a las medidas encaminadas a este fin, como la manta de aire caliente convectivo o la escasa reposición de líquidos por pérdidas insensibles o sangrado.

## 5.5 Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio posee varias consideraciones que debemos tener en cuenta cuando analicemos nuestros resultados y extraigamos conclusiones.

Como ya hemos señalado en otras ocasiones, la primera consideración es que la medición de la  $\text{SrcO}_2$  es un tipo de monitorización que no está del todo aceptada en la actualidad ya que su interpretación es difícil por la falta de valores normales estipulados. Además existen comercializados cuatro monitores de oximetría cerebral que emplean diferentes algoritmos. Es por esto, que incluso la comparación simultánea de los valores de los distintos dispositivos en una misma circunstancia ha resultado infructuosa. De hecho, en varios trabajos se ha observado que brindan resultados absolutos dispares entre si, aunque en líneas generales muestran un tendencia similar<sup>155,156</sup>. La mayoría de publicaciones con este neuromonitor es con el tipo INVOS<sup>®</sup> al igual que en nuestro estudio. No obstante, el monitor de oximetría cerebral FORE-SIGHT<sup>®</sup> podría ser más preciso ya que además posee la ventaja de no necesitar valores basales antes de la inducción. Sin embargo a fecha de hoy, no hay evidencia que un monitor sea superior a otro, siendo considerados ambos por muchos autores como un instrumento veraz y muy sensible en la monitorización de la oxigenación cerebral.

La segunda consideración es que nuestro objetivo principal fue el valor de la  $SrcO_2$  sin evaluar otros resultados con mayor relevancia clínica como podrían ser los déficits neurocognitivos postoperatorios. Es decir, en nuestro estudio presenciamos que el sevoflurano incrementó un 3% la  $SrcO_2$  en comparación con el propofol. No obstante, no podemos asegurar que este hecho tenga trascendencia en el sentido de que los pacientes anestesiados con sevoflurano tengan menor incidencia de déficits cognitivos en el postoperatorio.

Tras analizar los datos, revisamos las historias clínicas de los cuatro pacientes que sufrieron un episodio de desaturación cerebral. Dos de ellas fueron intervenidas de tumorectomía de mama, sin verse reflejado en la historia ninguna complicación o dato que nos sugiriera disfunción cognitiva postoperatoria. Los otros dos pacientes fueron intervenidos de eventración de la pared abdominal. Uno de ellos tuvo un postoperatorio favorable como en los dos casos anteriores. El cuarto paciente presentó como único hallazgo postoperatorio fiebre en relación a una flebitis. Por tanto en ninguno de los cuatro sujetos se evidenció ningún dato clínico que nos hiciera sospechar un déficit cognitivo postoperatorio.

La tercera consideración es la limitación que tuvimos por el hecho de monitorizar en un mismo paciente a la vez la oximetría cerebral y la profundidad anestésica. En algunos pacientes hubo dificultad en colocar simultáneamente los adhesivos del NIRS y del BIS<sup>®</sup>. En este sentido se prestó especial atención en que el sensor de la  $SrcO_2$  estuviera colocado de

manera correcta con el fin de evitar valores erróneos por hallarse situado sobre los senos frontales o sobre algún cabello. Así mismo se descartaron aquellos pacientes con una región frontal insuficiente (menor a 6,5 cm) como para adherir los sensores de la SrcO<sub>2</sub> y del BIS<sup>®</sup>. Por otro lado, debemos recalcar que no se apreció una asimetría superior a 4% en ninguno de los pacientes, por lo que *a priori* no hubo lecturas erróneas por una colocación inadecuada en alguno de los sensores.

La cuarta limitación de nuestro trabajo es que no se midieron los valores de dióxido de carbono en sangre arterial basando nuestro estudio en los niveles de ETCO<sub>2</sub>. Así debemos señalar que existe una gran variabilidad interindividual en el gradiente alveolo-arterial de CO<sub>2</sub>. Pequeños cambios en la PaCO<sub>2</sub> pueden causar grandes variaciones en el FSC y por consecuencia en la medición de los valores de oximetría cerebral. Sin embargo, al igual que otros autores en estudios similares realizados en pacientes jóvenes, nos decantamos por no colocar un catéter arterial para la extracción de muestras sanguíneas por la invasividad del procedimiento y por sus potenciales complicaciones. Además, la monitorización arterial invasiva está injustificada en los procedimientos quirúrgicos incluidos en nuestro estudio dada la estabilidad con la que estas intervenciones cursan y el escaso sangrado estimado.

Por último, cabe señalar que en nuestra investigación encontramos una incidencia relativamente baja de episodios de desaturación cerebral. En concreto la incidencia hallada en nuestra población fue en torno a un 8%. En

comparación con otros trabajos publicados, nuestra incidencia de episodios de desaturación cerebral fue bastante inferior. Casati *et al.*<sup>37,38</sup> en sus dos estudios prospectivos en pacientes de edad avanzada en cirugía abdominal mayor obtuvieron una incidencia de desaturación cerebral entre un 20 y un 26%. En cirugía cardíaca, Slater *et al.*<sup>32</sup> objetivaron que hasta un 27,5% de sus pacientes presentaban episodios de desaturación cerebral, empleando el mismo umbral que nosotros para definir dichos episodios. En la cirugía de artroscopia de hombro los estudios publicados al respecto<sup>42,46</sup> mostraron valores que ascendieron hasta un 80% en el momento de colocación del paciente en la posición de silla de playa. Así mismo en los trabajos realizados en cirugía torácica en ventilación unipulmonar<sup>53</sup>, la incidencia de episodios de desaturación cerebral también fue alrededor de un 80% de los pacientes.

La primera consideración que debemos tener en cuenta cuando analicemos los resultados de estos trabajos, es la definición de desaturación cerebral empleada. El límite propuesto por la mayoría de los autores es similar al nuestro (descenso de un 20% respecto a la  $SrcO_2$  basal o un 50% del valor absoluto de la  $SrcO_2$ ). No obstante algunos de ellos no recogen la  $SrcO_2$  previa a la inducción, considerando el valor basal una vez que el paciente ha sido anestesiado. Otra discrepancia es que en algunos estudios se considera desaturación cerebral incluso si es un hallazgo puntual, no mantenido durante al menos 15 segundos.

Al margen de la definición de desaturación cerebral tomada, la mayoría de los análisis realizados han sido en sujetos de edad avanzada y en cirugías con alta probabilidad de complicaciones neurológicas. Dado que nuestros pacientes fueron menores de 65 años y en cirugía con bajo riesgo de hipoperfusión cerebral es razonable que el número de episodios de desaturación cerebral haya sido inferior al reflejado en la literatura. Como ya expusimos el objetivo de esta elección fue justo suprimir el número máximo de factores que pudiesen influir sobre la  $ScvO_2$  para poder estudiar en concreto el efecto del sevoflurano y el propofol. Sin embargo a raíz de nuestros resultados, parece lógico pensar que los futuros trabajos podrían llevarse a cabo en pacientes con mayor edad y en cirugías con mayor compromiso en la oxigenación cerebral. En estas circunstancias la incidencia de eventos de desaturación cerebral sería superior y podrían objetivarse mayores diferencias entre el grupo propofol y sevoflurano.



## **6 CONCLUSIONES.**

### **Comparación del efecto del propofol y el sevoflurano sobre la SrcO<sub>2</sub>.**

1. El grupo sevoflurano mostró valores superiores de SrcO<sub>2</sub> media, máxima y mínima respecto al grupo propofol, sin alcanzar diferencias significativas.
2. Los pacientes del grupo propofol presentaron un mayor decremento de la SrcO<sub>2</sub> respecto al valor basal en comparación con el grupo del sevoflurano ( $9,6 \pm 10,7\%$  *versus*  $4,2 \pm 7,2$ ). Las diferencias en este análisis fueron estadísticamente significativas.
3. En comparación con el grupo propofol, en el grupo sevoflurano se obtuvieron niveles superiores de SrcO<sub>2</sub> ajustada al valor basal, siendo esta diferencia significativa.
4. En el grupo propofol se registraron cuatro episodios de desaturación cerebral mientras que en el grupo sevoflurano no se observó ningún evento.

### **Relación de la SrcO<sub>2</sub> con las variables de la muestra.**

1. Los pacientes de más edad y con mayor comorbilidad y riesgo anestésico ASA, presentaron valores basales inferiores de SrcO<sub>2</sub>, sin llegar a la significación estadística.
2. No se encontró ninguna relación entre los valores basales de SrcO<sub>2</sub> y sexo e IMC de los pacientes.

**Valoración del efecto del sevoflurano y el propofol sobre las variables hemodinámicas.**

1. Los valores medio, mínimo y máximo de la PAM, la FC y la SaO<sub>2</sub> fueron similares en los grupos propofol y sevoflurano.
2. No se hallaron diferencias entre ambos grupos cuando se analizaron las variables hemodinámicas en cortes transversales a lo largo de la intervención quirúrgica.

**Comparación de la profundidad anestésica (BIS<sup>®</sup>) en los grupos propofol y sevoflurano.**

1. Los valores medio, mínimo y máximo de BIS<sup>®</sup> fueron similares en ambos grupos.
2. .En el grupo sevoflurano, las cifras de BIS<sup>®</sup> fueron superiores durante los tres primeros minutos tras la inducción anestésica, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

## ***7 BIBLIOGRAFÍA.***

1. Guyton AC. Textbook of medical physiology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 1991.
2. James E. Cottrell DSS. Cottrell and Young's Neuroanesthesia. 5 ed. Philadelphia: Mosby, Inc; 2010.
3. Miller RD. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone. Elsevier; 2010.
4. Frost EAM. Clinical anesthesia in neurosurgery. 2nd ed. Boston: Butterworth; 1991.
5. Torres LM. Tratado de Anestesia. First ed. Madrid: Arán Ediciones; 2001.
6. Christopher Taylor NH. Applied cerebral physiology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2010;11:343-8.
7. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S768-86.
8. Castrejon S, Cortes M, Salto ML, et al. Mejora del pronóstico tras parada cardiorrespiratoria de causa cardiaca mediante el empleo de hipotermia moderada: comparación con un grupo control. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:733-41.
9. Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation* 2001;49:273-7.
10. Diringier MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004;32:1489-95.
11. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet* 2006;368:694-703.
12. Grogan K, Stearns J, Hogue CW. Brain protection in cardiac surgery. *Anesthesiol Clin* 2008;26:521-38.
13. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977;198:1264-7.
14. Ferrari M, Giannini I, Sideri G, Zanette E. Continuous non invasive monitoring of human brain by near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 1985;191:873-82.
15. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009;103 Suppl 1:i3-13.
16. Casati A, Spreafico E, Putzu M, Fanelli G. New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anestesiol* 2006;72:605-25.
17. Tan ST. Cerebral oximetry in cardiac surgery. *Hong Kong Med J* 2008;14:220-5.
18. Rodriguez L, Salvador L, Valero R, Carrero E, Fontanals J, Fabregas N. Valoración del comportamiento de la oximetría cerebral por infrarrojos durante la angioplastia percutánea de carótida interna. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 2006;53:633-8.
19. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;11:274-81.
20. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007;104:51-8.
21. Sanabria P. Casos clínicos. Oximetría cerebral transcutánea. Compañía Española de Reprografía y Servicios, S.A. ed. Madrid; 2010.
22. Edmonds HL, Jr., Ganzel BL, Austin EH, 3rd. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8:147-66.

23. Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt* 2003;42:2915-22.
24. Springett RJ, Wylezinska M, Cady EB, Hollis V, Cope M, Delpy DT. The oxygen dependency of cerebral oxidative metabolism in the newborn piglet studied with <sup>31</sup>P NMRS and NIRS. *Adv Exp Med Biol* 2003;530:555-63.
25. Smith M, Elwell C. Near-infrared spectroscopy: shedding light on the injured brain. *Anesth Analg* 2009;108:1055-7.
26. Tisdall MM, Tachtsidis I, Leung TS, Elwell CE, Smith M. Increase in cerebral aerobic metabolism by normobaric hyperoxia after traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2008;109:424-32.
27. Highton D, Elwell C, Smith M. Noninvasive cerebral oximetry: is there light at the end of the tunnel? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:576-81.
28. Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, et al. Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *Neuroimage* 2006;29:697-705.
29. Kakihana Y, Matsunaga A, Yasuda T, Imabayashi T, Kanmura Y, Tamura M. Brain oxymetry in the operating room: current status and future directions with particular regard to cytochrome oxidase. *J Biomed Opt* 2008;13:033001.
30. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum* 2004;7:E376-81.
31. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1856-64; discussion 64-5.
32. Slater JP, Guarino T, Stack J, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87:36-44.
33. De Tournay-Jette E, Dupuis G, Bherer L, Deschamps A, Cartier R, Denault A. The Relationship Between Cerebral Oxygen Saturation Changes and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:95-104.
34. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
35. Joshi B, Ono M, Brown C, et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2012;114:503-10.
36. Monk TG, Weldon J, Van der Aa MT. Cerebral Oxygen Desaturations Are Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients. *Anesthesiology* 2002; 96: p A40.
37. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, et al. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 2005;101:740-7, .
38. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, et al. Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:59-65.
39. Bhatti MT, Enneking FK. Visual loss and ophthalmoplegia after shoulder surgery. *Anesth Analg* 2003;96:899-902, .
40. Pohl A, Cullen DJ. Cerebral ischemia during shoulder surgery in the upright position: a case series. *J Clin Anesth* 2005;17:463-9.
41. Friedman DJ, Parnes NZ, Zimmer Z, Higgins LD, Warner JJ. Prevalence of cerebrovascular events during shoulder surgery and association with patient position. *Orthopedics* 2009;32:256.

42. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al. Cerebral oxygen desaturation events assessed by near-infrared spectroscopy during shoulder arthroscopy in the beach chair and lateral decubitus positions. *Anesth Analg* 2010;111:496-505.
43. Rains DD, Rooke GA, Wahl CJ. Pathomechanisms and complications related to patient positioning and anesthesia during shoulder arthroscopy. *Arthroscopy* 2011;27:532-41.
44. Dippmann C, Winge S, Nielsen HB. Severe cerebral desaturation during shoulder arthroscopy in the beach-chair position. *Arthroscopy* 2010;26:S148-50.
45. Fischer GW, Torrillo TM, Weiner MM, Rosenblatt MA. The use of cerebral oximetry as a monitor of the adequacy of cerebral perfusion in a patient undergoing shoulder surgery in the beach chair position. *Pain Pract* 2009;9:304-7.
46. Moerman AT, De Hert SG, Jacobs TF, De Wilde LF, Wouters PF. Cerebral oxygen desaturation during beach chair position. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:82-7.
47. Cho H, Nemoto EM, Yonas H, Balzer J, Sciabassi RJ. Cerebral monitoring by means of oximetry and somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1998;89:533-8.
48. Samra SK, Dy EA, Welch K, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2000;93:964-70.
49. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, et al. Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:646-50.
50. Rigamonti A, Scandroglio M, Minicucci F, Magrin S, Carozzo A, Casati A. A clinical evaluation of near-infrared cerebral oximetry in the awake patient to monitor cerebral perfusion during carotid endarterectomy. *J Clin Anesth* 2005;17:426-30.
51. Pedrini L, Magnoni F, Sensi L, et al. Is Near-Infrared Spectroscopy a Reliable Method to Evaluate Clamping Ischemia during Carotid Surgery? *Stroke Res Treat* 2012;2012:156975.
52. Pennekamp CW, Bots ML, Kappelle LJ, Moll FL, de Borst GJ. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:539-45.
53. Hemmerling TM, Bluteau MC, Kazan R, Bracco D. Significant decrease of cerebral oxygen saturation during single-lung ventilation measured using absolute oximetry. *Br J Anaesth* 2008;101:870-5.
54. Tang L, Kazan R, Taddei R, Zaouter C, Cyr S, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2012;108:623-9.
55. Suehiro K, Okutai R. Cerebral Desaturation During Single-Lung Ventilation Is Negatively Correlated With Preoperative Respiratory Functions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:127-30.
56. Ekelund A, Kongstad P, Saveland H, et al. Transcranial cerebral oximetry related to transcranial Doppler after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:1029-35.
57. Constantoyannis C, Sakellaropoulos GC, Kagadis GC, et al. Transcranial cerebral oximetry and transcranial doppler sonography in patients with ruptured cerebral aneurysms and delayed cerebral vasospasm. *Med Sci Monit* 2007;13:35-40.
58. Asgari S, Rohrborn HJ, Engelhorn T, Fauser B, Stolke D. Intraoperative measurement of cortical oxygen saturation and blood volume adjacent to cerebral arteriovenous malformations using near-infrared spectroscopy. *Neurosurgery* 2003;52:1298-304.
59. Calderon-Arnulphi M, Alaraj A, Slaviv KV. Near infrared technology in neuroscience: past, present and future. *Neurol Res* 2009;31:605-14.

60. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959;39:183-238.
61. Poca MA, Sahuquillo J, Monforte R, Vilalta A. Métodos globales de monitorización de la hemodinámica cerebral en el paciente neurocrítico: fundamentos, controversias y actualizaciones en las técnicas de oximetría yugular. *Neurocirugía (Astur)* 2005;16:301-22.
62. Schell RM, Cole DJ. Cerebral monitoring: jugular venous oximetry. *Anesth Analg* 2000;90:559-66.
63. Rose JC, Neill TA, Hemphill JC, 3rd. Continuous monitoring of the microcirculation in neurocritical care: an update on brain tissue oxygenation. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:97-102.
64. Poca MA, Sahuquillo J, Mena MP, Vilalta A, Riveiro M. Actualizaciones en los métodos de monitorización cerebral regional en los pacientes neurocríticos: presión tisular de oxígeno, microdiálisis cerebral y técnicas de espectroscopía por infrarrojos. *Neurocirugía (Astur)* 2005;16:385-410.
65. Badenes R, Maruenda A, García M, Blasco L, Ballester M. Monitorización de la presión tisular cerebral de oxígeno. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2007;54:612-20.
66. Leslie K, Davidson AJ. Awareness during anesthesia: a problem without solutions? *Minerva Anestesiologia* 2010;76:624-8.
67. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology* 2006;104:847-64.
68. Kent CD, Domino KB. Depth of anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiology* 2009;22:782-7.
69. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005;101:765-73.
70. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998;89:671-7.
71. Jorge Castillo EC, Carmen Gomar, Antonio Villlonga. Fundación Europea de Enseñanza en Anestesiología. *Farmacología en Anestesiología*. Ergon ed. Madrid; 2003.
72. G. Edward Morgan Jr MSM. *Anestesiología clínica. Manual Moderno* ed. Mexico; 2007.
73. Kaisti KK, Langsjö JW, Aalto S, et al. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003;99:603-13.
74. Dagal A, Lam AM. Cerebral autoregulation and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiology* 2009;22:547-52.
75. Hewitt PB, Chu DL, Polkey CE, Binnie CD. Effect of propofol on the electrocorticogram in epileptic patients undergoing cortical resection. *Br J Anaesth* 1999;82:199-202.
76. Engelhard K, Werner C. Inhalational or intravenous anesthetics for craniotomies? Pro inhalational. *Curr Opin Anaesthesiology* 2006;19:504-8.
77. Feng CS, Ma HC, Yue Y, Zhang YQ, Qu XD. Effect of propofol on the activation of nuclear factor-kappa B and expression of inflammatory cytokines in cerebral cortex during transient focal cerebral ischemia-reperfusion: experiment with rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004;84:2110-4.
78. Leslie K, Williams DL. Postoperative pain, nausea and vomiting in neurosurgical patients. *Curr Opin Anaesthesiology* 2005;18:461-5.
79. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiology Scand* 2001;45:4-13.
80. Fontaine M, Dubost J, Bienvenu F, Ferrenq Dubost R, Proton G, Piriou V. Severe bronchospasm using Diprivan in a patient allergic to peanut and birch. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:147-9.



81. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol* 2009;75:339-44.
82. Mehta N, DeMunter C, Habibi P, Nadel S, Britto J. Short-term propofol infusions in children. *Lancet* 1999;354:866-7.
83. Chukwuemeka A, Ko R, Ralph-Edwards A. Short-term low-dose propofol anaesthesia associated with severe metabolic acidosis. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:651-5.
84. Beck DH, Doepfmer UR, Sinemus C, Bloch A, Schenk MR, Kox WJ. Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. *Br J Anaesth* 2001;86:38-43.
85. Ishibe Y, Gui X, Uno H, Shiokawa Y, Umeda T, Suekane K. Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. *Anesthesiology* 1993;79:1348-53.
86. Landoni G, Bignami E, Oliviero F, Zangrillo A. Halogenated anaesthetics and cardiac protection in cardiac and non-cardiac anaesthesia. *Ann Card Anaesth* 2009;12:4-9.
87. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:502-11.
88. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1707-32.
89. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009;30:2769-812.
90. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth* 1995;7:564-77.
91. Pean D, Floch H, Beliard C, et al. Propofol versus sevoflurane for fiberoptic intubation under spontaneous breathing anesthesia in patients difficult to intubate. *Minerva Anesthesiol* 2010;77:780-6.
92. Schlunzen L, Juul N, Hansen KV, Gjedde A, Cold GE. Regional cerebral glucose metabolism during sevoflurane anaesthesia in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:603-9.
93. Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 1999;91:677-80.
94. De Deyne C, Joly LM, Ravussin P. Newer inhalation anaesthetics and neuro-anaesthesia: what is the place for sevoflurane or desflurane?. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:367-74.
95. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, et al. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003;98:329-36.
96. Jaaskelainen SK, Kaisti K, Suni L, Hinkka S, Scheinin H. Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. *Neurology* 2003;61:1073-8.
97. Solt K, Eger EI, 2nd, Raines DE. Differential modulation of human N-methyl-D-aspartate receptors by structurally diverse general anesthetics. *Anesth Analg* 2006;102:1407-11.
98. Zhang J, Liang WM. Effects of volatile anesthetics on cortical somatosensory evoked potential and Bispectral index. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005;85:2700-3.
99. Cole CD, Gottfried ON, Gupta DK, Couldwell WT. Total intravenous anesthesia: advantages for intracranial surgery. *Neurosurgery* 2007;61:369-77; discussion 77-8.

100. Lovell AT, Owen-Reece H, Elwell CE, Smith M, Goldstone JC. Continuous measurement of cerebral oxygenation by near infrared spectroscopy during induction of anesthesia. *Anesth Analg* 1999;88:554-8.
101. Yoshitani K, Kawaguchi M, Iwata M, et al. Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005;94:341-6.
102. Jeong H, Jeong S, Lim HJ, Lee J, Yoo KY. Cerebral Oxygen Saturation Measured by Near-infrared Spectroscopy and Jugular Venous Bulb Oxygen Saturation during Arthroscopic Shoulder Surgery in Beach Chair Position under Sevoflurane-Nitrous Oxide or Propofol-Remifentanil Anesthesia. *Anesthesiology* 2012;116:1047-56.
103. Scott D, Kelley MD. Monitoring level of consciousness during anesthesia and sedation. Newton MA: .Aspect Medical Systems, Inc.; 2003.
104. Brown H, Prescott R. . Applied Mixed Models in Medicine. 2nd ed. Chichester, West Sussex, England; 2006.
105. Duffy CM, Matta BF. Sevoflurane and anesthesia for neurosurgery: a review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000;12:128-40.
106. Koenig HM. What's up with the new volatile anesthetics, desflurane and sevoflurane, for neurosurgical patients? *J Neurosurg Anesthesiol* 1994;6:229-32.
107. Smythe PR, Samra SK. Monitors of cerebral oxygenation. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:293-313.
108. C. Dean Kurth JMS, D. Benaron and B. Chance. Near-infrared monitoring of the cerebral circulation *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 1993;9:163-70.
109. Lewis SB, Myburgh JA, Thornton EL, Reilly PL. Cerebral oxygenation monitoring by near-infrared spectroscopy is not clinically useful in patients with severe closed-head injury: a comparison with jugular venous bulb oximetry. *Crit Care Med* 1996;24:1334-8.
110. McLeod AD, Igielman F, Elwell C, Cope M, Smith M. Measuring cerebral oxygenation during normobaric hyperoxia: a comparison of tissue microprobes, near-infrared spectroscopy, and jugular venous oximetry in head injury. *Anesth Analg* 2003;97:851-6.
111. Leyvi G, Bello R, Wasnick JD, Plestis K. Assessment of cerebral oxygen balance during deep hypothermic circulatory arrest by continuous jugular bulb venous saturation and near-infrared spectroscopy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:826-33.
112. Henson DB, Evans J, Chauhan BC, Lane C. Influence of fixation accuracy on threshold variability in patients with open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:444-50.
113. Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chlebowski S, Henson LC. Estimation of jugular venous O<sub>2</sub> saturation from cerebral oximetry or arterial O<sub>2</sub> saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monit Comput* 2000;16:191-9.
114. G.W. Fischer GS. Cerebral oximetry in cardiac and major vascular surgery. *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia* 2010;2:249-56.
115. Murkin JM. Near infrared cerebral oxygenation monitoring. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2009;13:152-4.
116. Hamamatsu Photonics K,K., 2000 (página en internet). Disponible en: <http://www.hamamatsu.com/>
117. Davie SN, Grocott HP. Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology* 2012;116:834-40.
118. Cas Medical Systems. 2007 (página en internet). Disponible en: <http://www.casmed.com/>
119. Strangman G, Boas DA, Sutton JP. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry* 2002;52:679-93.

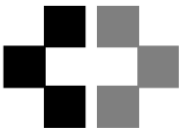
120. MacLeod D IK, Vacchiano C. Simultaneous comparison of FORE-SIGHT and INVOS cerebral oximeters to jugular bulb and arterial cooximetry measurements in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2009;108 (SCA Suppl): SCA 56.
121. Kazan R, Bracco D, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications. *Br J Anaesth* 2009;103:811-6.
122. Fischer GW, Lin HM, Krol M, et al. Noninvasive cerebral oxygenation may predict outcome in patients undergoing aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:815-21.
123. Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:302-6.
124. Misra M, Stark J, Dujovny M, Widman R, Ausman JI. Transcranial cerebral oximetry in random normal subjects. *Neurol Res* 1998;20:137-41.
125. Heringlake M, Garbers C, Kabler JH, et al. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011;114:58-69.
126. Papadopoulos G, Karanikolas M, Liarmakopoulou A, Berris A. Baseline cerebral oximetry values in elderly patients with hip fractures: A prospective observational study. *Injury* 2011;42:1328-32.
127. Manohar M. Regional brain blood flow and cerebral cortical O<sub>2</sub> consumption during sevoflurane anesthesia in healthy isocapnic swine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8:1268-75.
128. Scheller MS, Tateishi A, Drummond JC, Zornow MH. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 1988;68:548-51.
129. Mielck F, Stephan H, Weyland A, Sonntag H. Effects of one minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO<sub>2</sub> reactivity in cardiac patients. *Anesth Analg* 1999;89:364-9.
130. Van Hemelrijck J, Fitch W, Mattheussen M, Van Aken H, Plets C, Lauwers T. Effect of propofol on cerebral circulation and autoregulation in the baboon. *Anesth Analg* 1990;71:49-54.
131. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kohlhausen S. Effect of Disoprivan (propofol) on the circulation and oxygen consumption of the brain and CO<sub>2</sub> reactivity of brain vessels in the human. *Anaesthesist* 1987;36:60-5.
132. Kitano H, Kirsch JR, Hurn PD, Murphy SJ. Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1108-28.
133. Clarkson AN, Clarkson J, Jackson DM, Sammut IA. Mitochondrial involvement in transhemispheric diaschisis following hypoxia-ischemia: Clomethiazole-mediated amelioration. *Neuroscience* 2007;144:547-61.
134. Hans P, Bonhomme V. Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:498-503.
135. Jansen GF, van Praagh BH, Kedaria MB, Odoom JA. Jugular bulb oxygen saturation during propofol and isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing brain tumor surgery. *Anesth Analg* 1999;89:358-63.
136. Munoz HR, Nunez GE, de la Fuente JE, Campos MG. The effect of nitrous oxide on jugular bulb oxygen saturation during remifentanil plus target-controlled infusion propofol or sevoflurane in patients with brain tumors. *Anesth Analg* 2002;94:389-92.
137. Kawano Y, Kawaguchi M, Inoue S, et al. Jugular bulb oxygen saturation under propofol or sevoflurane/nitrous oxide anesthesia during deliberate mild hypothermia in neurosurgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:6-10.

138. Liao R, Li J, Liu J. Volatile induction/maintenance of anaesthesia with sevoflurane increases jugular venous oxygen saturation and lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:369-76.
139. Torella F, Cowley R, Thorniley MS, McCollum CN. Monitoring blood loss with near infrared spectroscopy. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2002;132:199-203.
140. Lassnigg A, Hiesmayr M, Keznickl P, Mullner T, Ehrlich M, Grubhofer G. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass measured by near-infrared spectroscopy: effects of hemodilution, temperature, and flow. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:544-8.
141. Yoshitani K, Kawaguchi M, Okuno T, et al. Measurements of optical pathlength using phase-resolved spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2007;104:341-6.
142. 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.
143. Hong JY, Oh JI, Kim SM. Comparison of sevoflurane-nitrous oxide and target-controlled propofol with fentanyl anesthesia for hysteroscopy. *Yonsei Med J* 2002;43:420-6.
144. Sepulveda P, Nunez G, Ramos M, Recart A. Comparación de la inducción anestésica rápida con sevofluorano frente a propofol controlada por ordenador a biofase (TCI efecto). *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2008;55:461-7.
145. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 2003;98:34-40.
146. Stein EJ, Glick DB, Minhaj MM, Drum M, Tung A. Relationship between anesthetic depth and venous oxygen saturation during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2010;113:35-40.
147. Fassoulaki A, Kaliontzi H, Petropoulos G, Tsaroucha A. The effect of desflurane and sevoflurane on cerebral oximetry under steady-state conditions. *Anesth Analg* 2006;102:1830-5.
148. Servin FS. Update on pharmacology of hypnotic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:473-7.
149. Bordes M, Cros AM. Inhalation induction with sevoflurane in paediatrics: what is new?. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:413-6.
150. Glass PS, Bloom M, Kearsse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.
151. Frost EA. Cerebral Oximetry: Emerging Applications for an Established Technology. *Anesthesiology News* 2012;38.
152. Torella F, Cowley RD, Thorniley MS, McCollum CN. Regional tissue oxygenation during hemorrhage: can near infrared spectroscopy be used to monitor blood loss? *Shock* 2002;18:440-4.
153. Panerai RB, Dineen NE, Brodie FG, Robinson TG. Spontaneous fluctuations in cerebral blood flow regulation: contribution of PaCO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 2010;109:1860-8.
154. Sfarenì R, Boffi A, Quaresima V, Ferrari M. Near infrared absorption spectra of human deoxy- and oxyhaemoglobin in the temperature range 20-40 degrees C. *Biochim Biophys Acta* 1997;1340:165-9.
155. Yoshitani K, Kawaguchi M, Tatsumi K, Kitaguchi K, Furuya H. A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near-infrared spectrophotometers. *Anesth Analg* 2002;94:586-90.
156. Hyttel-Sorensen S, Sorensen LC, Riera J, Greisen G. Tissue oximetry: a comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and

dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm. Biomed Opt Express 2011;2:3047-57.

## **8 ANEXOS.**

## 8.1 ANEXO 1. Consentimiento informado.

	<p>Servicio Canario de Salud</p>
<p>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr.Negrin</p>	
<p><b>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO</b>  <b>“Comparación del efecto de sevoflurano versus propofol sobre la saturación regional de oxígeno ”</b></p>	
<p>Estimado/a Señor/a:</p> <p>Su médico le ha solicitado, participar en este estudio, ahora y en cumplimiento de la Ley 41/2002 de 14 de Noviembre “Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica” reiteramos la explicación dada verbalmente, ahora, por escrito con objeto de que nos autorice a incluirlo en el mismo. Es importante que usted conozca y entienda la finalidad y los procedimientos llevados a cabo en este estudio, lea atentamente esta información y no dude en preguntar toda aquellas cuestiones que no le queden claras.</p>	
<p><b>OBJETIVO DEL ESTUDIO</b></p>	
<p>Observar si distintas técnicas de anestesia general ( inhalatoria e intravenosa) con los fármacos mas frecuentemente empleados en anestesia influyen en la saturación regional cerebral de oxígeno.</p>	
<p><b>DESCRIPCION DEL ESTUDIO</b></p>	
<p>Según la práctica clínica habitual a usted se le realizará una anestesia general inhalatoria o intravenosa. Mediante un sensor que se le pegará en la frente se registra la saturación regional cerebral de oxígeno durante la intervención quirúrgica. Es un método no invasivo.</p>	
<p><b>RIESGOS DEL ESTUDIO</b></p>	
<p>No se prevé que su participación en el estudio pueda resultar perjudicial para su salud.</p>	
<p><b>BENEFICIOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO</b></p>	
<p>Su médico controlará su enfermedad y su evolución estrechamente durante todo el estudio.</p>	
<p><b>OBLIGACIONES</b></p>	
<p>Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Usted puede negarse a participar. Así mismo podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin que de ello, se derive ningún perjuicio ni pérdida de los beneficios sanitarios a los que Usted tiene derecho.</p>	
<p><b>AVANCES EN EL CONOCIMIENTO</b></p>	
<p>Usted será informado de todos los avances o nuevos descubrimientos que se realicen durante el curso de esta investigación que puedan influir en su salud.</p>	
<p><b>CONFIDENCIALIDAD</b></p>	
<p>Siguiendo la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de datos de carácter personal, todos los datos recogidos en el transcurso del estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y serán utilizados únicamente para la valoración del estudio sin desvelar en ningún momento los datos de su identificación. Todas las personas que forman parte del equipo investigador están obligadas a mantener el secreto profesional.</p>	



**COMITES ETICOS**

Del presente protocolo de estudio ha tenido conocimiento el Comité de Ética e Investigación Clínica de este hospital.

**DECLARACION**

D/DÑA:.....con D D.N.I.  
.....

Mediante el presente documento **DOY MI AUTORIZACION** para participar en este estudio

- He leído la información y he podido hacer preguntas sobre la misma, entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevaran a cabo en el estudio.
- Considero que la información recibida es suficiente y la comprendo.
- He hablado con la Dra. Valencia / Kuhlmorgen ( investigadoras)
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos

Y para que así conste, firmo el presente documento, después de haberlo leído y comprendido, y por mi propia voluntad.

**En Las Palmas de Gran Canaria ,a....de.....de.....**

**Firma del Participante**

D/D°..... con DNI  
....., soy testigo de que D/DÑA.....con  
DNI.....

- Ha leído la información y ha podido hacer preguntas sobre la misma, entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevaran a cabo en el estudio.

**En Las Palmas de Gran Canaria, a....de.....de.....**

**Firma del Testigo.**



## 8.2 ANEXO 2. Hoja de recogida de datos.

**EDAD:**

**PESO:**

**ALTURA** (metro):

**SEXO**  MASC  FEM

**ASA**  1  2  3

**CIRUGÍA**  Mamaria  Defecto de pared  Cirugía menor de la mano  
 Tiroidea

**COMORBILIDAD:**  Respiratoria  Renal  HTA  Diabetes Mellitus

Otros:

**DESATURACIÓN CEREBRAL**  SI  NO

	NIRS D/I	BIS	DOSIS SEVO/ PROPO MG/KG/H	TAM	FC	SAO <sub>2</sub>
BASAL						
MIN 1						
MIN 2						
MIN 3						
IOT						
MIN 4						
MIN 5						
MIN 10						
MIN15						
MIN 20						
MIN 25						
MIN 30						
MIN 35						
MIN 40						
MIN 45						
MIN 50						
MIN 55						
MIN 60						
MIN 65						
MIN 70						
MIN 75						
MIN 80						

	NIRS D/I	BIS	DOSIS SEVO/ PROPO MG/KG/H	TAM	FC	SAO2
MIN 85						
MIN 90						
MIN 95						
MIN 100						
MIN 105						
MIN 110						
MIN 115						
MIN 120						
MIN 125						
MIN 130						
MIN 135						
MIN 140						
MIN 145						
MIN 150						

