

VNIVERSITAT  VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Cirugía

Programa de Doctorado 040-F. Cirugía y sus Especialidades



DOSIFICACIÓN DEL PROPOFOL EN PACIENTES CON  
OBESIDAD MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA  
BARIÁTRICA. ESTUDIO OBSERVACIONAL DE  
COHORTES.

## **TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

Dña. Rocío Ramos Aparici

Dirigida por:

Prof. Dr. José María Palanca Sanfrancisco

Dr. Manuel Alós Almiñana

Valencia 2015



Prof. Dr. José María Palanca Sanfrancisco

Catedrático de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

Universitat de València

Dr. Manuel Alós Almiñana

Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Hospital Clínico Universitario de Valencia

CARTIFICAN:

Que el trabajo presentado por Dña. Rocío Ramos Aparici, licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, titulado: “DOSIFICACIÓN DEL PROPOFOL EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA. ESTUDIO OBSERVACIONAL DE COHORTES”.

Ha sido realizado íntegramente, por Dña. Rocío Ramos Aparici, bajo nuestra dirección, para optar al grado de doctor.

Y para que así conste, se firma el presente certificado en Valencia, a 11 de septiembre de 2015.

Prof. Dr. J.M. Palanca Sanfrancisco

Dr. M. Alós Almiñana



A mis padres, Carmen y Severino, por lo que soy, y por todo lo que me han dado y dan para llegar donde he llegado.

## Agradecimientos:

La realización del presente trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda de un gran equipo humano al que quiero, sinceramente dar las gracias.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores, Dr. Palanca y Dr. Alós, primero por su paciencia, y segundo por toda la sabiduría científica y buen hacer que poseen y que día a día me han ido transmitiendo. Gracias de verdad.

También quiero agradecer, por todo el trabajo y colaboración prestada a Carlos Peña del servicio de Farmacia.

A todo el equipo de Cirugía Bariátrica del Hospital General de Castellón; Miguel Ibáñez, Ana Hertfart, Manolo Laguna y al Dr. José Luis Salvador, Jefe de Servicio, por los medios y recursos puestos a mi alcance para poder llevar a cabo este trabajo.

También quiero agradecer al equipo de enfermería del quirófano 12; a Julia, Raquel, Maleni y M<sup>a</sup> Jose, por haberme puesto tan fácil el día a día, en el manejo del paciente obeso en quirófano, en cada recogida de muestras y datos informáticos de cada paciente, por la profesionalidad y coordinación llevadas a cabo.

Gracias también a todos los profesionales que integran mi Servicio de Anestesia, por su apoyo continuo y por la ayuda prestada siempre que la he necesitado.



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	15
<b>1.1. Definición de obesidad</b>	15
<b>1.2. Alteraciones asociadas a la obesidad</b>	18
1.2.1. Obesidad y sistema respiratorio	19
1.2.2. Obesidad y sistema cardiovascular	21
1.2.3. Obesidad y sistema endocrino	22
1.2.4. Obesidad y sistema gastrointestinal	22
1.2.5. Obesidad e inflamación	23
1.2.6. Obesidad y cáncer	24
<b>1.3. Epidemiología de la obesidad</b>	26
<b>1.4. Tratamiento de la obesidad</b>	28
1.4.1. Farmacológico	29
1.4.2. Quirúrgico	30
1.4.2.1. Justificación	30
1.4.2.2. Indicaciones	31
1.4.2.3. Contraindicaciones	33
1.4.2.4. Descripción de las técnicas	33
1.4.2.4.1. Simples o restrictivas	34
1.4.2.4.2. Complejas o mixtas	36
<b>1.5. Manejo perioperatorio del paciente obeso</b>	42
1.5.1. Evaluación preoperatoria de la vía aérea	42
1.5.2. Evaluación de la función respiratoria	44
1.5.3. Evaluación de la función cardiovascular	45

1.5.4. Evaluación de la función digestiva	46
<b>1.6. Complicaciones postoperatorias derivadas de la cirugía en el paciente obeso</b>	<b>46</b>
<b>1.7. Monitorización de la profundidad hipnótica</b>	<b>49</b>
1.7.1. Generalidades	49
1.7.2. Entropía	51
<b>1.8. Sistema Target Controlled Infusión (TCI)</b>	<b>52</b>
1.8.1. Concepto de TCI	52
1.8.2. Propofol y TCI	56
<b>1.9. Dosificación de propofol en el obeso mórbido</b>	<b>59</b>
1.9.1. Propofol	59
1.9.2. Características físico químicas	59
1.9.3. Mecanismo de acción	60
1.9.4. Farmacocinética	62
1.9.5. Dosificación	63
1.9.6. Otros efectos	64
<b>1.10. Farmacología y obesidad mórbida</b>	<b>64</b>
1.10.1. Cambios que afectan a la farmacocinética y farmacodinamia en la obesidad mórbida	65
1.10.2. Problemática de la dosificación de propofol en la obesidad	67
1.10.3. Cuantificación de propofol en muestras biológicas	75
<b>2. HIPÓTESIS</b>	<b>77</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>79</b>
<b>3.1. Objetivo principal</b>	<b>79</b>
<b>3.2. Objetivos secundarios</b>	<b>79</b>

<b>4. METODOLOGÍA</b>	81
<b>4. 1. Pacientes</b>	81
<b>4. 2. Diseño de estudio</b>	82
<b>4. 3. Recogida de datos</b>	85
<b>4. 4. Toma de muestras</b>	86
<b>4. 5. Cuantificación del propofol</b>	87
4.5.1. Materiales	87
4.5.2. Técnica analítica	88
<b>4. 6. Validación de la técnica analítica</b>	91
4.6.1. Linealidad	93
4.6.2. Límite de detección	94
4.6.3. Límite inferior de cuantificación (LLOQ)	94
4.6.4. Precisión	95
4.6.5. Exactitud	96
4.6.6. Selectividad	96
4.6.7. Recuperación	97
<b>4.7. Variables a estudio</b>	97
4.7.1. Variables biométricas, clínicas y terapéuticas	97
4.7.2. Variables de resultado clínico	98
4.7.3. Concentraciones séricas de propofol	99
4.7.4. Estudio de la eficacia predictiva del modelo farmacocinético	100
<b>4. 8. Métodos estadísticos</b>	102
<b>4. 9. Aspectos éticos del estudio</b>	104
<b>4. 10. Limitaciones de estudio</b>	105

<b>5. RESULTADOS</b>	107
<b>5.1. Análisis descriptivo global de la población incluida en el estudio</b>	107
5.1.1. Edad	107
5.1.2. Sexo	108
5.1.3. Peso total (TBW, en kg)	108
5.1.4. Altura (ALT, en cm)	109
5.1.5. Índice de masa corporal (IMC en kg/m <sup>2</sup> )	110
5.1.6. Peso ideal (PI, en kg)	111
5.1.7. Peso corregido por la fórmula de Servin (PC en kg)	112
5.1.8. Clasificación ASA	113
<b>5.2. Validación de la técnica analítica</b>	114
5.2.1. Selectividad	114
5.2.2. Linealidad	116
5.2.3. Límite de detección y límite de cuantificación	118
5.2.4. Exactitud y precisión	118
5.2.5. Recuperación	119
<b>5.3. Concentración experimental de propofol</b>	119
<b>5.4. Análisis de cohortes</b>	123
5.4.1. Evaluación de las concentraciones de propofol en función del tipo de dosificación y del tiempo de muestreo	124
5.4.2. Comportamiento predictivo del modelo farmacocinético seleccionado en el sistema TCI, en función del método de dosificación de propofol seleccionado, peso total o peso corregido	128
5.4.2.1. Performance error (PE)	128

5.4.2.2. Median performance error (MDPE)	128
5.4.2.3. Median absolute performance error (MDAPE)	129
5.4.2.4. Wobble	129
5.4.2.5. Divergence	130
5.4.3. Análisis de la profundidad anestésica durante el periodo perioperatorio	134
5.4.4. Análisis de la estabilidad hemodinámica durante el periodo perioperatorio	139
5.4.4.1. Riesgo de hipotensión	139
5.4.4.2. Riesgo de hipotensión severa	142
5.4.4.3. Riesgo de bradicardia	145
5.4.4.4. Evaluación de la calidad del proceso anestésico	147
<b>6. DISCUSIÓN</b>	151
<b>7. CONCLUSIONES</b>	163
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	165
<b>9. ANEXOS</b>	184
9.1. Anexo 1. Informe del Comité de Investigación Clínica	183
9.2. Anexo 2. Consentimiento Informado paciente	184
9.3. Anexo 3. Listado de figuras y tablas	186





## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Definición de obesidad**

La palabra obesidad deriva del latín *obesus*, que viene a significar “engordar por comer” (1). La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial, fruto de la interacción entre genotipo y ambiente. Resulta muy difícil establecer una única causa en la mayoría de los pacientes que desarrollan obesidad.

Existe una influencia genética claramente establecida. La lista de genes implicados en la obesidad crece año tras año, y hace referencia a su efecto sobre el peso corporal, la adiposidad, la distribución de la grasa, la ingestión de nutrientes, las señales orexígenas y saciantes, la termogénesis inducida por la dieta y la actividad física, entre otros.

Por otra parte, son todavía motivo de investigación y controversia un gran número de factores: el papel que juegan las adipocitoquinas (moléculas que segregan los adipocitos), los trastornos de los procesos celulares e inflamatorios habitualmente ligados a la síntesis proteica, la modulación del impulso de la ingesta o la angustia emocional y psicológica expresada como incremento alimentario, los hábitos y costumbres compulsivos, sociales, personales, incluidos el cambio en los hábitos dietéticos y la falta de ejercicio físico (2, 3).

En los países desarrollados, la incidencia de la obesidad aumenta año tras año, tanto en niños como en adultos, debido esencialmente a un aumento de las grasas y calorías de la dieta así como a una disminución de la actividad física (4).

Se define la obesidad como una acumulación de grasa en el organismo a consecuencia de un balance energético positivo y mantenido, y que se manifiesta por un

aumento del peso corporal. Es la enfermedad metabólica más frecuente en el mundo occidental. El Grupo Internacional de Trabajo en Obesidad (International Obesity Task Force, IOTF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han calificado la obesidad como epidemia del siglo XXI, por las dimensiones adquiridas, su impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario (3, 5, 6).

Para delimitar el grado de obesidad, las sociedades científicas utilizan el índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet, que es el resultado de dividir el peso, en kg, por el cuadrado de la altura, en m<sup>2</sup> [IMC=Peso (kg) x h (m<sup>2</sup>)]. Este índice, aun no siendo un método ideal como indicador de adiposidad, ya que no distingue entre tejido adiposo y tejido muscular, es el más utilizado universalmente (3,7). La Organización Mundial de la Salud, sociedades científicas y grupos de expertos aceptan como valor umbral para la definición cuantitativa de la obesidad un IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, y la obesidad mórbida (obesidad grado 3) a partir de 40 kg/m<sup>2</sup> (3,7,8).

Sin embargo existen en la literatura científica diferentes criterios para clasificar a los individuos en función de su IMC. Así, los criterios de La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos, se muestran en la tabla 1.

<b>Categoría</b>	<b>Valores límite del IMC (kg/m2)</b>
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II	(pre-obesidad) 27,0-29,9
Obesidad de tipo I	30,0-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥50

Tabla1. Criterios de la SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos (3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 1997) clasifica el peso corporal en adultos, basándose en el IMC, en las categorías que se recogen en la tabla 2.

<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>CLASIFICACIÓN</b>
<18,8	Peso insuficiente
18,5-24,9	Rango Normal
25-29,9	Sobrepeso
30-34,9	Obesidad tipo I
35-39,9	Obesidad tipo II
>40	Obesidad tipo III

Tabla 2. Clasificación de la obesidad (OMS, 1997).

La Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica (ASBS, 1997), la Federación Internacional de Cirugía de la Obesidad (IFSO) y la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) subdividen la obesidad mórbida en diferentes categorías (Tabla 3) que pueden resultar útiles para la indicación de una determinada técnica quirúrgica.

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	CLASIFICACIÓN
<25	Normal
25-26,9	Sobrepeso
27-29,9	Obesidad leve
30-34,9	Obesidad moderada
35-39,9	Obesidad severa
40-49,9	Obesidad Mórbida
50-59,9	Superobesidad mórbida
60-64,9	Super-superobesidad
≥65	Obesidad triple

Tabla 3. Clasificación de la obesidad (ASBS 1997), (IFSO), (SECO).

## 1.2. Alteraciones asociadas a la obesidad

La obesidad representa una seria amenaza para la salud física y psíquica por la grave repercusión que ejerce sobre los diversos sistemas corporales. Inicialmente, hay un exceso de grasa que se va acumulando en los adipocitos existentes y los hace aumentar de tamaño (obesidad hipertrófica). Cuando éstos alcanzan su máximo tamaño, se hace necesario aumentar el número de adipocitos, para continuar el almacenamiento de grasa (obesidad hipercelular o hiperplásica) (1).

El depósito de grasa de distribución principalmente troncal, obesidad androide, más común en el varón, se acompaña de mayor consumo de oxígeno y mayor incidencia de afectación cardiovascular y de diabetes. La obesidad que se acumula principalmente en glúteos y en muslos, obesidad ginecoide, con acumulación de grasa predominantemente en área gluteofemoral se asocia a mujeres. En ella, hay menor actividad metabólica y su relación con problemas cardiovasculares es menor. El IMC no

es un indicador de la distribución de la grasa corporal. Por ello, se han buscado otros índices; por ejemplo, la circunferencia de la cintura y el cociente cintura/cadera.

Una circunferencia de la cintura mayor de 101 cm en hombres, y mayor que 87 en mujeres, tiene un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Un cociente cintura/cadera mayor a 0,92 determina también un incremento del riesgo cardiovascular.

El papel del tejido adiposo ha ido cambiando en la última década. Este tejido tiene una extensa red de capilares, presentando alta permeabilidad y baja presión hidrostática. Los depósitos de grasa, han pasado a ser un verdadero órgano endocrino en vez de un mero almacén de grasa, capaces de sintetizar y liberar al torrente sanguíneo una importante variedad de sustancias (adipocinas) que participan de manera activa en un gran número de procesos: inflamación, inmunidad, aterogénesis, metabolismo lipídico y glucémico, hemostasia vascular, coagulación y fibrinólisis (9). La obesidad mórbida está asociada a un estado inflamatorio crónico que predispone a la aterogénesis, trombogénesis y carcinogénesis, además de un incremento en el riesgo de infecciones.

### **1.2.1. Obesidad y sistema respiratorio**

Con la obesidad se producen cambios complejos en la fisiología y función pulmonar, dependiendo del grado de obesidad y la distribución de la misma. Asociado a la obesidad, existen desórdenes de la respiración durante el sueño como son la hipoventilación asociada a la obesidad (OHS) y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). El 2-4% de la población adulta está afectada por el síndrome de apnea obstructiva del sueño y, de ellos, el 50-70 % son obesos.

El 40 % de los obesos presenta síndrome de apnea obstructiva del sueño, con mayor frecuencia en los varones. Este síndrome se caracteriza por la aparición durante el sueño, de episodios recurrentes de un colapso parcial o total de las vías respiratorias superiores. Los pacientes con SAOS presentan una serie de síntomas nocturnos: ronquidos sonoros y molestos, pausas respiratorias, asfixia, jadeos y despertares frecuentes. El cese o reducción del flujo aéreo ocasiona hipoxemia e hipercapnia. Los despertares nocturnos ocasionan fragmentación del sueño y desaparición del sueño reparador. La morbilidad cardiovascular y no cardiovascular parece estar mediada por la compleja interacción existente entre las alteraciones del intercambio gaseoso, la fragmentación del sueño y los efectos mecánicos de las vías respiratorias (10, 11, 12).

La prevalencia de la apnea obstructiva en pacientes sometidos a cirugía bariátrica es de 39% a 71% (13, 14, 15).

El OHS viene definido por la combinación de alteraciones respiratorias en el sueño, hipercapnia crónica ( $PCO_2 \geq 45$  mmHg) durante los periodos de vigilia y un índice de masa corporal mayor de  $30 \text{ kg/m}^2$ .

En la obesidad, la acumulación de grasa en la pared costal, diafragma, tórax y en abdomen, producen cambios en la función pulmonar generando un patrón restrictivo con disminución de la *compliance* y de los volúmenes pulmonares. En menor grado, la caída de la *compliance* pulmonar obedece también a un incremento del volumen sanguíneo. El consumo de oxígeno y la producción de anhídrido carbónico están aumentados (incremento del volumen minuto), como resultado de la actividad metabólica del exceso de grasa y de la sobrecarga de trabajo del tejido de sostén.

La obesidad se relaciona con reducción de la capacidad funcional residual (CFR), del volumen de reserva espiratoria (VRE) y de la capacidad pulmonar total

(CPT). Cuando el paciente pasa de la posición erecta a decúbito supino se observa una progresiva caída en el VRE, lo que origina un descenso de la CRF que puede caer en el rango del volumen de cierre, produciendo el colapso de las vías aéreas pequeñas, trastornos en la relación ventilación/perfusión, *shunt* derecha-izquierda e hipoxemia arterial. La anestesia agravará esta situación con una reducción del 50% en la CRF, que conllevará una mala tolerancia de los periodos de apnea.

La grasa de distribución central, más frecuente en hombres agrava aún más la función pulmonar.

La resistencia del aparato respiratorio (pared torácica y pulmón) aumenta con el incremento del IMC.

La producción de adipocitoquinas por el tejido adiposo, sobre todo en la obesidad central conlleva a un estado inflamatorio crónico que puede desencadenar un incremento de la reactividad de la vía aérea (16).

### **1.2.2. Obesidad y sistema cardiovascular**

Para poder perfundir todo el tejido adiposo, se produce un aumento del gasto cardíaco y del volumen circulante, incrementándose de forma proporcional el volumen sanguíneo y plasmático. En el 50-60 % de los obesos se observa hipertensión arterial (HTA) leve-moderada (tensión arterial  $\geq 130/85$  mmHg), y en el 5-10% de los obesos, una HTA grave. La HTA viene determinada por varios factores: aumento del sistema renina angiotensina, aumento del volumen vascular, y el aumento del tono simpático. La HTA produce una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y una disminución de su distensibilidad que, junto al incremento de la volemia, origina un riesgo creciente de miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia cardíaca.

Los obesos presentan también un riesgo incrementado de enfermedad coronaria y de arritmias relacionadas con la muerte súbita debido a diversos factores, como son, hipertrofia ventricular izquierda, hipoxemia, hipopotasemia secundaria a tratamiento con diuréticos, enfermedad coronaria, aumento de la concentración plasmática de catecolaminas, bradicardia asociada a SAOS e infiltración grasa del miocardio y de los sistemas de conducción (17,18,19,1).

### **1.2.3. Obesidad y sistema endocrino**

En los obesos, donde la ingesta calórica está aumentada, se dan unos niveles de glucemias constantemente elevados, por lo que se incrementan las necesidades de insulina. Ello conduce a una insuficiencia pancreática, a resistencia insulínica y al desarrollo de diabetes tipo II. Esta hiperglucemia eleva los niveles de triglicéridos plasmáticos, incrementa la tasa de colesterol total y hace descender la concentración sérica de HDL-colesterol.

### **1.2.4. Obesidad y sistema gastrointestinal**

Cerca del 90% de los obesos tienen cambios histológicos a nivel hepático, y de éstos, un 33% presentan hígado graso. Existe también un aumento en la prevalencia de hernia de hiato, un incremento de presión intraabdominal y un incremento del volumen gástrico. Este conjunto de factores aumenta el riesgo de broncoaspiración durante la inducción anestésica.

### 1.2.5. Obesidad e inflamación

El tejido adiposo, sobre todo el de distribución abdominal, está considerado actualmente un tejido endocrino y metabólicamente activo. Es un tejido activo, capaz de producir un número elevado de hormonas y péptidos bioactivos, llamados adipocitoquinas, entre las que se encuentran: leptina, gherlina, resistina, adiponectina, angiotensinógeno, factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), inhibidor plasminógeno tisular-1 (PAI-1), proteína transportadora de retinol 4(RBP-4) e interleuquina -6 (IL-6). Estas sustancias, en los sujetos con normopeso tienen un efecto beneficioso en el metabolismo y en el sistema cardiovascular, pero en el contexto de obesidad, pueden llegar a ser las responsables del desarrollo del estado de inflamación crónica (20).

La leptina, interactúa específicamente sobre determinados receptores hipotalámicos que inducen a una disminución de la ingesta, es decir la leptina señala un adecuado balance de energía, y de esta manera, modera el apetito en el hipotálamo, aunque es posible que también tenga efectos periféricos. En los seres humanos se han identificado mutaciones genéticas que impiden que la leptina se una a su receptor. La gherlina, es una hormona que aumenta su concentración plasmática antes de las comidas, estimulando el apetito. También estimula el vaciado gástrico. La supresión de la misma se ha propuesto como estrategia terapéutica en el tratamiento de la obesidad. La resistina, juega un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina, pero su función exacta está todavía por esclarecer. La adiponectina está relacionada con el metabolismo hidrocarbonado y lipídico y con la disminución de la inflamación y de la arterioesclerosis. La obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular están relacionadas con disminuciones de esta molécula. El TNF $\alpha$  parece jugar un papel en la fisiopatología de la hipertensión arterial asociada a la obesidad en la dislipemia y en la resistencia

insulínica. La IL-6 segregada por el tejido adiposo parece estar relacionada con dislipemia, alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado e hipertensión arterial (21,4, 22).

#### **1.2.6. Obesidad y cáncer**

Se ha demostrado que la obesidad aumenta el riesgo de diversos tipos de carcinomas como por ejemplo en colon, mama, endometrio, riñón, vesícula biliar o esófago. Los mecanismos implicados que cuentan con mejor evidencia se centran en la alteración del metabolismo de las hormonas endógenas; sobre todo, andrógenos, estrógenos, progesterona e insulina. Así, los altos niveles de insulina, producen indirectamente un aumento de los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina (ILGF-1) libre, disminuyendo la cantidad de proteínas de unión. Este aumento de ILGF-1 puede ser significativo en el sentido de que estimula la proliferación celular y reduce la apoptosis, además es un intenso mitógeno en diversos tipos de cáncer (23).

Tabla 4. Resumen de las alteraciones más comúnmente asociadas a la obesidad (3)

---

**Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica**

- Cardiopatía isquémica
- Enfermedad cerebrovascular

**Otras alteraciones cardiorrespiratorias**

- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia ventilatoria
- Síndrome de apneas obstructivas del sueño

**Alteraciones metabólicas**

- Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2
- Hipertensión arterial
- Dislipemia aterógena
- Hiperuricemia

**Alteraciones de la mujer**

- Disfunción menstrual
- Síndrome de ovarios poliquísticos
- Infertilidad
- Aumento del riesgo perinatal
- Incontinencia urinaria

**Digestivas**

- Colelitiasis
- Esteatosis hepática
- Esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis
- Reflujo gastroesofágico, hernia de hiato

**Músculo-esqueléticas**

- Artrosis
- Deformidades óseas

**Otras alteraciones**

- Insuficiencia venosa periférica
  - Enfermedad tromboembólica
  - Cáncer (mujer: vesícula y vías biliares, mama y endometrio en posmenopausia; hombre: colon, recto y próstata).
  - Hipertensión endocraneal benigna
  - Alteraciones cutáneas (estrías, acantosis nigricans, hirsutismo, foliculitis, intertrigo)
  - Alteraciones psicológicas y psicosociales
  - Disminución en la calidad de vida
  - Trastornos del comportamiento alimentario
-

### **1.3. Epidemiología de la Obesidad**

Según el último consenso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, en España la prevalencia de obesidad en la población adulta entre 25 y 64 años se estima en un 15,5%, con una prevalencia más elevada en mujeres (17,5%) que en hombres (13,2%)(3). Para el sobrepeso en adultos, la prevalencia alcanza el 38,5%. Tanto el sobrepeso como la obesidad están asociados a mayor riesgo de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, que continúan siendo una de las principales causas de muerte en España. El coste anual estimado es de 2.500 millones de euros (24).

Estados Unidos es el país que mayor tasa de prevalencia tiene de sobrepeso y obesidad en el mundo. Los resultados obtenidos durante 2007 y 2008 de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), indican que había un 34.2% de adultos mayores de 20 años con sobrepeso, un 33.8% eran obesos y un 5.7% eran obesos mórbidos (25).

Actualmente, Según el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades, en Estados Unidos más de un tercio de la población es obesa (35,7%) (26). El Segundo país después de Estados Unidos es México con una prevalencia de obesidad del 24.2%. España ocupa el número 12 en el ranking mundial. El país que menos tasa de obesidad tiene en la población es Italia con un 8.5% (27).

La prevalencia de obesidad en la población española por grupos de edad y sexo, viene recogida en la tabla 5 (3).

Tabla 5. Prevalencia de obesidad en la población española por grupos de edad y sexo (3).

<b><u>Población infanto-juvenil</u></b>			
<b>Grupos de edad (años)</b>	<b>Hombres (%)</b>	<b>Mujeres (%)</b>	<b>Total (%)</b>
2-9	16,3	11,6	14,0
10-17	18,5	9,1	13,9
18-24	12,6	14,9	13,7
<b><u>Población adulta</u></b>			
<b>Grupos de edad (años)</b>	<b>Hombres (%)</b>	<b>Mujeres (%)</b>	<b>Total (%)</b>
25-34	7,1	4,8	5,9
35-44	11,7	12,2	12,0
45-54	16,9	26,4	22,0
55-64	21,5	34,2	28,5
<b><u>Población mayor de 65 años</u></b>			
<b>Grupos de edad</b>	<b>Hombres (%)</b>	<b>Mujeres (%)</b>	<b>Total (%)</b>
Ancianos no institucionalizados	31,5	40,8	36
Ancianos institucionalizados	20,5	21,7	21

La prevalencia de obesidad distribuida por comunidades en España se muestra en la figura 1(3).

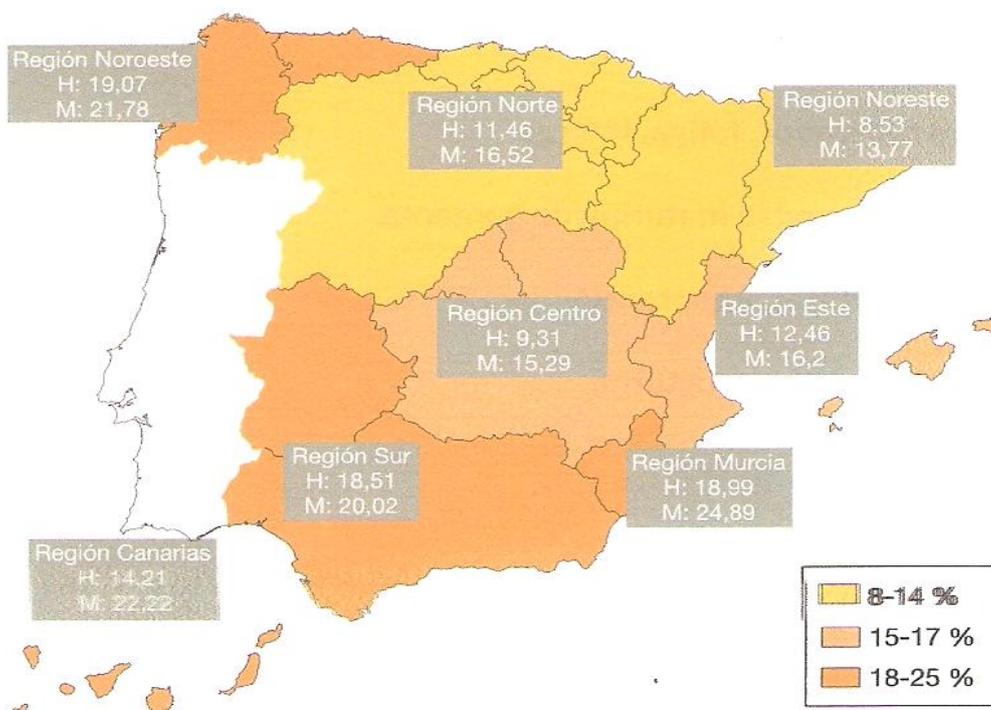


Figura 1. Distribución de la prevalencia de obesidad (%) por áreas geográficas y sexo (3).

En el caso concreto de España, la obesidad alcanza cifras cada vez más preocupantes. En estudios comparativos con otros países europeos de nuestro entorno se nos sitúa a la cabeza. Un informe de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) sobre la situación de la obesidad en Europa, llegaba a la siguiente conclusión en el caso de nuestro país: "... la tasa de obesidad para los adultos españoles es mayor que la media de la OCDE y la tasa para niños es de las más altas de la OCDE. Uno de cada tres niños de edades comprendidas entre los 13 y 14 años tiene sobrepeso. La OCDE prevé que la proporción de adultos con sobrepeso (en España) aumente un 10% más en los próximos 10 años" (28).

#### **1.4. Tratamiento de la obesidad**

El tratamiento de la obesidad consiste en reducir el peso corporal a expensas de la masa grasa. El objetivo no debe centrarse en alcanzar el peso ideal, sino en pequeñas pérdidas (5-10% del peso inicial) que mejoren o eliminen las comorbilidades asociadas a la obesidad. Para ello, existen varios puntos de actuación: cambios en el estilo de vida (plan de alimentación, actividad física aeróbica regular, modificación conductual), la farmacoterapia, las técnicas endoscópicas (balón intragástrico, reducción de estómago) y el tratamiento quirúrgico.

El plan de alimentación se basa en seguir dietas de bajo o muy bajo aporte calórico (1500 – 800 kcal/día, respectivamente). La dieta aislada es insuficiente para mantener pérdida de peso, siendo necesario el cambio de conducta y el aumento de la actividad física. La modificación conductual consiste en ayudar a superar las barreras que inciden en el cumplimiento de la dieta o el aumento de la actividad física (29).

### 1.4.1. Farmacológico

El tratamiento farmacológico en la obesidad no debe utilizarse como terapia aislada, sino de manera coadyuvante a las terapias básicas (alimentación, actividad física, cambios en el estilo de vida). Este tratamiento no debe aplicarse nunca si no se han modificado los cambios en el estilo de vida.

Su indicación está limitada a pacientes con un IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$  ó  $> 27 \text{ kg/m}^2$  si se asocian a comorbilidades mayores o no se han alcanzado los objetivos de pérdida de peso con los cambios en el estilo de vida. Actualmente, la farmacología existente en este ámbito se puede agrupar en tres grupos de fármacos según su mecanismo de acción:

- inhibidores de la absorción (orlistat).
- inhibidores del sistema cannabinoide.
- modificadores a nivel del sistema nervioso central de los neurotransmisores noradrenalina, dopamina y serotonina.

El orlistat s un potente inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática, que se encuadra dentro del grupo de fármacos inhibidores de la absorción. Impide la hidrólisis de los triglicéridos provenientes de la dieta, reduciendo su absorción en un 30%, lo que contribuye a desarrollar un balance energético negativo. Es el único fármaco aprobado actualmente por la EMA (European Medicines Agency) y por la FDA (Food and Drug Administration).

El uso de orlistat también está asociado a una reducción del c-LDL y ofrece también efectos beneficiosos sobre el control glucémico, y otros factores de riesgo cardiovascular (disminuye la lipemia posprandial, la proteína C reactiva y de citoninas proinflamatorias). La mayor parte de sus efectos secundarios derivan de la mala absorción de grasas por el tracto intestinal (3, 30 ,24).

En la actualidad existen multitud de fármacos nuevos para el tratamiento de la obesidad que se encuentran en fase III de ensayos clínicos (30).

## **1.4.2. Quirúrgico**

### **1.4.2.1. Justificación**

La obesidad es un proceso crónico, multifactorial y que actualmente carece de tratamiento curativo. El tratamiento dietético junto con los cambios de estilo de vida y el tratamiento farmacológico consiguen pérdidas de alrededor el 10% a medio plazo pero pueden tener resultados desalentadores a largo plazo en sujetos con obesidad mórbida. Debido a estos fallos, se han buscado alternativas terapéuticas capaces de reducir las comorbilidades severas asociadas a la obesidad (31, 32).

El tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida surgió por el fracaso en las técnicas no quirúrgicas en la pérdida de peso de manera permanente. Es, en la década de los 60, cuando surge el concepto del tratamiento quirúrgico para la obesidad al observar una significativa pérdida de peso en pacientes en los que se les resecó una gran parte de estómago o de intestino delgado por otros motivos. Esto inspiró a diferentes escuelas al desarrollo de la cirugía bariátrica (33).

#### **1.4.2.2. Indicaciones**

Las indicaciones para esta cirugía deben quedar limitadas a sujetos con  $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$  o  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$  en presencia de comorbilidades mayores. También deben cumplir ciertos requisitos de estabilidad psicológica y compromiso para el seguimiento por parte del paciente, para garantizar un éxito a largo plazo (8, 31).

El número de procedimientos de cirugía bariátrica ha ido incrementándose desde la última década en Estados Unidos, pasando de 13.365 procedimientos en 1998 a 71.177 en 2002, y más de 170.000 en 2005 (34). Entre 2008 y 2009 se realizaron 220.000 intervenciones en Estados Unidos y Canadá (32).

En el Hospital General Universitario de Castellón se viene realizando cirugía bariátrica desde el año 2002. Desde entonces el número de pacientes intervenidos ha ido incrementándose anualmente (tabla 6).

AÑO	Nº de intervenciones
2002	2
2003	4
2004	8
2005	23
2006	18
2007	30
2008	24
2009	36
2010	44
2011	67
2012	65
2013	79
2014	72

Tabla 6. Número de intervenciones de cirugía bariátrica por año en el Hospital General Universitario de Castellón desde el año 2002.

La cirugía bariátrica es, hoy por hoy, la que asegura el éxito del tratamiento en el paciente obeso mórbido, en un plazo mayor de 5 años, mejorando la comorbilidad, la esperanza y la calidad de vida del paciente. Además, produce una mejoría significativa en la comorbilidad asociada a la obesidad, sobre todo en la diabetes mellitus tipo 2 (32).

La cirugía bariátrica es un tratamiento altamente coste-efectivo (3).

La mortalidad perioperatoria en los 30 primeros días de la intervención es relativamente baja, oscilando entre 0.08 y 0.35 % según los estudios publicados (35).

Actualmente se están realizando en todo el mundo cuatro técnicas de cirugía bariátrica: banda gástrica ajustable, gastrectomía tubular, by-pass gástrico, derivación biliopancreática y su variante, derivación biliopancreática con cruce duodenal.

El by-pass gástrico es el más efectivo en cuanto a pérdidas de peso pero es el que puede generar más complicaciones (35).

El abordaje laparoscópico de cualquiera de estas técnicas reduce significativamente las complicaciones de pared abdominal (infecciones, evisceraciones, eventraciones), el dolor postoperatorio y las complicaciones respiratorias, favoreciendo una recuperación más rápida.

#### **1.4.2.3. Contraindicaciones**

Las contraindicaciones para la cirugía bariátrica son (36):

- Alteraciones psiquiátricas.
- Patología suprarrenal o tiroidea.
- Incontrolada adicción a drogas o alcohol.
- Edad menor de 16 o mayor de 65 años.
- Oposición importante de la familia a la intervención.
- Predicción de que el paciente no cumplirá con los requerimientos del postoperatorio.

#### **1.4.2.4. Descripción de las técnicas**

Las técnicas quirúrgicas utilizadas en la obesidad mórbida se pueden clasificar en dos grandes grupos:

#### **1.4.2.4.1. Simples o restrictivas**

Tienen como objetivo disminuir el tamaño del estómago, creando un reservorio gástrico que se llena rápidamente y crea saciedad precoz, con la consiguiente pérdida de peso. Estos procedimientos incluyen la banda gástrica ajustable y gastrectomía tubular. En general, las técnicas restrictivas conllevan por definición una mayor limitación a la ingesta (33).

#### **Banda gástrica ajustable**

Consiste (figura 2) en colocar un anillo que constriña completamente el estómago alrededor del fundus. Así se crea un pequeño reservorio gástrico de 15-20 ml y un estoma calibrado en un solo paso. Las ventajas de esta técnica son el tiempo quirúrgico corto, posibilidad de modificar la salida del estoma y que es reversible. (31,37).

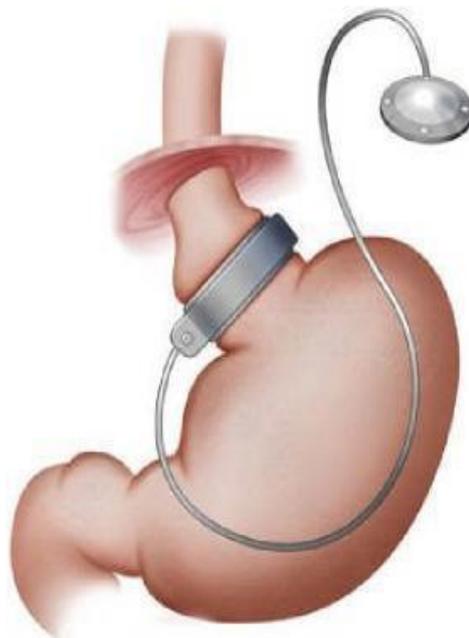


Figura 2. Banda gástrica ajustable

### **Gastrectomía tubular (Sleeve gastrectomy)**

Consiste (figura 3) en practicar una resección de la parte más distensible del estómago, dejando un tubo gástrico delgado y así el paciente pueda seguir comiendo, pero en mucha menor cantidad. Con esta técnica se confecciona un pequeño estómago de 80-120 cc (el estómago normal tiene una capacidad mayor de 1.000 cc) (8,37).

Las indicaciones de esta técnica son según la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad. (SECO)(8):

- Pacientes súper-obesos con IMC superior a 60 por el alto riesgo en la intervención de una técnica compleja. Así se consigue perder peso inicialmente y cuando el riesgo disminuye si el paciente lo necesita se practica la segunda intervención que completa el bypass o el cruce duodenal.
- Pacientes con problemas médicos graves en los que no estaría indicado realizar una técnica compleja.
- Pacientes de bajo IMC
- Pacientes que les ha fallado la banda gástrica y presentan dificultad para realizar una técnica compleja.
- Adolescentes a los que no quiere hacerse una cirugía agresiva.

Entre las ventajas de esta técnica quirúrgica, se citan que presenta una mortalidad menor que el bypass gástrico (0,5%), una fácil recuperación, es más fisiológica y sin efectos secundarios graves excepto la disminución de la ingesta. Si no es suficiente su pérdida de peso, se puede, en un segundo tiempo, añadir otra técnica más compleja.

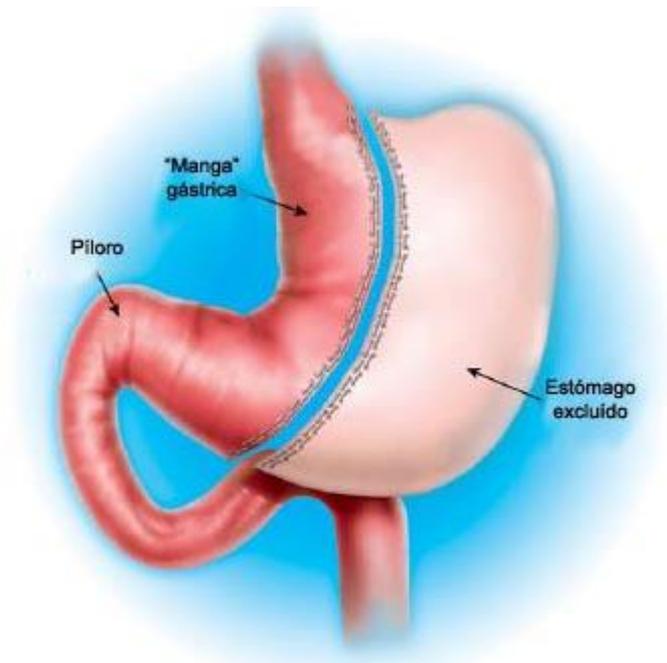


Figura 3. Gastrectomía tubular (Sleeve Gastrectomy)

#### 1.4.2.4. 2. Complejas o mixtas

Estas técnicas actúan sobre el estómago, creando un pequeño reservorio gástrico, y sobre el intestino añadiendo un componente de mala absorción. Son altamente eficaces aunque con un mayor riesgo de sufrir complicaciones, haciendo necesario un seguimiento más estricto. La técnica escogida en cada caso debe basarse en el grado de obesidad, en el IMC, en las comorbilidades, en la patología asociada, en la conducta alimentaria del paciente y en su entorno social.

La primera cirugía auténticamente destinada a la reducción de peso fue la derivación yeyunocólica, realizada en el año 1954. Posteriormente esta técnica se sustituyó por el bypass yeyunoileal. Estas técnicas conseguían pérdidas de peso, pero fueron abandonadas por el gran número de complicaciones que aparecían asociadas a la mala absorción: pérdidas de electrolitos, agua, diarrea, problemas renales,

nefrocalcinosis, hepatopatía y cirrosis. En la década de los 70 se introdujo el bypass gástrico, posteriormente modificado con la anastomosis en Y de Roux (38).

Dentro de este grupo de técnicas complejas o mixtas se encuentran el *bypass* gástrico, la derivación biliopancreática y la derivación biliopancreática con cruce duodenal.

### **By-pass gástrico**

El *bypass* gástrico en Y de Roux laparoscópico (figura 4) es, actualmente, el “*gold standard*” de la cirugía bariátrica (12). Esta técnica combina el desarrollo de un reservorio restrictivo junto con un componente que provoca malabsorción, lo que implica la creación de una derivación entre el duodeno y el yeyuno proximal.

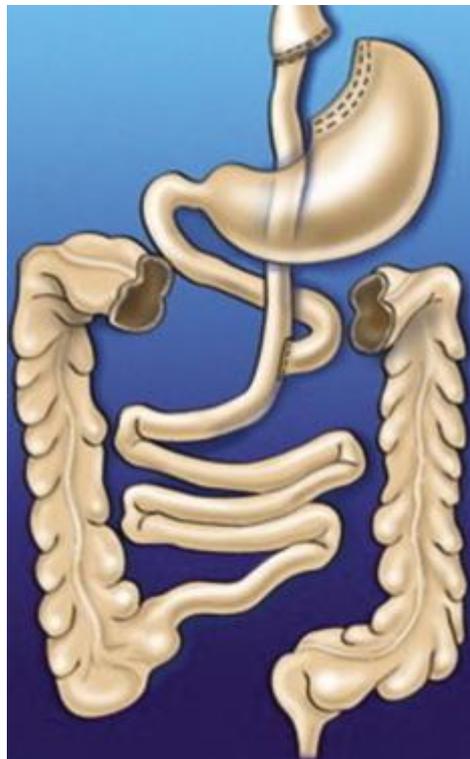


Figura 4. *Bypass* gástrico en Y de Roux

Desde el punto de vista técnico, el *bypass* gástrico (BG) comprende en su configuración estándar un pequeño reservorio gástrico separado del resto del estómago, anastomosado al yeyuno mediante un montaje en Y de Roux con brazos de longitudes variables. El reservorio gástrico es pequeño, de 15 a 30 cc de capacidad, tubular y vertical en la mayoría de los casos y a expensas de la curvatura menor. La gastroyeyunostomía se realiza manual o mecánicamente, en posición termino-lateral. La reconstrucción del tránsito gastro-intestinal en Y de Roux, en su versión clásica, el asa “biliopancreática” (desde el ángulo de Treitz hasta el lugar de sección intestinal) y el asa “alimentaria” desfuncionalizada miden de 40 a 60 cm cada una. Según el grado de obesidad, una de ellas se alarga hasta 150-200 cm, construyendo el denominado *bypass* largo. El llamado *bypass* gástrico distal (con asa común de 50 a 100 cm) añade un componente malabsortivo que lo sitúa a caballo entre las derivaciones biliopancreáticas y el propio BG.

Como ventajas, cabe citar que el *bypass* gástrico consigue una pérdida adecuada de peso, mantenida en el tiempo, mejorando significativamente la comorbilidad y la calidad de vida. Permite tolerar una dieta prácticamente normal, aunque con raciones más reducidas; la intolerancia es esporádica, en especial a la carne y los lácteos. Las alteraciones metabólicas propias de la mala absorción son raras, así como la malnutrición proteica (a excepción del *bypass* distal).

En cuanto a resultados, el *bypass* gástrico consigue un porcentaje de sobrepeso perdido entre el 60 y el 70% a largo plazo (5 años).

En síntesis, el *bypass* gástrico es una técnica indicada en el tratamiento quirúrgico de los enfermos obesos mórbidos siempre que se adapte la longitud de las asas de la Y de Roux, al grado de obesidad; es decir, a que se utilice un *bypass* corto hasta IMC de 45-50 kg/m<sup>2</sup> y un *bypass* largo en el obeso con IMC entre 45 y 60 kg/m<sup>2</sup>.

Dadas las limitaciones del *bypass* en el obeso mórbido, no se recomienda esta técnica a partir de 55-60 kg/m<sup>2</sup>. En estos pacientes debe predominar el componente malabsortivo y, por tanto, debe utilizarse un *bypass* distal (asa común de 50 a 100 cm) o una derivación biliopancreática (DBP) (31).

### **Derivación biliopancreática (DBP) y derivación biliopancreática con cruce duodenal**

Estas técnicas pretenden aunar los beneficios de las técnicas restrictivas y los aspectos positivos de las malabsortivas. Los tipos más aceptados son el *bypass* biliopancreático de Scopinaro y el cruce duodenal de Hess-Marceau-Baltasar (39).

Desde un punto de vista técnico, el procedimiento de Scopinaro realiza la restricción mediante una gastrectomía clásica dejando un reservorio gástrico de unos 200 cc. Añade una colecistectomía ante el riesgo de desarrollar litiasis biliar. En la derivación biliopancreática con cruce duodenal, se construye un reservorio gástrico mediante una gastrectomía longitudinal siguiendo la curvatura menor. Para la reconstrucción del tránsito gastrointestinal en Y de Roux, Scopinaro ha descrito dos montajes fundamentales: el denominado “mitad-mitad” (*half-half*), en el cual secciona el intestino hacia la mitad del mismo (asa alimentaria y biliopancreática de unos 250 cm cada una) dejando aproximadamente el 60% del estomago, y el denominado “*ad hoc stomach*”, en el que el remanente gástrico es ajustado a las características alimentarias y peso de los pacientes (200-500 cc), así como el canal alimentario que oscila entre 200 y 300 cm. El canal común lo crea siempre a 50 cm de la válvula ileocecal. El cruce duodenal restablece el tránsito mediante una anastomosis del duodeno con el intestino

delgado creando el canal alimentario mediante una anastomosis duodeno-ileal de 200 cm de longitud y realizando la ileo-ileostomia (canal común) a 100 cm de la válvula ileocecal. La intervención es en todo semejante a la descrita por Scopinaro, excepto en que sustituye la gastrectomía distal por la longitudinal; mantiene la innervación gástrica y la función pilórica y alarga el canal común en 50 cm más. En ambos tipos de DBP, la anastomosis gastrointestinal se realiza siempre retrocólica. Dependiendo de los grupos puede añadirse sistemáticamente una colecistectomía como hace Scopinaro, o realizarla solo en caso de litiasis biliar inicial.

Como ventajas, cabe destacar que se trata de técnicas útiles en pacientes con  $IMC > 45 \text{ kg/m}^2$ , que no precisan realizar grandes restricciones alimentarias. En general, proporcionan buena calidad de vida. La experiencia a largo plazo (más de 10 años) indica que es la cirugía que permite mantener el peso perdido con mayor durabilidad, respecto a otras técnicas. En cuanto a resultados, estas intervenciones proporcionan una pérdida de peso comparable a la del *bypass* intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano es prácticamente inexistente, la diarrea es claramente menor y posiblemente está relacionada con el tipo de alimentación, y la absorción de sales biliares es muy superior. Estas técnicas permiten la pérdida de peso en virtud de la resección gástrica y su mantenimiento por el efecto de la derivación biliopancreática. La resección gástrica reduce temporalmente de una manera forzada la ingesta, mientras que la derivación biliopancreática limita la absorción diaria de energía a través de un mecanismo que actúa permanentemente. La estabilización del peso también queda influida por el volumen gástrico, debido a que un reservorio pequeño, al aumentar el vaciamiento y el tránsito intestinal, reduce la absorción.

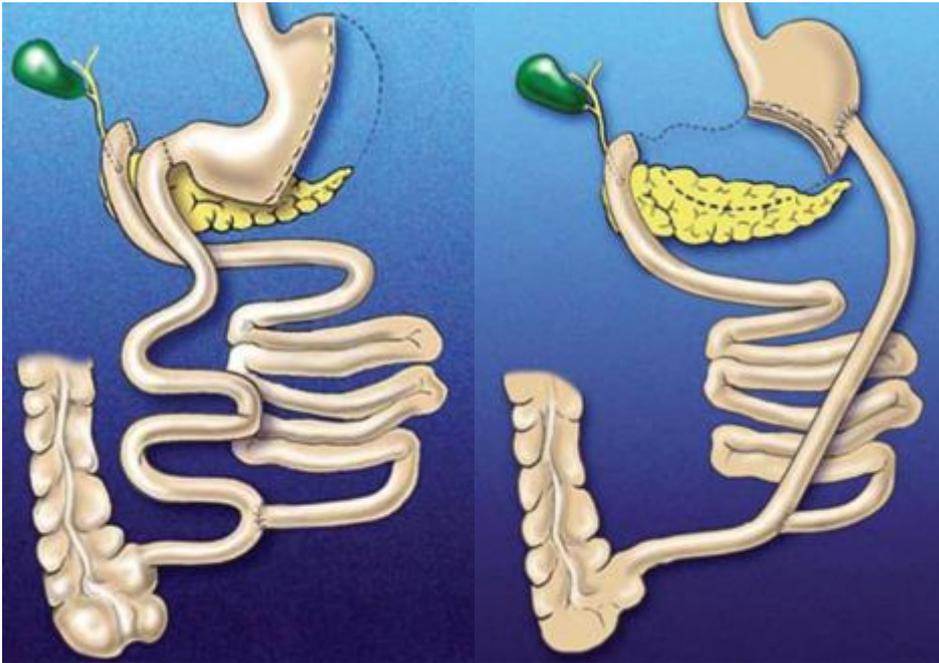


Figura 5. Derivación biliopancreática y derivación biliopancreática con cruce duodenal (39-31)

Recientemente se ha desarrollado una nueva operación de cirugía bariátrica para obesos mórbidos, llamada by-pass duodeno-ileal asociada a gastrectomía tubular (SADI-S).

Se trata de una técnica mixta que mejora también los trastornos metabólicos. Puede realizarse de primera elección o de rescate de la gastrectomía tubular.

La razón por la cual se ha desarrollado esta nueva técnica ha sido con la idea de simplificar el procedimiento quirúrgico, disminuir las complicaciones, puesto que solo hay una anastomosis, y mejorar los resultados de las técnicas previas. SADI-S A es una técnica prometedora que aun precisa un seguimiento prolongado para determinar el potencial de esta operación (40,41).

## **1.5. Manejo perioperatorio del paciente obeso**

Los anestesiólogos esperan un aumento creciente en la atención perioperatoria de los pacientes obesos mórbidos dado que, año tras año, se duplica el número de adultos obesos y que además pueden someterse a un proceso quirúrgico (42). Dada la complejidad que presentan estos pacientes, el manejo perioperatorio debe basarse en una minuciosa evaluación y seguimiento de los distintos órganos y sistemas implicados en el control anestésico de los pacientes.

### **1. 5. 1. Evaluación preoperatoria de de la vía aérea**

La valoración del paciente obeso mórbido requiere una minuciosa evaluación preoperatoria de las vías respiratorias. Históricamente, se asociado la obesidad con dificultad en el manejo de la vía aérea y se ha descrito una incidencia de intubación difícil de hasta el 15% en pacientes obesos mórbidos. A pesar de ello, la asociación entre obesidad y dificultad en la intubación es actualmente, motivo de controversia. Uno de los motivos por lo que existe tal controversia es por la dificultad en definir el concepto de intubación difícil (43,44).

En el presente trabajo, se han evaluado de manera minuciosa las características de cada uno de los pacientes a estudio, para valorar el riesgo incrementado de vía aérea difícil: IMC, circunferencia del cuello a la altura del cartílago tiroides, grado de apertura bucal, distancia esternomentoniana, distancia tiromentoniana y clasificación de Mallampati, trastornos en la articulación témporo mandibular, limitaciones de movilidad del cuello, incisivos prominentes, retrognatia y macroglosia (43). La clasificación de Mallampati, incluye las siguientes clases:

- Clase 1: toda la úvula es visible
- Clase 2: solo la parte superior del paladar es visible
- Clase 3: solo el paladar blando y duro es visible
- Clase 4: solo el paladar duro es visible

En todo el proceso, también hay que valorar la posible dificultad en la ventilación manual con mascarilla. Aunque la obesidad, por sí misma, es un factor de riesgo independiente, aumentan esta dificultad la barba, la ausencia de dientes, las mamas voluminosas, una distribución central del peso y la presencia de ronquidos.

Uno de los criterios más importantes para el éxito de la laringoscopia y de la intubación de estos pacientes es la posición (45,46).

La recomendación de Brodsky et al y Rich JM es la elevación de la cabeza, parte superior de espalda y los hombros. Esta posición es conocida con el acrónimo HELP, por su descripción en inglés head-elevated laryngoscopy position. Sobre cuánta elevación debe ser la correcta, Rich JM sugiere que una línea horizontal imaginaria debe coincidir esternón con conducto auditivo externo (Figura 6).



Figura 6. La elevación de cabeza, hombros y parte superior de la espalda facilita la alineación de los ejes laríngeos, faríngeos y orales (45, 46, 19).

En el presente trabajo a todos los pacientes se les aplicó una elevación de parte superior de espalda, hombros y cabeza para facilitar la ventilación y la intubación orotraqueal. (Figura 7).



Figura 7. Posición de la cabeza elevada para intubación

### 1.5.2. Evaluación de la función respiratoria

Las alteraciones respiratorias inherentes a la obesidad, como explicamos anteriormente, afectan principalmente a los volúmenes pulmonares; a la *compliance* de la pared torácica y pulmonar; y, a relación ventilación/perfusión, debido al efecto sinérgico del incremento del volumen sanguíneo, de los efectos de la vasoconstricción pulmonar hipóxica y de la formación de atelctasias. Clásicamente, todos estos factores conducen a un patrón respiratorio restrictivo. También están aumentados el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono por la sobrecarga adiposa.

El volumen de reserva espiratorio (VRE), la capacidad funcional residual y la capacidad pulmonar total (CPT) se hallan significativamente reducidos y empeoran en decúbito supino. Si el VRE se reduce más que el volumen de cierre, puede producirse

una hipoxemia y un *shunt* intrapulmonar. El espacio muerto también está aumentado pudiendo llegar a superar el 50% del volumen corriente.

Todos estos trastornos que acontecen en los obesos, conllevan una serie de riesgos incrementados durante la anestesia: problemas de intubación, dificultades en la ventilación con mascarilla y disminución del tiempo de apnea segura (tiempo de apnea no hipóxica). Por este motivo, parece necesario un estudio detallado de la función respiratoria en el preoperatorio, que incluya saturación de oxígeno, gasometría arterial basal, hemograma en busca de policitemia sugestiva de hipoxemia crónica y pruebas funcionales respiratorias (42, 47, 19).

### **1.5.3. Evaluación del sistema cardiovascular**

Los pacientes obesos tienen mayor riesgo de sufrir estasis venoso, trombosis, embolia pulmonar, hipertensión arterial, accidente vascular cerebral, cardiopatía isquémica, arritmias, y miocardiopatía. La hipertensión arterial se puede encontrar casi en un 60% de los pacientes obesos, es de causa desconocida y mejora considerablemente con la pérdida de peso. En el electrocardiograma (ECG) puede observarse una desviación del eje que empeora con el incremento del IMC, signos de hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones del segmento ST y de la onda T, e hipertrofia auricular izquierda. Las arritmias pueden estar ocasionadas por el SAOS, OHS, cardiopatía isquémica, hipertrofia miocárdica o dilatación auricular. Si existe *cor pulmonale* pueden observarse signos de hipertrofia ventricular derecha, eje derecho y ondas P precordiales altas. La ecocardiografía preoperatoria puede darnos información valiosa para la evaluación cardiovascular, por tanto consideramos que no debe faltar en casos seleccionados de sospecha o evidencia de cardiopatía existente.

#### **1. 5. 4. Evaluación de la función digestiva**

La enfermedad por reflujo gastroesofágico está estrechamente relacionada con la obesidad. A mayor índice de masa corporal mayor incidencia de síntomas de reflujo. Los pacientes obesos tienen mayor riesgo de broncoaspiración, independientemente de si desarrollan o no sintomatología de reflujo en la inducción anestésica; por tanto, es muy importante establecer la técnica de secuencia rápida en estos pacientes. Por otro lado, un estudio endoscópico del tracto superior debe considerarse en el estudio preoperatorio.

#### **1. 6. Complicaciones postoperatorias derivadas de la cirugía del paciente obeso**

Las complicaciones quirúrgicas en el paciente obeso, tanto si es por tratamiento quirúrgico de la propia obesidad como si se trata de la intervención por otras patologías, son en general más frecuentes que en el paciente no obeso. Dentro de estas complicaciones, las más importantes, clasificadas por aparatos, son:

- Cardiacas: insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, fibrilación auricular.
- Pulmonares: neumonía, atelectasia, tromboembolismo pulmonar, SAOS, hipoxemia.
- Metabólicas: hiperlipidemia, diabetes mellitus, hiperglucemia de estrés, náuseas, vómitos.
- Vasculares: trombosis venosa profunda.
- Hematológicas: hipercoagulabilidad.

- Partes blandas: infecciones de herida quirúrgica, rabdomiolisis, dehiscencia de suturas y anastomosis, hemorragia intra o extraluminal, úlcera de la boca anastomótica, colecistitis por colelitiasis, neuropatías

Aunque la tasa de complicaciones es relativamente baja, alrededor de un 2-10%, en un pequeño porcentaje que se cifra entre el 1 y el 2%, estas complicaciones pueden resultar extremadamente graves e incluso, mortales.

En la prevención de las posibles complicaciones postoperatorias, se ha constatado que hay que tener en cuenta el género masculino, el IMC y la edad. En el caso del hombre hay una mayor propensión a la obesidad central, lo que dificulta el procedimiento quirúrgico. A mayor IMC, mayor comorbilidad y mayor dificultad en la técnica. La edad también se ha descrito como variable de predicción de complicaciones.

Las complicaciones agudas postquirúrgicas más frecuentes, en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica son las siguientes (38, 48):

- Dehiscencia de la anastomosis o de las suturas. Son las complicaciones más temidas. Se presentan en el 1-3% de los casos y su mortalidad es del 10-15%. Se debe actuar con rapidez desde el punto diagnóstico y terapéutico. Los síntomas pueden ser muy sutiles. La aparición de una simple taquicardia en el postoperatorio inmediato o en los próximos 7-10 días de origen incierto, debe sospecharse este problema. El punto más habitual es la gastroyeyunostomía.
- Dehiscencia de fascias. Acontece en el 1% de los procedimientos quirúrgicos. Tanto el IMC, como el tamaño y los estados hipoproteinéicos contribuyen a que aparezca esta complicación.

- Hernias e infección de las heridas. La herniación ocurre entre el 5 y 20% de los procesos quirúrgicos con abordaje convencional y en el 2% de los procedimientos laparoscópicos.
- Úlcera de la boca anastomótica. Su incidencia parece estar alrededor del 3-10%. Su origen está relacionado con un problema isquémico local o por la existencia de hiperacidez en el extremo yeyunal de la gastroyeyunostomía. Se manifiestan por dolor epigástrico y hemorragia.
- Hemorragia extra e intraluminal. Se produce en las líneas de sección-grapado o en la anastomosis gastroyeyunal o yeyunoyeyunal. Si el origen del sangrado es extraluminal suele ser por vasos previamente ligados o coagulados durante la cirugía.
- Enfermedad biliar. La colelitiasis aparece entre un 3-20% de los casos de la cirugía bariátrica. El desarrollo de colecistitis tras esta cirugía no está documentado.
- Complicaciones cardíacas e hipertensivas. Aunque la incidencia de episodios de isquemia cardíaca es muy baja, se recomienda vigilancia estrecha de 72 horas en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica e hipertensión.

## **1.7. Monitorización de la profundidad hipnótica**

### **1.7.1. Generalidades**

Los objetivos generales de la anestesia son eliminar la conciencia, conseguir amnesia, analgesia y relajación muscular. Uno de los riesgos a tener en cuenta en una anestesia general es el despertar intraoperatorio puesto que el efecto de los fármacos anestésicos en el sistema nervioso central es un parámetro que continua siendo difícil de cuantificar de forma objetiva. La profundidad hipnótica producida por los anestésicos es el resultado del efecto depresor de los mismos y de la estimulación producida por la agresión quirúrgica. La importancia de la monitorización de la profundidad hipnótica, monitorizando estrechamente la dosificación, viene dada por los siguientes objetivos:

- Disminuir la incidencia real de despertar intraoperatorio, que, aunque la desconocemos, podría cifrarse en un 0,1-0,2%.
- Optimizar la calidad de la asistencia y el grado de satisfacción del paciente. Esta monitorización permite una dosificación individualizada con el objetivo de mejorar los resultados perioperatorios:
  - disminuir el consumo de agentes anestésicos
  - acelerar la recuperación de la conciencia, respiración, la apertura ocular y que el paciente pueda obedecer a órdenes verbales.
- Obtener un beneficio económico, como objetivo secundario.

Clásicamente, se han empleado diferentes parámetros clínicos para cuantificar el grado de conciencia: movimientos del paciente, signos cardiorrespiratorios (frecuencia cardiaca, tensión arterial, respiración espontánea), diámetro y reacción de las pupilas a la luz, signos autonómicos (sudoración); y otros métodos electrofisiológicos, como el

electroencefalograma (EEG), la electromiografía cutánea (nervio facial) y los potenciales evocados sensoriales y motores (49,50).

Actualmente, en la práctica clínica se emplean con mayor frecuencia para la monitorización de la profundidad hipnótica los datos hemodinámicos, la concentración tele-inspiratoria de anestésicos, el índice biespectral (BIS) y la entropía, siendo estos dos últimos derivados de un procesamiento electroencefalográfico.

Se mantiene una cierta controversia sobre la efectividad de la monitorización de la hipnosis para la prevención del despertar intraoperatorio, porque aun empleándose los métodos citados anteriormente, no se ha conseguido la eliminación del despertar en algunos pacientes. Y aunque estos métodos están aprobados para su uso clínico, la falta de evidencia no señala a ninguno de los métodos como más fiable. Estudios recientes demuestran la existencia de una predisposición genética para la aparición del despertar intraoperatorio (51).

En este trabajo se ha utilizado para monitorizar la entropía el equipo Datex-Ohmeda S/5Entropy<sup>TM</sup> Module (Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp., Helsinki, Finland), basado en el análisis electroencefalográfico. La entropía se reduce de forma progresiva según aumenta la dosis de propofol, habiendo demostrado una buena correlación con el grado de sedación y la profundidad anestésica. Esta monitorización ayuda a optimizar el consumo de anestésicos, a tener un despertar más rápido y a disminuir la incidencia de despertares intraoperatorios. En el presente trabajo, se optó por la monitorización en base a la entropía porque permite una integración directa de los datos mediante en el programa iCOLLECT Rev.4.0, GE Healthcare. En cualquier caso, existen estudios que validan la correlación entre los valores de entropía y los valores de BIS y, además, la entropía registra una menor interferencia con los sistemas eléctricos quirúrgicos y con la electromiografía frontal (52-64).

### 1.7.2. Entropía

A finales de 1940 Claude Shannon desarrolló el concepto de la entropía. Dicho concepto hace referencia al valor de la dispersión o diversidad de los datos de una serie. Si la distribución de los datos es uniforme, la entropía será baja, por el contrario si la probabilidad de distribución de los datos no es uniforme, la entropía será alta. En base a este concepto, la entropía podría ser una característica fundamental de la profundidad anestésica. Cuando el cerebro está alerta la actividad cerebral está en desorden o es irregular y cuando por acción de los anestésicos se pierde la conciencia la cantidad de desorden se reduce y por consiguiente la entropía se reduce (el EEG cambia a modelos más regulares). Por tanto, en la actualidad, se están aplicando estos conceptos para evaluar los efectos de los anestésicos sobre la actividad electroencefalográfica y como parámetro para valorar la profundidad anestésica (65). Los dos registros relacionados con la entropía en el sistema de registro y almacenamiento de la información en el periodo perioperatorio, son (66, 50, 67):

- La Entropía de Estado (ES), que nos indica el verdadero procesamiento cortical y por tanto el nivel de hipnosis sin influencia de la señal de EMG. Analiza la señal del EEG con frecuencias comprendidas entre 0-32 Hz. Los tiempos de muestreo para la entropía de estado son de 15 a 60 segundos. La entropía de estado varía en una escala entre 0 y 91.
- La Entropía de Respuesta (ER), que valora la contribución de la actividad eléctrica de los músculos faciales en el rango de frecuencias de 0 a 47 Hz. La actividad por encima de 32 Hz corresponde a actividad eléctrica muscular. Los

tiempos de muestreo son más cortos, menores de 2 segundos. La entropía de respuesta varía entre 0 y 100.

Durante la fase consciente, la entropía de estado se sitúa en valores entre 80 y 90; la entropía de registro se sitúa en valores entre 90 y 100. Para una anestesia con propofol, valores de ES y ER entre 87-94, respectivamente, indican una sedación moderada con propofol; valores de ES entre 40 y 60 están asociados a pérdida de conciencia; si, durante la anestesia, se alcanzan cifras por encima de 70 indica una inminencia en el estado de consciencia. Por tanto, se recomiendan valores de ES entre 40-60 para el mantenimiento de la anestesia. Cuando la dosis de los anestésicos son muy altas el EEG puede entrar en “*burst suppression*” (supresión de salvas) y los valores de entropía pueden descender hasta cero (68, 50).

Recientemente, se ha demostrado que incrementos de ondas gamma cerebrales con una frecuencia entre 40 y 60 Hz, forman parte de la respuesta ante estímulos dolorosos. La ER es capaz de detectar este tipo de ondas en el EMG frontal. Por tanto, la ER puede ser un parámetro útil para detectar un estímulo doloroso que podría ser utilizado como indicador del nivel de analgesia (balance nocicepción/antinocicepción) (69,70).

## **1. 8. Sistema Target Controlled Infusión (TCI)**

### **1.8.1. Concepto de TCI**

El sistema TCI (en inglés *target controlled infusión*) es un modo de administración de fármacos anestésicos intravenosos controlados por ordenador (71).

Este sistema tiene como objetivos:

- Proporcionar una inducción suave.
- Reducir el riesgo de hipotensión arterial.
- Mantener una concentración de medicamento constante durante determinados períodos de tiempo.
- Modificar, cuando sea necesario, la concentración de medicamento de manera rápida y precisa.
- Controlar de forma rápida la profundidad anestésica.
- Conseguir una recuperación rápida de las funciones autonómicas.

El fundamento de este sistema se basa en fijar una concentración objetivo, bien sea en el plasma o en el lugar de acción (biofase), que el sistema alcanza y mantiene durante el tiempo deseado. El lugar de acción de los anestésicos endovenosos es el cerebro y por tanto el interés irá encaminado en modificar las concentraciones en dicho lugar (cerebro o biofase). El sistema TCI transforma la concentración objetivo en cantidades de fármaco, que deben administrarse mediante una bomba de jeringa por unidad de tiempo. Esta conversión está implementada de forma automática por un microprocesador existente en la bomba de perfusión, programado con un algoritmo que incluye el modelo farmacocinético en el que se basa la administración de un fármaco concreto. El anestesiólogo decide la concentración objetivo para alcanzar el nivel de efecto deseado. Schüttler et al describieron por primera vez en el año 1983 este modo de administración de anestésico (72). Este régimen de perfusión intravenosa consiste en un *bolus* intravenoso inicial para llenar el compartimento central, seguido por una perfusión intravenosa a velocidad constante que permite reponer el fármaco que va siendo eliminado o se transfiere o distribuye desde el compartimento central a los compartimentos periféricos. Mediante esta técnica de administración, se intenta

conseguir una dosificación más precisa de los anestésicos, teniendo en cuenta la posible variabilidad farmacocinética y farmacodinámica existente entre los pacientes que se estima alrededor de un 30%. El sistema TCI aporta mayor seguridad en el empleo de los agentes anestésicos ya que permite un mejor ajuste a los requerimientos anestésicos y a las características de los pacientes.

Los fármacos anestésicos actúan en el Sistema Nervioso Central (SNC) que representa el lugar de acción o biofase. La concentración en biofase es la que directamente rige el efecto farmacológico (compartimento efecto). El equilibrio entre plasma y biofase nunca es instantáneo, siempre existe un desfase temporal desde que se administra el bolus del fármaco. Cualquier cambio de concentración objetivo se manifestará en la biofase con cierto retraso, ocasionado por la transferencia de fármaco desde la sangre hacia la biofase (73). Este desfase está regulado por una constante llamada  $K_{eo}$ . Cuanto mayor sea el valor de esta constante, el fármaco accederá y abandonará la biofase más rápidamente (74,75).

Una forma de evaluar la eficacia del sistema TCI para predecir de manera ajustada la concentración del fármaco que se está infundiendo, viene dada por el cálculo del error de predicción (Performance Error, PE), aplicado por primera vez por Varvel (76), y que se presenta en la ecuación 1.

$$PE = \{(C_m - C_p) / C_p\} \times 100 \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde  $C_m$  es la concentración medida,  $C_p$  es la concentración que predice el modelo para un individuo y un tiempo concreto (76). La eficacia predictiva real sólo se puede evaluar en el caso que se extraigan muestras de sangre para cuantificar la cantidad real de fármaco y compararlas con las predicciones del sistema.

Se han diseñado varios programas de ordenador para controlar los sistemas TCI. Un programa TCI debe incorporar indispensablemente el modelo farmacocinético del fármaco que se desea infundir (73). Los modelos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) ayudan a explicar el comportamiento de los fármacos, al proporcionar una construcción matemática que relaciona la dosis, la concentración plasmática y el efecto farmacológico. Entre los seres humanos existen diferencias que hacen que las descripciones del modelo no sean del todo ajustadas a las características de cada paciente.

Cuando se dosifica un fármaco, es imprescindible conocer ciertos factores que definen al individuo y que afectan al modelo. Entre estos se encuentran: la edad, el peso, la talla y el sexo (77). La complejidad y precisión de los modelos se ha ido incrementando con la incorporación de estos parámetros biométricos. Por otra parte, estos modelos se consideran estáticos y con ciertas limitaciones, pues no incorporan otros factores como unión a proteínas plasmáticas, pérdidas hemáticas, hemodilución, etc, que corresponderían a aspectos dinámicos e individuales de cada paciente (78).

Desde el punto de vista terapéutico, lo que se pretende al administrar un fármaco anestésico, es que produzca un efecto farmacológico ajustado a los requerimientos de cada paciente; por eso, es preciso adaptar la dosificación del fármaco a las características del paciente al que se le va a administrar. El peso es una de las características que definen al paciente. Su peso estará relacionado con el tamaño de sus órganos, y éste con la capacidad metabolizadora de fármacos, con el número de receptores que deban ser alterados por el fármaco para ejercer el efecto deseado, con los volúmenes de distribución y con la velocidad de eliminación.

Los pacientes obesos mórbidos requieren un control muy ajustado del efecto farmacológico de los anestésicos. Los efectos depresores de la función respiratoria o

hemodinámica de por si relevantes en pacientes de peso correcto, pueden ser muy graves en los pacientes obesos (77).

### 1.8.2. Propofol y TCI

Una forma sencilla de explicar el comportamiento cinético de los fármacos anestésicos en el organismo se alcanza aplicando modelos farmacocinéticos compartimentales de distribución y eliminación de los fármacos. Se trata de modelos matemáticos que permiten relacionar la concentración plasmática con los parámetros de volumen de distribución y aclaramiento. Estos modelos consideran al organismo dividido en una serie de compartimentos que representan espacios teóricos con unos volúmenes definidos y que pueden ser calculados. La mayoría de los fármacos anestésicos, incluyendo el propofol, se ajustan a un modelo de tres compartimentos (figura 8) (74).

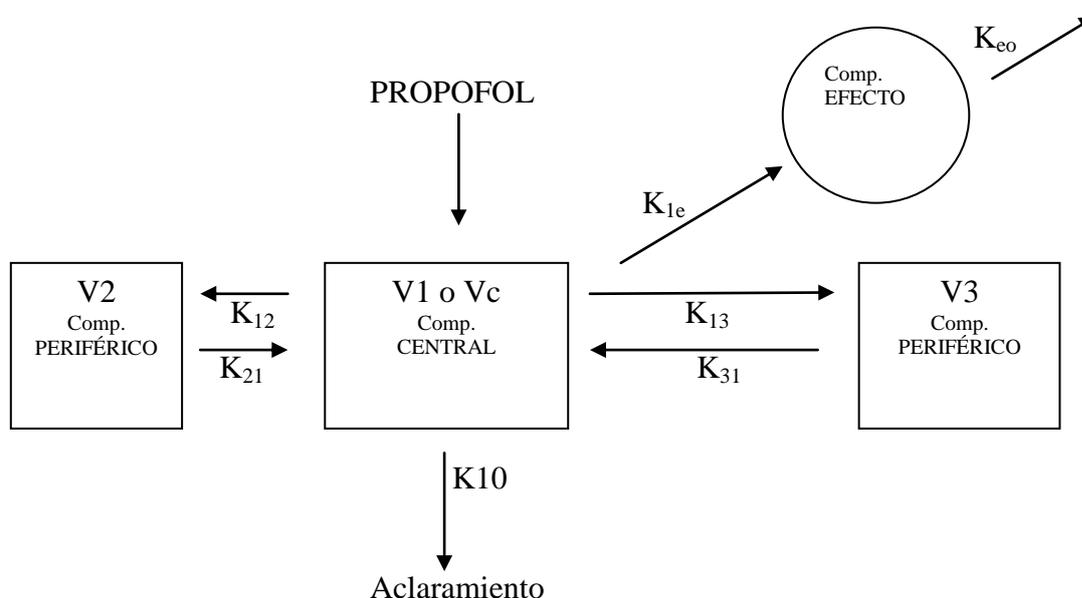


Figura 8. Modelo tricompartmental abierto de comportamiento farmacocinético del propofol. V, volúmenes de distribución aparentes; K, constantes de primer orden de transferencia entre compartimentos o eliminación.

Este modelo se basa en la distribución inicial del fármaco a un compartimento central compuesto por órganos muy vascularizados (corazón, hígado, cerebro, riñón) y posteriormente a un segundo y tercer compartimento periférico donde los tejidos ya no están tan perfundidos (piel, músculo, grasa). Las constantes  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $K_{13}$ ,  $K_{31}$ ,  $K_{10}$  traducen la velocidad de distribución del fármaco desde el compartimento central a los periféricos y la constante de eliminación a partir del compartimento paciente (78).

Las constantes de equilibrio se denominan con dos subíndices, siendo el primero de ellos el número del compartimento de salida y el segundo el del compartimento de entrada (75).

En el caso del propofol, este modelo farmacocinético se caracteriza por un volumen de distribución grande, de aproximadamente  $4 \text{ l}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Otros estudios han definido para el compartimento central un volumen que oscila entre los  $228 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $130 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  o incluso  $60 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ , con un aclaramiento metabólico elevado entre  $20$  y  $30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

La cinética del propofol está influenciada por la edad del paciente, de forma que el aclaramiento está reducido en el paciente anciano, lo que lleva a una mayor concentración plasmática que en pacientes jóvenes tras la administración de la misma dosis durante la inducción o mantenimiento de la anestesia. Asimismo, el volumen del compartimento central disminuye con la edad. Por tanto, es muy importante que el modelo farmacocinético tenga en cuenta la edad del paciente para no caer en el riesgo de sobredosificar al paciente anciano, especialmente durante la inducción (73,72).

El modelo farmacocinético tricompartmental más usado por los anesestesiólogos fue publicado por Marsh y cols. Este modelo era una adaptación del modelo que originariamente publicaron Gepts y cols. En el modelo de Marsh, el volumen del compartimento central es una función lineal del peso del paciente. Posteriormente, Schüttler y cols. mostraron que la inclusión del peso y la edad como covariables podría

mejorar significativamente el modelo. Actualmente, los dos principales modelos farmacocinéticos usados con el propofol son el de Marsh y el de Schnider que introduce edad, altura, peso y el peso magro como covariables. Al introducir la edad lo convierte en un modelo seguro para la administración en pacientes de edad avanzada. El modelo farmacocinético de Marsh ha sido introducido para pacientes no obesos y, aunque el volumen central de distribución es proporcional al peso, hay un cierto grado de incertidumbre con respecto al peso que debe informarse cuando se administra propofol en un sistema TCI (79).

Una de las mayores diferencias entre los modelos de Marsh y de Schnider es el volumen del compartimento central. Para un paciente que pesa 70 kg el modelo de Marsh usa un volumen central ( $V_c$ ) de 15,9 litros, mientras que en el modelo de Schnider el volumen central es de 4,27 litros. Por esta diferencia, las concentraciones predichas en cada modelo después de un *bolus* o una infusión intravenosa rápida, varían enormemente. Cuando se finaliza la perfusión de propofol también se encuentran grandes diferencias. Con el modelo de Schnider se estima una velocidad de eliminación mayor, con una rápida caída en la concentración sérica de propofol; esto es debido al menor  $V_c$  y al mayor aclaramiento (mayor  $K_{10}$ ). Otra diferencia es que, cuando se usa el modelo de Schnider, el propofol se acumula en menor proporción que con el modelo de Marsh. Así, para el modelo de Marsh, y para una inicial concentración objetivo, los volúmenes de propofol administrados (dosis) son mayores, el inicio de acción es más rápido y el riesgo de efectos secundarios, mayor (80).

En la inducción anestésica, las concentraciones sanguíneas de propofol asociadas a pérdida de consciencia se sitúan entre 1,9 y 7,7  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . La amplitud del intervalo podría obedecer al efecto de la premedicación empleada o al modelo farmacocinético usado. En el curso de la intervención quirúrgica los valores oscilan

entre 3,5 y 6,0  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  según los fármacos asociados y las condiciones clínicas. Los pacientes suelen obedecer órdenes verbales tales como abrir los ojos a concentraciones plasmáticas entre 1,0 y 2,3  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (73).

## **1.9. Dosificación del propofol en el obeso mórbido**

### **1.9.1. Propofol**

Es el hipnótico de introducción más reciente. Desde 1986, su uso se ha ido popularizando y actualmente, es el hipnótico de elección en la inducción y mantenimiento de la anestesia en todo tipo de procedimientos quirúrgicos y sedaciones, tanto dentro como fuera de quirófano.

### **1.9.2. Características físico químicas**

El propofol o 2,6-diisopropilfenol, es un alquilfenol de peso molecular 178 dalton, insoluble en agua, con un coeficiente de reparto de 4715 y que precisa de un solvente para su administración por vía intravenosa. Es por ello que está comercializado listo para su uso como una emulsión lipídica con triglicéridos de cadena larga, de aspecto lechoso, a una concentración del 1% y del 2%. La concentración utilizada durante el estudio fue siempre del 2%.

### 1.9.3. Mecanismo de acción

El propofol es un hipnótico, con propiedades antieméticas y sin propiedades analgésicas. El propofol induce una hipnosis rápida y efectiva. Produce una depresión del sistema nervioso central. La sedación se alcanza a concentraciones plasmáticas de 0,5-2 µg/ml. La concentración plasmática de propofol necesaria para producir una pérdida de respuesta a las órdenes verbales, sin utilizar ningún otro fármaco, es de 2,3-3,5 µg/ml. Para que se produzca un despertar es preciso reducir la concentración por debajo 1,9-1,2 µg/ml.

La acción hipnótica del propofol es consecuencia de su unión con un sitio alostérico para anestésicos generales en el receptor GABA<sub>A</sub>, mediante la unión a la subunidad β de dicho receptor. Se ha visto que algunos lugares de las subunidades β<sub>1</sub> (M 286), β<sub>2</sub> (M 286) y β<sub>3</sub> (N 265) de los dominios transmembrana son fundamentales para la acción hipnótica del propofol. Los subtipos α y γ<sub>2</sub> también parecen participar en la modulación del efecto del propofol en el receptor GABA<sub>A</sub>. El efecto de dicha unión es inhibir la transmisión sináptica y facilitar la apertura del canal de cloro.

El propofol es un depresor cardiovascular de riesgo algo superior al de otros anestésicos endovenosos. Su efecto más evidente es el descenso de la presión arterial durante la inducción anestésica hasta en un 40%, con dosis de 2-2,5 mg/kg. Asimismo, disminuye el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas hasta en un 20%. La hipotensión es resultado de una disminución dosis dependiente de la postcarga y precarga. Induce una inhibición simpática a nivel central, efecto vasodilatador arterial y venoso directo. Existen predictores que son estadísticamente significativos de hipotensión tras la inducción anestésica; estos predictores incluyen la clase III a V de la clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA),

estados de hipovolemia, disfunción ventricular, presiones arteriales medias (PAM) basales menores de 70 mmHg, edad igual o superior a 50 años; y, dosis elevadas de opiáceos en la inducción. Durante el mantenimiento de la anestesia con propofol, la presión sistólica es un 20-30% menor a la medida durante los periodos previos a la inducción anestésica.

A nivel respiratorio, la administración de propofol produce apnea, dependiendo de factores como la utilización de opiáceos, la rapidez de la administración y la dosis total. Normalmente la apnea se recupera a los pocos minutos. Reduce la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> y deprime también la respuesta ventilatoria a la hipoxia. Puede producir broncodilatación en pacientes con enfermedad obstructiva crónica y no inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica.

A nivel cerebral, el uso de propofol está asociado a una disminución del flujo sanguíneo, acompañada de una disminución del requerimiento metabólico de oxígeno. Disminuye también la presión intracraneal (PIC) y se conserva la autorregulación cerebral. Tiene efecto anticonvulsivante, aunque se han descrito en algunos casos actividad epileptiforme autolimitada. En consecuencia, su efecto neuroprotector es controvertido.

El propofol induce una reducción del índice bispectral (BIS) dependiente de la concentración, así el 50-95% de los pacientes son incapaces de responder a las órdenes verbales con valores de BIS de 63 y 51. Existe una estrecha correlación del comportamiento entre los valores de entropía y los del BIS.

#### 1.9.4. Farmacocinética

La farmacocinética del propofol se ha descrito mediante un modelo de distribución tricompartmental muy característico. El modelo farmacocinético se caracteriza por una rápida distribución desde la sangre a los tejidos, un rápido aclaramiento de la sangre y un lento retorno desde el compartimento periférico. El efecto combinado, da como resultado un rápido inicio de la acción y una corta duración del efecto tras la administración de una dosis única en forma de *bolus* o administración intravenosa en perfusión rápida. Tras esta administración intravenosa, aproximadamente el 98 % se une a las proteínas plasmáticas, independientemente de la concentración de propofol. El volumen total aparente de distribución del compartimento central varía entre 20 y 40 litros y el volumen de distribución en fase de equilibrio entre 150 y 700 litros.

El propofol se metaboliza mayoritariamente en el hígado para formar glucurónidos y sulfatos de propofol, los cuales son eliminados por vía renal en una proporción superior al 88%. Los metabolitos del propofol son inactivos. Sólo el 1% es eliminado sin modificación por orina y un 2% por heces. Un 20 a 30% sufre captación y eliminación pulmonar, lo que da idea de la importancia de su metabolismo extrahepático.

El aclaramiento total de propofol es extremadamente alto, varía de 77 a 156 l/h y supera al flujo sanguíneo hepático. La cinética de eliminación del propofol es trifásica. La semivida de desaparición del plasma es inicialmente muy rápida, de 1,8 a 9,5 minutos; esta desaparición es un proceso híbrido que combina la eliminación con la distribución desde el compartimento central al resto de compartimentos. A este periodo, le siguen fases de eliminación mucho más lentas, que llegan a alcanzar semividas de

eliminación de una magnitud muy superior, entre de 1,5 a 28,6 horas, representando el lento retorno de una pequeña cantidad del fármaco proveniente de los tejidos mal perfundidos.

La farmacocinética del propofol puede verse alterada por numerosos factores antropométricos, farmacoterapéuticos y fisiopatológicos; por ejemplo el género, el peso, el gasto cardiaco, las enfermedades preexistentes, la edad o la medicación concomitante.

A nivel hepático produce una inhibición del citocromo P450 pudiendo modificar el metabolismo de fármacos dependientes de este sistema enzimático, por ejemplo los opiáceos.

### **1.9.5. Dosificación**

La posología del propofol en personas adultas con normopeso se basa en el peso total. En la inducción se dosifica según la respuesta del paciente, hasta que aparecen los signos clínicos del inicio de la anestesia. La dosis usual para la inducción se administra en perfusión intravenosa de corta duración o *bolus* a razón de 40 mg cada 10 segundos. En la mayoría de los pacientes adultos con menos de 55 años, serán necesarios de 1,5 a 2,5 mg/kg de propofol para la inducción, que se inicia desde el punto de vista clínico en un tiempo medio de 30 segundos en hombre y 20 segundos en mujeres. El efecto máximo de la inducción se alcanza a los 90-100 segundos.

En pacientes ancianos y en pacientes con grados ASA III y IV, especialmente aquellos con alteraciones de la función cardíaca e hipovolemia, los requerimientos en la dosis son menores y la dosis total puede ser reducida a un mínimo de 1 mg/kg peso corporal. En estos pacientes deben utilizarse velocidades de administración menores.

Las características fisiológicas que más condicionan la dosis de inducción necesaria son la edad, la masa corporal magra y el volumen sanguíneo central. Si se utiliza en premedicación un opioide o benzodiazepina o ambos, se deben reducir la dosis.

En la fase de mantenimiento se puede alcanzar la profundidad anestésica requerida mediante perfusión continua o mediante inyecciones repetidas en bolo. Para el mantenimiento de la anestesia mediante infusión continua, la dosis de propofol necesaria suele estar entre 4-12 mg/kg/h.

#### **1.9.6. Otros efectos**

El propofol posee propiedades antieméticas. Así, dosis de 10-20 mg se han mostrado efectivas para tratar náuseas y vómitos en el periodo postoperatorio inmediato. También disminuye el prurito originado por los opioides espinales y produce una sensación de bienestar (81-86)

#### **1.10. Farmacología y obesidad mórbida**

La obesidad mórbida conlleva una serie de cambios fisiopatológicos y antropométricos en los órganos y sistemas. Estos cambios pueden alterar los requerimientos de los fármacos anestésicos y su respuesta. Para poder hacer un uso correcto de los anestésicos tanto en la elección del fármaco como en la dosificación, es necesario saber cómo la obesidad mórbida interactúa con la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos usados en anestesiología (87).

### **1.10.1. Cambios que afectan a la farmacocinética y a la farmacodinamia en la obesidad mórbida**

Existen muchos trabajos publicados que describen los efectos de la obesidad en las funciones metabólicas, cardiovasculares y pulmonares y está bien documentado el incremento del riesgo anestésico en este tipo de pacientes (88).

Los cambios que afectan a la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes anestésicos en los pacientes con obesidad mórbida son los siguientes:

- Aumento del gasto cardíaco, volumen sanguíneo y tamaño de los órganos. El gasto cardíaco está fuertemente relacionado con el aumento del peso magro y va a afectar a la distribución y dilución en el primer minuto de la administración del fármaco. El aumento del peso total conlleva un aumento del volumen de distribución (87).

Sin embargo, no está totalmente aclarado si la dosis de carga en la inducción debe ser administrada según el peso total, el cual refleja el incremento del volumen de distribución, o según el peso magro, el cual refleja los cambios en el gasto cardíaco. (26).

- La obesidad conlleva un aumento de peso total, de la masa grasa y de la masa magra. El cociente peso magro/peso total es más bajo en pacientes obesos que en pacientes con peso normal; pero, en valor absoluto, el peso magro es mayor en obesos que en personas con normopeso. La masa magra representa el 20-30% del aumento del peso total en obesos. En el cuerpo humano casi toda la actividad metabólica se produce en el tejido magro y el aclaramiento de los fármacos aumenta linealmente con el aumento de tejido magro. Por otra parte, el aumento del tejido graso incrementa el volumen de distribución de los fármacos

lipofílicos. Estos cambios afectan considerablemente el volumen aparente de distribución de algunos fármacos en pacientes obesos (89, 88).

- Cambios en el flujo sanguíneo regional. La grasa abdominal y visceral está menos perfundida que la grasa subcutánea. En sujetos con peso normal equivale a un 5% del gasto cardiaco y en obesos supone un 2%. El descenso de la perfusión podría explicar por qué el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos no se incrementa proporcionalmente con el aumento de la masa grasa (87).
- El transporte de los fármacos también puede estar modificado por cambios en los niveles de ácidos grasos y triglicéridos que pueden influenciar la unión a proteínas plasmáticas. Las proteínas transportadoras albúmina y  $\alpha$ -glucoproteína ácida parecen no modificarse con la obesidad. Estos cambios en las proteínas transportadoras (cantidad e intensidad de unión) afectarán considerablemente al volumen de distribución del fármaco.
- La obesidad se ha relacionado con un incremento del aclaramiento (90). Sin embargo, se han publicado recientemente estudios que demuestran que en la obesidad el metabolismo y el aclaramiento son dependientes de la vía metabólica. Así, en la obesidad, está disminuido el aclaramiento de los fármacos metabolizados por la vía de la subunidad 3A4 del citocromo P450, mientras que los fármacos metabolizados por las subunidades 2D6, 2E1, 1A2, y 2C9 muestran mayor aclaramiento en sujetos obesos que en no obesos (26).
- Incremento del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular. Los efectos de la obesidad en la secreción tubular renal, reabsorción y filtración, todavía no están completamente aclarados.

Todos estos cambios sugieren que la práctica anestésica en estos pacientes puede resultar impredecible en cuanto a su efectividad clínica, así como en la aparición de efectos adversos. La monitorización y vigilancia clínica de todo proceso anestésico debe ser estrecha y continua (91).

### **1.10.2. Problemática de la dosificación de propofol en la obesidad**

La dosificación de fármacos en adultos con normopeso se realiza en función de unas dosis estándares basadas en el peso total ya que en estas personas, el peso ideal, el peso magro y el peso total suelen ser similares. No ocurre así cuando tratamos con pacientes con obesidad mórbida, ya que cuando dosificamos según peso total, ideal o magro, puede variar de manera importante la dosis, y provocar toxicidad o concentraciones subterapéuticas (92).

En un estudio sobre los efectos adversos de los fármacos en pacientes hospitalizados, se observó que la dosificación incorrecta respecto al peso y la función renal eran responsables del 42% de todos los efectos adversos registrados (93).

En consecuencia, para este tipo de pacientes se requiere un manejo terapéutico y anestésico especial.

Actualmente existen pocos trabajos, y con resultados contradictorios, que estudien cómo el exceso de peso influye en la farmacología clínica de los medicamentos usados en los pacientes con obesidad mórbida. Las guías clínicas que existen publicadas están basadas en resultados de estudios relativamente pequeños y en pacientes moderadamente obesos. Cómo afecta la obesidad mórbida con  $IMC >40 \text{ kg/m}^2$  en la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes anestésicos, entre ellos el propofol, está todavía por aclarar (94, 87)

El propofol, está considerado como un fármaco idóneo para administrar en obesidad. Es un fármaco altamente liposoluble y con un perfil farmacológico caracterizado por un inicio y recuperación rápido que lo convierten en un hipnótico muy favorable para ser usado en la inducción y el mantenimiento de la anestesia, tanto en sujetos con peso normal como en obesos mórbidos (95).

Ahora bien, el método idóneo de dosificación del propofol en función del peso, para la inducción y en el mantenimiento de la anestesia, continúa siendo motivo de controversia a día de hoy. Diferentes trabajos publicados hasta la fecha ajustan la dosis de propofol de modo muy diverso: de acuerdo al peso ideal (IBW), al peso magro (LBW), al peso total (TBW) o en base a fórmulas que calculan un peso corregido, teniendo en cuenta el peso magro y una proporción de la grasa corporal [por ejemplo, la fórmula de Servin (95)].

Como se expuso antes, la obesidad influye en la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, comparada con los pacientes no obesos. Esta influencia cabe esperarla también en el propofol. No se ha establecido con claridad la dosis óptima de propofol en función del peso. Una dosificación que permita, tanto en la inducción como en el mantenimiento de la anestesia, minimizar los efectos secundarios y optimizar la efectividad clínica (88).

Serra y cols. han publicado una revisión bibliográfica que recoge los métodos de dosificación en el paciente con obesidad mórbida publicados en los últimos 25 años. A partir de esta información, establecen recomendaciones para la dosificación de diferentes fármacos. En el caso del propofol, estos autores recomiendan utilizar una dosis de carga en función del peso ideal y una dosis de mantenimiento ajustada al peso total o al peso ajustado según la fórmula de Servin:  $[PA = PI + (0,4 \times (PT - PI))]$  (92).

De Baerdemaeker y cols. consideran que dosis de inducción con propofol en obesos mórbidos debe basarse en el IBW (96).

Por su parte, Brodsky considera que la dosis debe basarse en TBW; pero, como precaución recomienda dosificar el propofol en la inducción según LBW, para minimizar el riesgo de eventos adversos cardiovasculares (18).

Ingrande y cols. realizan un estudio prospectivo de 60 pacientes obesos mórbidos. Los pacientes (30 en cada grupo) se randomizan para recibir una inducción de propofol en perfusión intravenosa (100 mg/kg/h) según su TBW o su LBW. Los pacientes dosificados según su TBW tenían una edad de  $45.4 \pm 12.7$  años; un peso total de  $132.7 \pm 23.9$  kg; y, 9 fueron hombres y 21 mujeres. Los pacientes dosificados según su LBW tenían una edad de  $45.7 \pm 10.5$  años; un peso de  $129.5 \pm 24.2$  kg; y, 8 fueron hombres y 22 mujeres. Además, se incluyen en el estudio, 30 pacientes con normopeso como grupo control, con edad de  $41.0 \pm 13.0$  años; un peso de  $60.0 \pm 6.3$  kg.; y, 4 fueron hombres y 26 mujeres. Este último grupo recibió una infusión de propofol para la inducción según su peso total. El peso magro fue calculado según la fórmula de Janmahasatian (97), según la cual el  $LBW = 120-130\%$  IBW; el IBW fue calculado aplicando la fórmula de Lemmens, según la cual  $IBW = 22 \times altura^2$  (m)(98).

En su hipótesis, los autores afirman que el LBW es más apropiado que el TBW para dosificar el propofol en inducción en obesos mórbidos. Evidentemente, la dosis media total de propofol administrada en la inducción fue mayor en el grupo de pacientes dosificados de acuerdo a su TBW; la dosis media total de propofol en los sujetos obesos dosificados a LBW fue similar a la dosis media total en el grupo control de pacientes sin obesidad, que fue dosificado en base a TBW. Sus resultados sugieren que la dosificación en base al TBW puede resultar en una sobredosis de propofol, acompañada de mayores concentraciones plasmáticas, un tiempo de pérdida de

conciencia más corto, un mayor grado de hipotensión y un tiempo de despertar más prolongado con relación a los sujetos obesos dosificados en base a LBW. Sin embargo, el estudio no consigue demostrar diferencias en el grado de hipotensión entre ambos grupos de obesos. Los autores concluyen que la dosificación del propofol para la inducción resulta ser más apropiada basándose en el LBW, porque el comportamiento en cuanto a velocidad de pérdida de la conciencia es similar al grupo control de pacientes con peso normal. Por último, los autores reconocen la necesidad de disponer de más estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de alta resolución para determinar la influencia del tipo de dosificación sobre las concentraciones, los efectos terapéuticos y los efectos adversos del propofol en los obesos (88).

Esta controversia también surge cuando utilizamos el propofol para el mantenimiento de la anestesia en perfusión continua. Hirota y cols.(99), estudiaron la relación entre el TBW y los niveles plasmáticos de propofol. Incluyeron en el estudio 60 pacientes con normopeso con edades de  $49,4 \pm 20,9$  años; peso de  $58,3 \pm 13,2$  kg; y, altura de  $159,4 \pm 10,8$  cm, sometidos a cirugía electiva. La inducción se realizó con propofol a dosis de 1 mg/kg, ketamina a 1mg/kg y fentanilo  $2\mu$ /kg; el mantenimiento de la anestesia lo realizaron con una infusión continua y fija de 5mg/kg/h de propofol, ketamina 0.5-1 mg/kg/h y fentanilo 5-15 $\mu$ g/kg. Al terminar la intervención quirúrgica, y antes de suspender la perfusión intravenosa, midieron las concentraciones plasmáticas de propofol en cada paciente. Los autores hallaron una correlación significativa entre las concentraciones plasmáticas de propofol y el TBW. No encontraron diferencias en cuanto a edad, sexo e IMC. En su estudio los autores recomiendan una dosificación basada en el TBW; pero, alertan del riesgo de una profundidad anestésica excesiva y de la aparición de efectos cardiovasculares adversos.

Servin y cols. (95) llevaron a cabo un estudio para evaluar la recuperación clínica tras una infusión de propofol en obesos mórbidos y el comportamiento farmacocinético del hipnótico. Incluyeron en el estudio 8 pacientes obesos mórbidos con edades de  $47,1 \pm 15,6$  años y un peso de  $115,5 \pm 20,8$  kg; y, 10 pacientes no obesos con edades de  $42,0 \pm 11,7$  años y un peso de  $65,6 \pm 14,9$  kg. Todos ellos fueron sometidos a cirugía electiva no bariátrica. La duración de la intervención fue de mínimo 2 horas. Los autores utilizaron una fórmula empírica para el cálculo de la infusión de propofol ( $\text{Peso Corregido} = \text{Peso Ideal} + [0,4 \times \text{exceso de peso}]$ ). La dosis de inducción y mantenimiento se realizó siguiendo el siguiente esquema: inicio con 21 mg/kg/h durante 5 minutos; a continuación, 12 mg/kg/h durante 10 minutos; y, una perfusión intravenosa continua de 6 mg/kg/h, hasta finalizar intervención. Para el análisis farmacocinético del propofol se recogieron muestras sanguíneas en diferentes periodos de la intervención y después de 8 horas de su finalización. Los pacientes obesos recibieron menor cantidad de propofol infundido por unidad de peso (mg/kg), comparada con la cantidad recibida por los pacientes no obesos; ello derivó en un tiempo más corto de apertura ocular tras la parada de la infusión intravenosa. Las concentraciones de propofol en ese momento fueron alrededor de  $1 \mu\text{g/ml}$  en ambos grupos.

En el estudio de Servin y cols. (95), tanto el volumen de distribución en estado estacionario ( $1,8 \pm 0,65$  l/Kg en obesos frente  $2,0 \pm 0,9$  l/Kg en no obesos) como el aclaramiento ( $24,3 \pm 6,2$  ml/kg•min en obesos, frente  $28,3 \pm 6,6$  ml/kg•min en no obesos), se correlacionaron con el TBW ( $R = 0,760$ , en ambos casos). Debido al incremento simultáneo del volumen de distribución y el aclaramiento, la semivida de eliminación fue similar en obesos ( $29,1 \pm 13,4$  minutos) y no obesos ( $24,2 \pm 12,3$  minutos) y no se hallaron signos de acumulación ni prolongación de su duración en los efectos.

El estudio concluye que utilizando la fórmula empírica del peso corregido se alcanzaron niveles adecuados de anestesia. Dado que desde un punto de vista farmacocinético no se produce acumulación de fármaco, los autores indican que al igual que en los no obesos, la dosificación de mantenimiento de propofol en los obesos mórbidos puede establecerse en base al TBW. Sin embargo, también indican que el propofol puede producir un marcado efecto depresor a nivel hemodinámico si se dosifica como a los pacientes con normopeso por lo que debe ser evaluado en este tipo de pacientes.

Albertin y cols. (100), realizan un estudio prospectivo para evaluar el comportamiento predictivo de la fórmula de Servin, dosificando el propofol mediante un sistema TCI y monitorizando la hipnosis mediante un monitor BIS. Para ello, los autores realizan un estudio en 20 pacientes obesos mórbidos, sometidos a by-pass biliodigestivo, bajo anestesia general intravenosa con propofol y remifentanilo. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 32 y 64 años, con un peso  $140\pm 30$  kg y una altura de  $168\pm 12$  cm. La distribución por sexos fue de 6 hombres y 14 mujeres. Para la administración de propofol utilizaron el sistema de infusión continua TCI con el modelo farmacocinético de Mash. La inducción se realizó a una concentración objetivo de  $6 \mu\text{g/ml}$  y, pasados dos minutos, se descendió el objetivo a  $4 \mu\text{g/ml}$ . Posteriormente, las modificaciones de la infusión se realizan con el objetivo de mantener un BIS entre 40-50. La dosificación del propofol se realizó corrigiendo el peso según la fórmula empírica de Servin. El peso ideal se calculó siguiendo la fórmula de Lemmens ( $\text{IBW} = 22 \times \text{altura}^2$  en cm)(98). El remifentanilo fue administrado en perfusión continua mediante sistema TCI, siguiendo el modelo farmacocinético de Minto y dosificado según el IBW. Las variaciones posológicas de remifentanilo se realizaron para mantener una tensión arterial y frecuencia cardiaca dentro del  $\pm 20\%$  de los valores basales.

Durante la intervención quirúrgica, se extrajeron en cada paciente 6 muestras de sangre para medir los niveles plasmáticos de propofol. El comportamiento predictivo del modelo farmacocinético del propofol administrado mediante TCI, lo estudiaron calculando los valores de Performance Error (PE), Median Performance Error (MDPE), Median Absolute Performance Error (MDAPE), Wobble y Divergence. Posteriormente y tras introducir una simulación por ordenador usando TBW realizan un estudio comparativo de los datos. Los autores opinan que el propofol es un fármaco que no se acumula en obesos. Por tanto, la dosificación podría basarse en el TBW. Pero, los autores reconocen el riesgo de que se administren grandes dosis del fármaco y produzcan efectos deletéreos hemodinámicos. En sus resultados hallaron que las concentraciones plasmáticas de propofol medidas experimentalmente fueron menores que las concentraciones objetivo fijadas en el sistema TCI. Como conclusión, indican que la capacidad de predicción de las concentraciones de propofol mejora cuando se utiliza el TBW para la dosificación de propofol, aunque esta conclusión deriva de un análisis efectuado mediante la simulación por ordenador realizada de la dosificación por TBW.

La Colla y cols. (79), realizaron un estudio prospectivo randomizado, a doble ciego, en 24 pacientes obesos mórbidos sometidos a bypass gástrico, de edades comprendidas entre 25-62 años y con IMC entre 35,1 y 61,7 kg/m<sup>2</sup>. El objetivo del estudio fue determinar el comportamiento predictivo del sistema TCI con modelo farmacocinético de Mash. Para ello los pacientes fueron randomizados en dos grupos (12 pacientes en cada grupo) para recibir el propofol según la fórmula empírica de Servin (Peso Corregido= Peso Ideal + [0.4 ×exceso de peso]) o mediante su TBW. La hipótesis de trabajo de los autores era que el uso de TCI sin ajustar peso resultaría en una marcada reducción (al menos del 50%) del MDPE.

Todos los pacientes se intubaron despiertos con fibrobroncoscopio y con una perfusión de remifentanilo. La inducción anestésica se realizó con una concentración objetivo de 6 µg/ml, y posteriormente, ajustando la dosis para mantener el monitor BIS entre 40-50. La dosis de remifentanilo se tituló para mantener como una variación de  $\pm 10\%$  la frecuencia cardiaca y la presión arterial media, en relación a los datos basales del paciente. Los autores encontraron que las concentraciones experimentales fueron menores que las predichas, siendo esta inexactitud ligeramente mejorada en el tiempo en todos los pacientes y en ambos grupos. A pesar de observar una mejor predicción en los pacientes dosificados con el TBW, en sus conclusiones los autores recomiendan el ajuste del propofol usando monitorización de la hipnosis.

La mayor parte de autores coinciden en que el propofol es el fármaco de elección para la inducción en obesos mórbidos por sus características lipofílicas y su rápida distribución desde plasma a los tejidos. Para la inducción de la anestesia, diferentes autores recomiendan más apropiado dosificar el propofol según el LBW. Para el mantenimiento, sin embargo, dado que el volumen de distribución y el aclaramiento aumenta con el incremento del peso total y además es similar a sujetos con normopeso cuando los obesos son normalizados a peso total, consideran que la dosificación debe realizarse a TBW (87, 101-103).

### 1.10.3. Cuantificación de propofol en muestras biológicas

Se han empleado distintas técnicas analíticas (104-108) para la determinación de propofol en distintos sustratos biológicos. En la tabla 7 se resumen las principales características de los diferentes métodos analíticos consultados.

Referencia	Técnica analítica	Sustrato	Ámbito de concentración	Límite de detección	Patrón Interno	Tr (min)
Pavan I	HPLC-UV	Plasma	0.5-3 µg/ml	0.1 µg/mL	dibutilftalato	5.3
Dawidowicz AL, 1996	HPLC-UV	Sangre Plasma	0.5-20 µg/ml	---	Timol	12
Dawidowicz AL, 1995	HPLC-UV	Plasma Agua Sangre	0.5-10 µg/ml	---	Timol	14
Cussonneau X	HPLC-F	Plasma Sangre	0.01-10 µg/ml	3-5 ng/ml	Timol	5.2
Plummer GF	HPLC-F	Sangre	0.002-10µg/ml	2 µg/ml	Timol	4,5

Tr: tiempo de retención; UV: ultravioleta; F: fluorescencia

Tabla 7. Principales características de las técnicas analíticas cromatográficas recogidas de la revisión bibliográfica.



## 2. HIPÓTESIS

No existe en la actualidad un consenso sobre el peso que debe utilizarse para el cálculo de la dosis de propofol intravenoso en la inducción y en el mantenimiento de la anestesia en obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica por vía laparoscópica. Se ha propuesto en diferentes estudios la utilización del IBW, del LBW, del TBW y, también, la dosificación en base a un peso corregido mediante la fórmula empírica definida por Servin y cols. (95). Esta fórmula permite calcular un peso de dosificación en base al peso ideal más una proporción de la grasa del paciente; un método de cálculo que podría adecuarse a las características biométricas y fisiológicas del obeso mórbido.

En consecuencia, como hipótesis de partida del presente estudio se ha considerado que la fórmula de Servin (95) de peso corregido se adecúa mejor que el TBW a la dosificación de propofol en obesos mórbidos, en base a parámetros clínicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos.



### **3. OBJETIVOS**

Para confirmar o rechazar la hipótesis propuesta, se plantean los siguientes objetivos:

#### **3.1. Objetivo principal**

Evaluar la concordancia entre la concentración sérica experimental de propofol durante el mantenimiento de la anestesia con la concentración sérica estimada por el sistema de TCI, mediante el modelo farmacocinético tri-compartimental de Marsh, en dos cohortes de pacientes dosificados de acuerdo a la fórmula de Servin (95), o según su peso total.

#### **3.2. Objetivos secundarios**

Analizar el comportamiento farmacocinético de propofol en cirugía bariátrica por vía laparoscópica.

Evaluar la efectividad clínica propofol en estos pacientes, en base al tiempo transcurrido hasta la pérdida del reflejo corneal en la fase de inducción y monitorizando la respuesta para mantener un a entropía de estado entre 40-60 en la fase de mantenimiento.

Evaluar la seguridad clínica del propofol en estos pacientes en base a las constantes vitales (frecuencia cardiaca y tensión arterial), y medición de la hipnosis con el módulo de entropía, tiempo de apertura de ojos por orden verbal y tiempo hasta la recuperación de la conciencia.

Proponer un esquema de dosificación de la perfusión TCI de propofol a estos pacientes.

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1. Pacientes**

El estudio ha sido autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Castellón (anexo1). Los pacientes han sido informados y han manifestado su consentimiento por escrito (anexo 2).

De los 51 pacientes que proporcionaron su consentimiento a participar en el estudio observacional, no pudieron incluirse tres de ellos: uno por dificultades en el registro informático de los datos y dos por problemas en el procesamiento de las muestras de sangre para la determinación de la concentración experimental de propofol. Finalmente, y de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio, se reclutaron 48 pacientes programados para cirugía bariátrica laparoscópica (mediante *bypass* gástrico o gastrectomía tubular o Sleeve) por el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital General Universitario de Castellón. El estado físico de los pacientes según los criterios de la American Society of Anesthesiology (ASA) fue de 2 y 3. La edad estudio comprendida entre los 18 y los 61 años. Los pacientes fueron controlados en el periodo quirúrgico mediante anestesia general con propofol, administrado mediante un sistema de infusión TCI; y, de forma concomitante, un procedimiento de analgesia intra y postoperatoria mediante catéter epidural torácico.

Los criterios de exclusión del estudio fueron alergia a alguno de los fármacos utilizados y existencia de patología cardiaca, renal y hepática.

Se trata de un estudio observacional, no randomizado. La asignación de los pacientes a cada cohorte de estudio (peso corregido o peso total) fue una decisión

clínica individualizada para cada paciente por la anesthesióloga, en base al diámetro del cuello.

En el grupo dosificado a peso total, se incluyeron 27 pacientes con circunferencia cervical menor de 45 cm. En el grupo dosificado a peso corregido según la fórmula de Servin (95), se incluyeron 21 pacientes con circunferencia mayor de 45 cm.

#### **4.2. Diseño del estudio**

Se ha desarrollado un estudio observacional de cohortes, prospectivo, en las condiciones anestésico-quirúrgicas habituales.

El día previo a la intervención, se canalizó a los pacientes una vía venosa periférica; esta vía, se mantuvo operativa mediante la administración en perfusión intravenosa de mantenimiento de una solución salina al 0.9%. Los pacientes no recibieron premedicación ansiolítica; ningún paciente con hipertensión arterial tomó el día de la intervención su medicación antihipertensiva. A su llegada a quirófano, se procedió a la monitorización estándar y registro de tensión arterial incruenta, medida de la frecuencia cardíaca con cinco derivaciones y determinación de la saturación de oxígeno por pulsioximetría (S/5 Avance. Datex-Ohmeda). Posteriormente, con el paciente en posición sentada, se insertó un catéter epidural torácico 18G (Tuohy Perifix®, Braun), a nivel T9-T12. Acto seguido, se introdujo un catéter en la arteria radial (Arteriofix set 22G/80 mm, Braun) previa infiltración de la zona con anestesia local, para seguimiento continuo de la tensión arterial y para la extracción de las muestras sanguíneas. A continuación, se colocó el sensor de entropía en la frente, previa preparación de la piel, siguiendo las recomendaciones del fabricante. Todos los

pacientes se posicionaron con una elevación en cuña debajo de la cabeza y hombros. Previo a la inducción anestésica, se administró oxígeno al 100%, mediante mascarilla facial, durante tres minutos. Posteriormente, se inició la inducción anestésica con la administración de fentanilo a dosis de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso total y se iniciaron las perfusiones de propofol y remifentanilo. Se utilizó, en base a su ficha técnica, propofol (81) al 2% en jeringa precargada (Diprivan® Astra Zeneca) mediante un sistema TCI (Alaris® PK, Cardinal Health), que incorpora el modelo farmacocinético tricompartmental de Mash. La concentración sérica objetivo se fijó en 6 mcg/ml en la fase de inducción; ajustando la dosificación a peso total o a peso corregido por la fórmula de Servin, según la decisión de la anesthesióloga. Esta asignación, condicionó la incorporación en una u otra cohorte de estudio.

La dosificación de remifentanilo en fase de inducción, se efectuó de acuerdo a su ficha técnica (109) mediante otra bomba de jeringa en modo TCI (Alaris® PK, Cardinal Health) independiente, según modelo farmacocinético de Minto y cols (110). El remifentanilo se dosificó en todos los pacientes incluidos en el estudio, en base al peso ideal calculado según la fórmula de Lemmens y cols (98) con un objetivo de concentración fijo de 8 ng/ml.

La relajación muscular se consiguió con succinilcolina a dosis de 1mg/kg de peso total. Posteriormente, y una vez intubado y conectado el paciente a ventilación mecánica a una  $\text{FiO}_2$  45% con aire, se administró un bolo de cisatracurio a dosis de 0,2 mg/kg de peso ideal. Para la relajación muscular de mantenimiento se utilizó una perfusión de cisatracurio a dosis de 0,09 mg/kg/h, según peso ideal. La monitorización de la relajación muscular se llevó a cabo mediante estimulación del nervio facial mediante TOF-Watch® Organon, con un patrón de estimulación de tren de cuatro (TOF), para facilitar el mantenimiento del neumoperitoneo y la ventilación mecánica.

A los 45 minutos antes de finalizar la intervención se suspendió la perfusión del relajante muscular.

La ventilación se mantuvo con volúmenes de 8-10 ml/kg según peso ideal y se ajustó para mantener un dióxido de carbono espirado entre 30 y 37 mmHg.

En la fase de mantenimiento de la anestesia se infundió el propofol a una concentración objetivo variable (2-4 mcg/mL) para mantener los valores de entropía de estado del paciente entre 40 y 60. El remifentanilo se mantuvo a una concentración variable (6-1ng/ml), según la respuesta hemodinámica del paciente.

Tomando como constantes basales las recogidas en quirófano antes del procedimiento anestésico, en el presente estudio (111) los valores umbral de las variables hemodinámicas recogidas, han sido los siguientes:

- Hipertensión arterial: incremento de la presión arterial media (PAM) por encima del 20% con respecto a la basal.
- Taquicardia: frecuencia cardiaca por encima de 90 ppm
- Hipotensión arterial: descenso de la presión arterial media (PAM) por encima del 20% con respecto a la basal.
- Bradicardia: descenso de la frecuencia cardiaca por debajo del 20% de la basal.

A Todos los pacientes se les administró, a través de una manta de cobertura de cuerpo superior, calentamiento de aire por convección (Warm Touch®, Mallinckrodt Medical).

A los 45 minutos antes de finalizar la intervención se administró por catéter epidural una dosis fraccionada de bupivacaína 0,25%, con vasoconstrictor hasta un total de 10 ml, con posterior perfusión de ropivacaína al 2%, con un volumen variable a infundir entre 6 y 10 ml según las características del paciente y el posicionamiento del catéter epidural. Al mismo tiempo se inició un descenso progresivo de remifentanilo según

respuesta hemodinámica del paciente. Se suspendió la perfusión de propofol y remifentanilo con el inicio del cierre de la piel. El bloqueo neuromuscular residual fue revertido con 0.05 mg/Kg de neostigmina y 15 µg/kg de atropina, en caso de ser necesario. A todos los pacientes se les administró profilaxis antiemética con 8 mg de ondansetron. Posteriormente, y con con el inicio de la analgesia epidural, se administró 1 g de paracetamol y 50 mg de dexketoprofeno por vía endovenosa.

### **4.3. Recogida de datos**

La recogida de datos de las variables clínicas (frecuencia cardiaca, tensión arterial, ES, ER) se realizó con el programa COLLECT Rev.4.0, (GE Healthcare, Finland) y fueron grabadas en un ordenador, para su posterior análisis. Las variables fueron recogidas cada cinco segundos. La recogida de datos de las bombas de propofol y remifentanilo fueron grabadas en un ordenador mediante el programa ELDU 2 para su posterior análisis (figura 9).

10 FEB 2010 10:01:53 Diprivan 2% 20.0mg/ml	
10 FEB 2010 10:01:53 REGIST 0.00ml L -/L 5	
10 FEB 2010 10:01:56 PESO 150kg	➔ Datos del paciente Módulo empleado
10 FEB 2010 10:01:56 EDAD 39AÑOS	
10 FEB 2010 10:01:56 MODELO TCI Marsh Model	
10 FEB 2010 10:01:56 MODO TCI	
10 FEB 2010 10:01:57 TCI CONTROL PLASMA	
10 FEB 2010 10:32:37 CONC. OBJETIVO	➔ Concentración objetivo de propofol
6.00µg/ml	
10 FEB 2010 10:32:37 ARRANQUE 0.00mg/kg/h	
10 FEB 2010 10:32:37 REGIST 0.00ml L -/L 5	
10 FEB 2010 10:35:31 REGIST 16.5ml L 1/L 5	
10 FEB 2010 10:35:34 ARRANQUE 21.6mg/kg/h	➔ Velocidad de infusión
10 FEB 2010 10:35:34 REGIST 16.5ml L 0/L 5	
10 FEB 2010 10:48:37 REGIST 42.7ml L 0/L 5	
10 FEB 2010 13:00:03 REGIST 187ml L -/L 5	➔ Registro volumen perfundido: Δt = 2h 27min 26s se han perfundido 187ml =3820mg Propofol
10 FEB 2010 13:06:40 REGIST 191ml L 0/L 5	
END OF LOG	

Figura 9. Ejemplo de un informe de administración de propofol en el sistema TCI, con indicación de los parámetros de administración del propofol, como la edad y el peso, así como de las cantidades de propofol perfundidas en cada intervalo de tiempo.

#### 4.4. Toma de muestras

Tras la canalización de la arteria radial y a través de esta vía, se procedió a la extracción de muestras sanguíneas (2.5 ml) en los siguientes tiempos:

Marca 1. Tras pérdida del reflejo corneal en la inducción anestésica.

Marca 2. Inmediatamente después de la intubación orotraqueal

Marca 3. A los 3 minutos de intubación

Marca 4. A los 10 minutos de la intubación

Marca 5. Al inicio de la la insuflación del neumoperitoneo

Marca 6. Tras colocación del yunque de la sutura circular del estómago en técnica *bypass* y con el inicio de sutura de estómago en técnica *Sleeve*.

Marca 7. Al finalizar la sutura manual de la anastomosis intestinal en técnica *bypass* y fin sutura de estómago en técnica Sleeve.

Marca 9. A la apertura ojos a la orden verbal tras parada de bombas.

Marca 10. En la extubación.

La marca 8 corresponde al momento de parada de las dos bombas de perfusión, sin extracción de sangre.

Durante cada intervención se anotó en la hoja de monitorización del paciente los tiempos exactos, contados a partir del inicio de la administración del propofol. Las muestras se recogieron en tubos secos con gel separador. Tras centrifugarlos a 6000 rpm durante 15 minutos, se congeló el sobrenadante para su posterior análisis.

#### **4. 5. Cuantificación del propofol**

##### **4.5.1. Materiales**

En la validación del método analítico se ha empleado propofol (Sigma-Aldrich®, lote nº 1012MD-079) como producto a analizar y timol (Sigma-Aldrich®), como patrón interno. Como solución precipitante se ha empleado Sulfato de Zinc al 1% (Panreac Quimica, lote: 181805) en una mezcla agua-metanol 1:4. Para la preparación de la fase móvil, los reactivos empleados fueron: agua bidestilada (Fresenius®) y Acetonitrilo Lichrosolv (Merck®), ambos con calidad adecuada para la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).

Para la validación del método en muestras de sangre de pacientes, se utilizaron unidades de plasma, desechadas por caducidad, cedidas por el banco de sangre del Hospital General de Castellón.

#### 4.5.2. Técnica analítica

La técnica analítica empleada en el presente trabajo para la determinación del propofol en suero humano, ha sido una adaptación de la técnica cromatográfica descrita por Coussonneau et al (107).

Se utilizó un equipo de HPLC provisto de un inyector automático modelo Hitachi Autosampler L-2200, un detector de absorción fluorescente modelo Hitachi F 1050 y una bomba modelo Hitachi L-6200A conectada a un ordenador provisto del programa informático EZChrom Elite, para el tratamiento de los datos experimentales.

Como fase estacionaria se empleó una columna Hibar® 125-4 Purospher® STAR RP-18 endcapped, con un tamaño de partícula 5 µm. La fase móvil empleada ha sido una mezcla de agua y acetonitrilo en una proporción 65/35 v/v. La fase móvil se filtro a través de una membrana Millipore® de 0,45 µm de poro, con ayuda de un sistema de succión de vacío.

El flujo de elución fue de 0,8 ml/minuto. Las longitudes de onda utilizadas fueron de 276 nm para la excitación y 310 nm en la emisión.

Como solución madre (solución A) se ha empleado una disolución de propofol en acetonitrilo a una concentración de 10 mg/ml. A partir de la solución A se realizan dos diluciones sucesivas hasta alcanzar, respectivamente, unas concentraciones de propofol en acetonitrilo de 100 µg/ml (solución B) y 1 µg/ml (solución C). Diferentes volúmenes de las soluciones B (100 µg/ml) y C (1 µg/ml) se diluyeron con plasma para la preparación de los calibradores y los controles de calidad. Así, en la preparación de la curva de calibrado, las concentraciones ensayadas fueron de: 10, 5, 2,5, 1, 0,25 y 0,1 µg de propofol por ml de plasma. Las concentraciones empleadas en los controles de calidad fueron de 10 µg/ml para el control alto, 1 µg/ml para el medio y 0,1 µg/ml para

el control bajo. Estos controles se prepararon por separado, a partir de las soluciones B y C.

Como solución precipitante se emplea una disolución de sulfato de zinc al 1% en una mezcla de agua y metanol en proporción 1:4. Como patrón interno se ha empleado una solución de timol en metanol incorporada a la solución empleada para precipitar las proteínas de las muestras. Para ello, se preparó una solución inicial de timol en metanol de 10 mg/ml (solución D). A partir de ésta, se obtuvo una segunda solución (solución E) de timol a una concentración de 100 µg/ml en metanol. Posteriormente, se añadieron 750µl de esta solución E a la solución precipitante para alcanzar una concentración de timol de 1,5 µg/ml.

A 500 µl de cada una de las muestras, calibradores o controles se añadieron 500 µl de la solución precipitante conteniendo el patrón interno. A continuación, las muestras fueron centrifugadas a 6000 revoluciones por minuto (rpm), durante 15 minutos y el sobrenadante se inyectó en el sistema cromatográfico mediante el inyector automático comentado anteriormente. Cuando se trata de muestras séricas de pacientes, se diluye sistemáticamente a la mitad el líquido sobrenadante para asegurar que no se produce una saturación de la señal del detector y para prevenir repeticiones y, por tanto, el empleo de mayor volumen de suero del paciente.

En la figura 10 se muestra el esquema de preparación de los calibradores y controles de propofol en plasma. En la figura 11 se muestra el esquema de preparación de las muestras séricas de los pacientes.

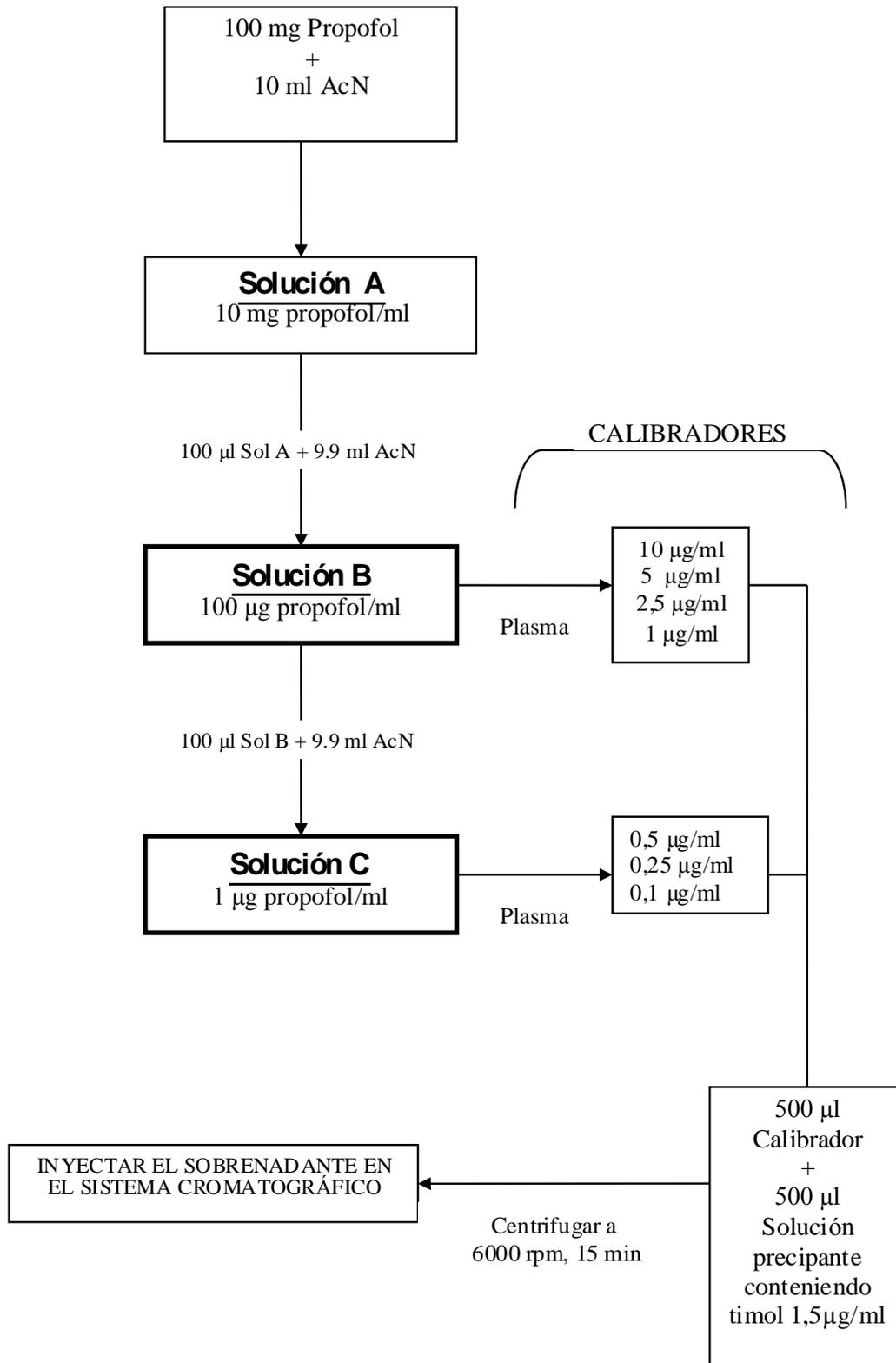


Figura 10. Esquema de preparación de los calibradores y de los controles de calidad de propofol en plasma. AcN: acetonitrilo; rpm: revoluciones por minuto.

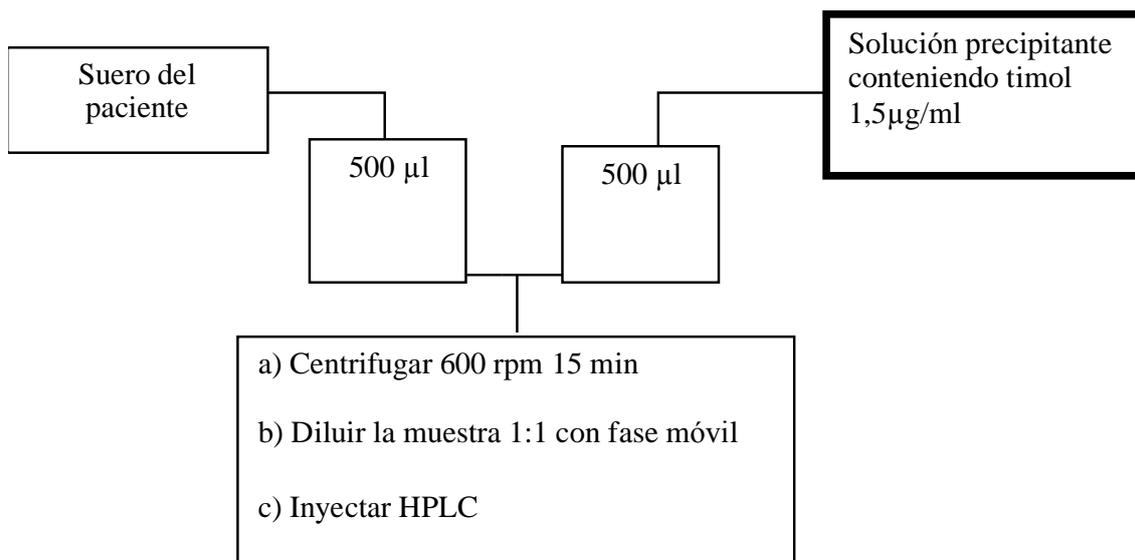


Figura 11. Esquema de preparación de las muestras de suero de los pacientes. AcN: acetonitrilo; rpm: revoluciones por minuto.

#### 4.6. Validación de la técnica analítica

El análisis mediante regresión lineal permite estimar de forma rápida la calidad del calibrado de los métodos cromatográficos empleados. A partir de este análisis es posible deducir los parámetros que determinan la linealidad, la sensibilidad y la precisión del método analítico e incluso estimar de forma aproximada los límites de detección y determinación. Esta metodología (112,113) implica registrar los cromatogramas correspondientes de, al menos, cinco calibradores de concentración conocida realizando al menos tres réplicas para cada uno de ellos. En la presente memoria se han efectuado 6 réplicas de cada uno de los 7 calibradores utilizados. A partir de cada cromatograma se obtiene el área del pico correspondiente. Estos valores se usan de forma individual para determinar la ecuación de la recta de calibrado que mejor describa la relación matemática existente entre la concentración del analito y la respuesta obtenida. Para ello, se aplica como método de ajuste la regresión lineal por

mínimos cuadrados, cuya ecuación representativa se presenta como ecuación 2. Donde R, es la respuesta del instrumento (área del pico); a, la ordenada en el origen; m la pendiente; y, x, la concentración del analito.

$$R = a + m \cdot x \quad \text{(Ecuación 2)}$$

Mediante la ecuación 3, puede calcularse la desviación estándar de la regresión R sobre x, S(R, x).

$$S(R, x) = \sqrt{\frac{1}{n-2} \times \sum (R_i - R_i(x))^2} \quad \text{(Ecuación 3)}$$

Donde R<sub>i</sub> representa el valor de la señal del instrumento; R<sub>i</sub>(x), es el valor que tendría la señal calculado sobre la recta de regresión correspondiente a la concentración x; y, n, es el número total de puntos utilizados para calcular la recta de regresión. Este valor de la S(R, x) permite calcular las correspondientes desviaciones estándar de la pendiente S (m) (ecuación 4) y de cualquiera de los patrones de concentración conocida S (x<sub>i</sub>) (ecuación 5).

$$S(m) = S(R, x) \sqrt{\frac{1}{\sum (x_i - x_m)^2}} \quad \text{(Ecuación 4)}$$

$$S(x_i) = \frac{S(R, x)}{m} \sqrt{\left(\frac{1}{t}\right) - \left(\frac{1}{n}\right) + \left(\frac{(R - \bar{R})^2}{m^2 \sum (x_i - \bar{x})^2}\right)} \quad \text{(Ecuación 5)}$$

En las ecuaciones 4 y 5,  $t$ , es el número de inyecciones para cada patrón;  $R$ , representa el valor medio de las  $t$  señales correspondientes a la concentración  $x$ ;  $y$ ,  $\bar{R}$  y  $\bar{x}$ , son los valores medios de todos los datos.

A partir de estos valores se pueden determinar los principales atributos necesarios para la validación del método analítico.

#### **4.6.1. Linealidad**

La linealidad de un método analítico es su capacidad de producir una respuesta del detector directamente proporcional a la concentración del analito, dentro de un intervalo dado. Se evaluará la linealidad mediante el coeficiente de correlación de la recta de regresión ( $r$ , de Pearson) entre la concentración de propofol y el ratio área bajo el pico cromatográfico del propofol / área bajo el pico cromatográfico del timol (patrón interno). Para determinar la linealidad de la técnica analítica preparamos una serie de calibradores de concentración conocida y realizamos un número de réplicas de cada uno de ellos. En el presente trabajo, se emplean siete calibradores de concentraciones 10, 5, 2,5, 1, 0,5, 0,25 y 0,1  $\mu\text{g/ml}$  y seis réplicas de cada uno de ellos. A continuación es necesario encontrar el modelo matemático que mejor describa la relación entre la concentración del analito en la muestra y la señal en el detector, lo que se lleva a cabo determinando en el programa estadístico SPSS, el valor del coeficiente de correlación asociado al análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados. El valor del coeficiente de correlación debe estar próximo a la unidad.

#### 4.6.2. Límite de detección

El límite de detección se define como la concentración de analito que origina una señal que puede diferenciarse estadísticamente del blanco, o también como la concentración más baja del analito presente en la muestra que puede ser detectado, pero no necesariamente cuantificado con un valor exacto. El límite de detección puede expresarse según la ecuación 6.

$$LD = \frac{SD}{m} \cdot 3,3 \quad (\text{Ecuación 6})$$

Donde  $m$  (área/ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) es la pendiente de la curva de calibración y  $SD$  (área) es la desviación estándar de la muestra blanco.

#### 4.6.3. Límite inferior de cuantificación (LLOQ)

También llamado límite de cuantificación, se define como la mínima cantidad de un analito presente en la muestra que puede ser cuantificado con una adecuada precisión y exactitud. Como límite superior de cuantificación (HLOQ) se tomará el valor del calibrador más alto. El límite inferior de cuantificación puede expresarse según la ecuación 7.

$$LLOQ = \frac{SD}{m} \cdot 10 \quad (\text{Ecuación 7})$$

Donde  $m$  (área/ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) es la pendiente de la curva de calibración y  $SD$  (área) es la desviación estándar de la muestra blanco.

El error relativo (exactitud) y el coeficiente de variación (precisión) deben ser inferiores al 15% en el límite inferior de cuantificación.

#### 4.6.4. Precisión

La precisión puede definirse como el grado de concordancia de una serie de medidas de diferentes réplicas de la misma muestra bajo unas condiciones establecidas. Para calcular la precisión y exactitud, se ha interpolado en la ecuación 8, las áreas obtenidas en los cromatogramas de los controles de calidad. Éstos, se han preparado a tres concentraciones que abarcan el rango de concentraciones de la curva de calibrado. En la presente memoria se han preparado concentraciones de 10, 1 y 0,1 µg/ml a partir de una solución madre diferente a la empleada en la elaboración de los calibradores. Los parámetros representan las mismas variables que en la ecuación 1.

$$x = \frac{R - a}{m} \quad (\text{Ecuación 8})$$

Para el cálculo de la precisión intradía, en la presente memoria se realizan en la misma jornada de trabajo cinco réplicas de cada uno de los tres controles de calidad. Para el cálculo de la precisión interdía, en la presente memoria se realizan, en cinco jornadas distintas de trabajo, sendas réplicas de cada uno de los tres controles de calidad. El coeficiente de variación de las réplicas (precisión) inter e intradía no debe exceder el 15%.

#### 4.6.5. Exactitud

La exactitud de un método analítico describe el grado de concordancia entre el resultado obtenido y el valor verdadero, en el presente trabajo, referido a la concentración del analito. Se calcula realizando réplicas de muestras que contienen una cantidad conocida del analito a determinar. Deben emplearse un mínimo de cinco determinaciones de al menos tres concentraciones; en esta memoria se emplean los controles de calidad bajo, medio y alto.

La exactitud de la técnica analítica viene dada por el error relativo de la media, de acuerdo con la ecuación 7.

$$E_r = \frac{x_t - x_i}{x_t} \cdot 100 \quad (\text{Ecuación 9})$$

Donde  $x_t$  es la concentración teórica; y,  $x_i$  es la concentración interpolada en la ecuación 8 de cada calibrador.

#### 4.6.6. Selectividad

La selectividad se define como la capacidad del método analítico para diferenciar y cuantificar el analito en la presencia de otros componentes en la muestra. Se deben realizar análisis de “blancos” de la matriz biológica apropiada de al menos 3 fuentes diferentes. En el presente trabajo, se analizan seis muestras distintas de plasma desechado por caducidad por el centro de transfusiones del Hospital General de Castellón.

#### 4.6.7. Recuperación

La recuperación del método analítico expresa la capacidad de extracción del analito, mediante la técnica evaluada.

Se calcula como la proporción, en tanto por ciento, entre la media de las lecturas instrumentales (áreas bajo el pico cromatográfico) en la matriz compleja (plasma) y en un medio que no precisa extracción (en nuestro caso acetonitrilo debido a la baja solubilidad del propofol en agua), a través de la ecuación 10.

Se deben obtener comparando los resultados analíticos de muestras extraídas a tres concentraciones (baja, media y alta) con estándares no extraídos a las mismas concentraciones y que representarían la recuperación del 100%.

$$Rc(\%) = \frac{\overline{Área}_{plasma}}{Área_{agua}} \cdot 100 \quad (\text{Ecuación 10})$$

Donde  $\overline{Área}_{plasma}$  es la media de las áreas bajo el pico cromatográfico en los controles de plasma; y,  $Área_{agua}$  es la media de las áreas bajo el pico cromatográfico en los controles acuosos.

### 4.7. Variables a estudio

#### 4.7.1. Variables biométricas, clínicas y terapéuticas

Se analizan, en cada cohorte de estudio, las siguientes variables biométricas: la edad en años, el sexo, la altura en cm, la circunferencia del cuello en cm, el peso total

en kg, el peso ideal en kg, el peso magro en kg, el peso corregido (PC) mediante la fórmula de Servin (95), en kg y el índice de masa corporal (IMC) en  $\text{kg/m}^2$ .

Como variables clínicas se estudian la clasificación ASA y las comorbilidades existentes en los pacientes: hipertensión arterial, diabetes mellitus, endocrinopatía, apnea sueño, cardiopatía....

Como variable terapéutica se recoge la dosis total de propofol administrada.

#### **4.7.2. Variables de resultado clínico**

a) Como variables de resultado del proceso anestesiológico, se analizan las siguientes:

- la entropía de estado (ES) y la entropía de registro (ER), en los diferentes tiempos de muestreo; se define como efectivo el tratamiento con propofol que alcanza un valor de entropía de estado menor de 60, mantenido en el tiempo que dura el proceso quirúrgico; se define como profundidad hipnótica excesiva valores de entropía de estado (ES) por debajo de 40.
- el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con propofol y remifentanilo hasta la pérdida del reflejo corneal en segundos.
- el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con propofol y remifentanilo hasta la intubación, en segundos.
- el tiempo transcurrido desde la inducción hasta la parada de los sistemas TCI de administración de propofol y remifentanilo, en minutos (tiempo de exposición del fármaco).

- el tiempo transcurrido desde la insuflación de peritoneo hasta la parada de los sistemas TCI de administración de propofol y remifentanilo, en minutos (tiempo quirúrgico).
- el tiempo transcurrido desde el final de la administración de propofol hasta la apertura de ojos mediante órdenes verbales.
- el tiempo transcurrido desde el final de la administración de propofol hasta la extubación (tiempo de recuperación de la conciencia).

b) Como variables de seguridad del proceso anestesiológico con propofol, se recogen las siguientes:

- tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y tensión arterial media; se define hipotensión como la disminución de más del 20% de la presión arterial media (PAM) sobre la basal.
- frecuencia cardiaca; se define bradicardia como el descenso de la frecuencia cardiaca por debajo de 60 latidos minuto.
- y, sus variaciones con respecto a las constantes basales en los diferentes tiempos de muestreo.
- Riesgo de hipotensión arterial severa (disminución de presión arterial sistólica < 80 mmHg)

#### **4.7.3. Concentraciones séricas de propofol**

Se analizan, en cada cohorte de estudio, las concentraciones experimentales de propofol obtenidas, mediante HPLC, en los distintos tiempos de muestreo.

#### 4.7.4. Estudio de la eficacia predictiva del modelo farmacocinético

Se evalúa, en cada cohorte de estudio, la eficacia predictiva de cada propuesta de dosificación, en base al TBW y al PC según la fórmula de Servin (95). En ambos casos, se ha utilizado el modelo farmacocinético de Mash para establecer, mediante el sistema TCI, las concentraciones objetivo seleccionada por el anesthesiólogo. Para analizar el comportamiento predictivo del modelo farmacocinético seleccionado en el sistema TCI, en función del método de dosificación de propofol seleccionado, peso total o peso corregido del propofol, se ha seguido la metodología publicada por Varvel y colaboradores (76) y que posteriormente han utilizado otros autores (79, 114, 100). Los parámetros analizados son los siguientes:

- El error de predicción (*Performance Error*= PE); calculando la diferencia entre concentraciones experimentales y las concentraciones objetivo en el sistema TCI, de cada muestra de sangre y de cada paciente. El *performance error* se define en base a la ecuación 11.

$$PE_{ij}(\%) = \left( \frac{Cm_{ij} - Cp_{ij}}{Cp_{ij}} \right) \times 100 \quad \text{(Ecuación 11)}$$

Donde  $Cm_{ij}$  y  $Cp_{ij}$  representan la concentraciones experimental y objetivo respectivamente, del paciente  $i$  y la muestra  $j$ . Sea  $n_i$  el número de muestras de sangre del paciente  $i$ .

- La mediana del error de predicción (*median performance error*=MDPE), que permite conocer el sesgo intraindividual, tanto en dirección como en tamaño de la desviación entre las concentraciones experimentales y las concentraciones objetivo. Se define el “*median performance error*” en base a la ecuación 12.

$$MDPE_i = \text{mediana}\{PE_{ij}\}_{j=1}^{n_i} \quad (\text{Ecuación 12})$$

- La mediana en valor absoluto del error de predicción (*median absolute performance error*=MDAPE), que permite evaluar la inexactitud. El *median absolute performance error* se calcula en base a la ecuación 13.

$$MDAPE_i = \text{mediana}\{|PE_{ij}|\}_{j=1}^{n_i} \quad (\text{Ecuación 13})$$

- La divergencia (*Divergence*), una medida tiempo dependiente de los cambios en la capacidad de predicción o, dicho de otro modo, la tendencia hacia una ampliación o un estrechamiento de la brecha entre las concentraciones experimental y objetivo, en un determinado individuo. Se calcula como la pendiente obtenida en una regresión lineal entre los PE<sub>ij</sub> individuales frente al tiempo.

$$\text{Divergence}_i (\%h^{-1}) = 60 \times \frac{\sum_{j=1}^{n_i} |PE_{ij}| t_{ij} - \left(\sum_{j=1}^{n_i} |PE_{ij}|\right) \left(\sum_{j=1}^{n_i} t_{ij}\right) / n_i}{\sum_{j=1}^{n_i} t_{ij}^2 - \frac{1}{n_i} \left(\sum_{j=1}^{n_i} t_{ij}\right)^2} \quad (\text{Ecuación 14})$$

Donde  $t_{ij}$  representa el tiempo en minutos en el que la muestra  $ij$  fue tomada.

- Y, por último, la oscilación (*Wobble*), definida como la variabilidad intraindividual total de los PE. Este parámetro se relaciona directamente relacionado con la capacidad para alcanzar concentraciones estables de fármaco. Se calcula como la mediana de las diferencias en valor absoluto entre los PE individuales en cada tiempo muestral y el MDPE para cada paciente.

$$\text{Wooble}_i(\%) = \text{mediana}\{|PE_{ij} - MDPE_i|\}_{j=1}^{n_i} \quad (\text{Ecuación 15})$$

#### 4.8. Métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS/PC+ versión 15.0. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Las variables, cuantitativas o cualitativas, fueron caracterizadas mediante la obtención de su valor medio o frecuencia, respectivamente.

El test de ajuste a la distribución normal utilizado fue el de Kolmogorov-Smirnov, que admite muestras pequeñas y datos muestrales de tipo continuo. Si la prueba presentó un nivel de significación  $p < 0,05$  se asumió que los datos analizados no seguían el modelo normal de probabilidad propuesto y, en consecuencia, que debían utilizarse pruebas no paramétricas que, por no depender de la distribución de la variable, no precisan la condición previa de normalidad de la población.

Paralelamente, se comprobaron otros criterios de normalidad de la muestra, como los coeficientes de asimetría (skewness) y apuntamiento (kurtosis), que deben tener un valor próximo a cero.

Se utilizaron pruebas paramétricas, como el test T de Student o el análisis de la varianza, cuando la distribución de las variables se ajustaba a la normalidad. Se

utilizaron test no paramétricos, como la U de Man-Whitney, cuando no pudo garantizarse la distribución normal de la variable.

Para la comparación de variables categóricas se utilizaron tablas de contingencia. Como medida de asociación se utilizaron el test de chi-cuadrado y el odds ratio.

El análisis de relación entre variables cuantitativas se llevó a cabo mediante el análisis de regresión lineal.

A lo largo de la memoria, se ha utilizado el diagrama de cajas de SPSS. Este tipo de representación gráfica permite observar la distribución de la variable, sin asunción previa de un modelo de distribución, como cuartiles, valores mínimo y máximo, mediana y los valores atípicos. El formato típico de presentación, muestra una caja con 2 prolongaciones; unos puntos, los valores atípicos; y, unas estrellas, los valores extremos. El diagrama de caja muestra algunos detalles estadísticos básicos:

- La propia caja recoge el 50% de los casos centrales; está caracterizada por una línea gruesa central, la mediana, y dos límites superior e inferior que señalan los percentiles 25 y 75.
- Las líneas de valor mínimo y máximo que señalan los límites en que se mueven los valores de la variable, excluidos los valores atípicos y extremos (*outliers*)
- Información bastante completa sobre el grado de dispersión de los datos y el grado de asimetría de la distribución.
- Los valores atípicos, representados por un círculo; y, los valores extremos, representados por una estrella.
- La propia dispersión y asimetría de la distribución de la variable que nos muestra el gráfico de cajas.

Para llevar a cabo el análisis estadístico de variables influenciadas por el tiempo,

se han utilizado dos métodos. En primer lugar el método de Kaplan-Meier: se trata de un método no paramétrico (no asume ninguna función de probabilidad) y por máxima verosimilitud, es decir se basa en maximizar la función de verosimilitud de la muestra. Una muestra aleatoria de tamaño  $n$ , extraída de una población, estará formada por  $k$  tiempos  $t_1 < t_2 < \dots < t_k$  en los que se observan eventos. En cada tiempo  $t_i$  existen  $n_i$  "individuos en riesgo" (elementos de la muestra para los que el evento puede ocurrir, o que  $T \geq t_i$ ) y se observan  $d_i$  eventos. Además en el intervalo  $[t_i, t_{i+1})$  se producen  $m_i$  pérdidas. En segundo lugar, para poder modelar no sólo la relación entre la tasa de supervivencia y el tiempo, sino también la posible relación con diferentes variables registradas para cada sujeto, se utiliza el modelo de regresión de Cox, que permite calcular la tasa de supervivencia como una función del tiempo y de las variables pronóstico.

#### **4.9. Aspectos éticos del estudio**

La presente memoria forma parte de un estudio clínico observacional prospectivo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General de Castellón. En este estudio clínico se observan los principios de buena práctica clínica de la Declaración de Helsinki y se solicita el consentimiento informado a cada paciente tras haber informarle de la naturaleza y consecuencias posibles del estudio y proporcionarle una hoja de información sobre el estudio.

Las muestras de los pacientes han sido codificadas para garantizar su anonimato. Todos los datos personales, así como los resultados de las pruebas que se efectúen, serán tratados de forma confidencial y de acuerdo a la legislación vigente en materia de protección de datos.

#### **4.10. Limitaciones de estudio**

Se trata de un estudio observacional de cohortes, prospectivo, en la práctica asistencial. Su duración ha sido limitada en el tiempo y, por tanto, la inclusión de pacientes ha dependido de la demanda asistencial. En cualquier caso, las cohortes de estudio han sido de un tamaño similar, cuando no superior a las revisadas en la bibliografía.

Por su propia naturaleza observacional, el estudio es abierto y el tipo de dosificación en función del peso no ha sido asignado de forma aleatoria. Los resultados obtenidos en la presente memoria, podrían ser confirmados en un ensayo clínico donde se aleatorizara a los pacientes y se ocultara el tipo de dosificación, trasladando la programación del TCI a un investigador distinto al anesthesiólogo responsable del tratamiento del paciente.



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Análisis descriptivo global de la población incluida en el estudio

#### 5.1.1. Edad

Se han incluido en el estudio un total de 48 pacientes, con edades comprendidas entre 18 y 61 años y con una media de edad de  $44,6 \pm 9,9$  años. En la figura 12 se presenta el histograma de distribución de frecuencias de esta variable. La prueba de Kolmogorov-Smirnov indica que la edad de los pacientes se ajusta a una distribución normal ( $Z$  de Kolmogorov-Smirnov = 0,591,  $p=0,875$ ).

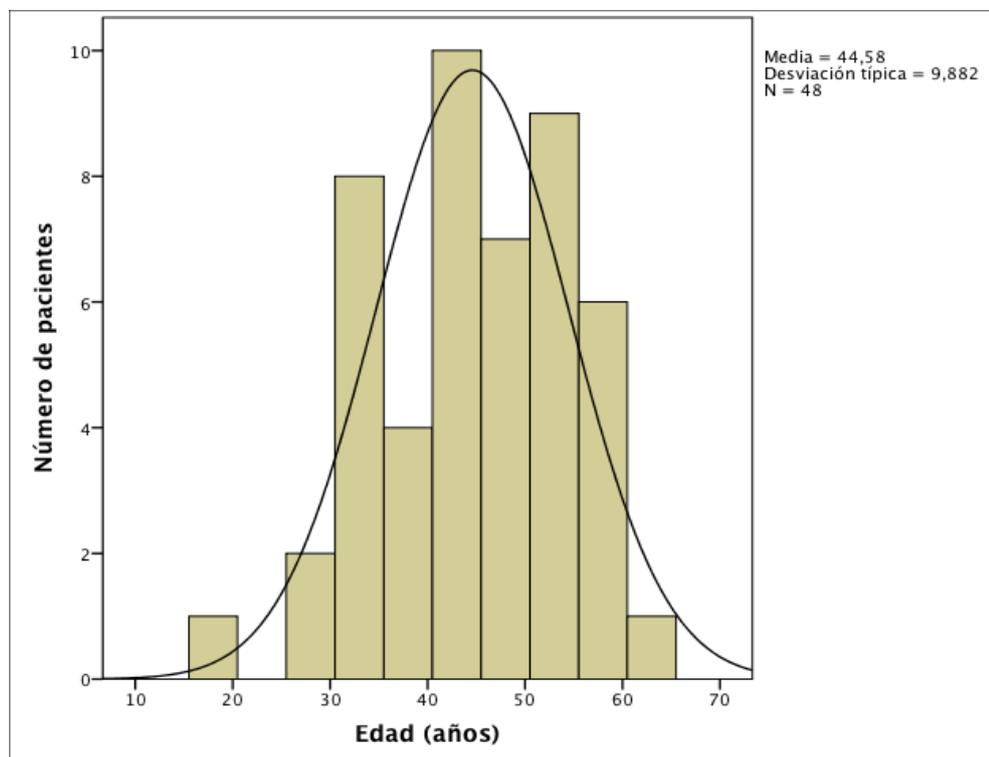


Figura 12. Histograma de distribución de frecuencias de la edad de los 48 pacientes incluidos en el estudio. La edad se encuentra presenta un valor medio de  $44,6 \pm 9,9$  años. En la figura se superpone la línea de distribución normal.

### 5.1.2. Sexo

La distribución porcentual de sexos en los 48 pacientes incluidos en el estudio se muestra en la figura 13. Un 65% fueron mujeres.

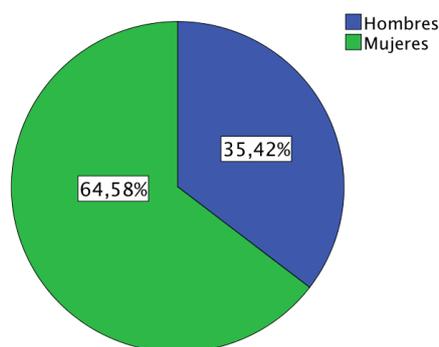


Figura 13. Distribución porcentual, por sexos, de los 48 pacientes incluidos en el estudio. Un 65% fueron mujeres.

### 5.1.3. Peso total (TBW, en Kg)

El peso total (Kg) de los 48 pacientes incluidos se encontraba entre 84 y 182 kg, y con un valor medio de  $118,4 \pm 21,5$  Kg. En la figura 14 se presenta el histograma de distribución de frecuencias de esta variable. La prueba de Kolmogorov-Smirnov indica que el peso total de los pacientes se ajusta a una distribución normal ( $Z$  de Kolmogorov-Smirnov = 0,755,  $p=0,618$ ).

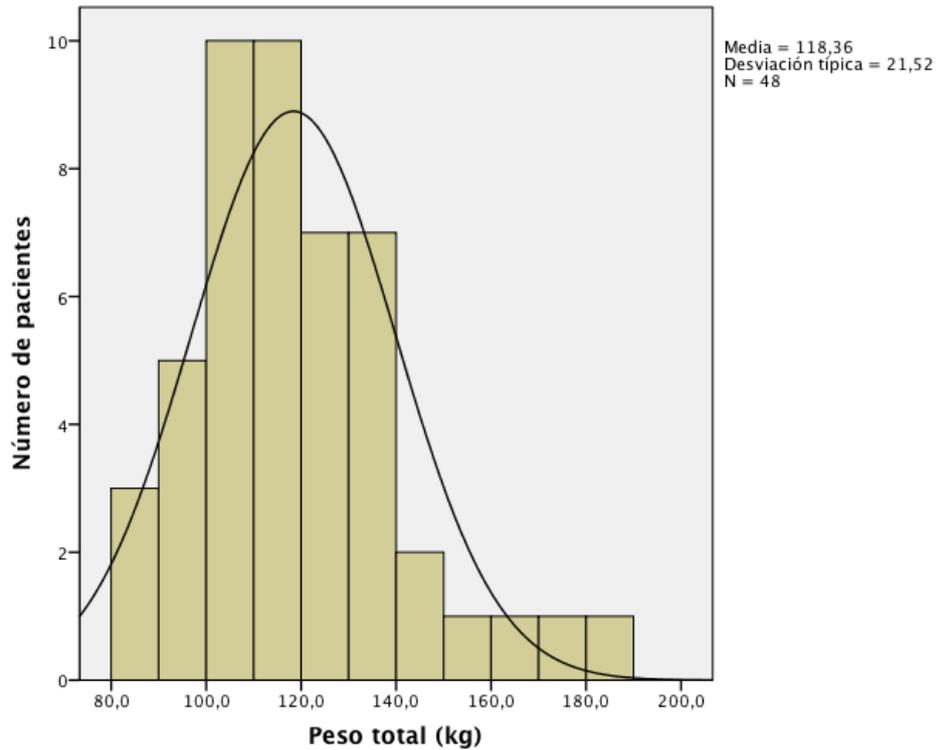


Figura 14. Histograma de distribución de frecuencias del peso total de los 48 pacientes incluidos en el estudio. El peso total presenta una media de  $118,4 \pm 21,5$  Kg. En la figura se superpone la línea de distribución normal.

#### 5.1.4. Altura (ALT, en cm)

La altura (cm) de los 48 pacientes incluidos se encontraba entre 142 y 185 cm, con una media de  $163,2 \pm 9,3$  cm. En la figura 15 se presenta el histograma de distribución de frecuencias de esta variable. La prueba de Kolmogorov-Smirnov indica que el peso total de los pacientes se ajusta a una distribución normal ( $Z$  de Kolmogorov-Smirnov = 0,530,  $p=0,942$ ).

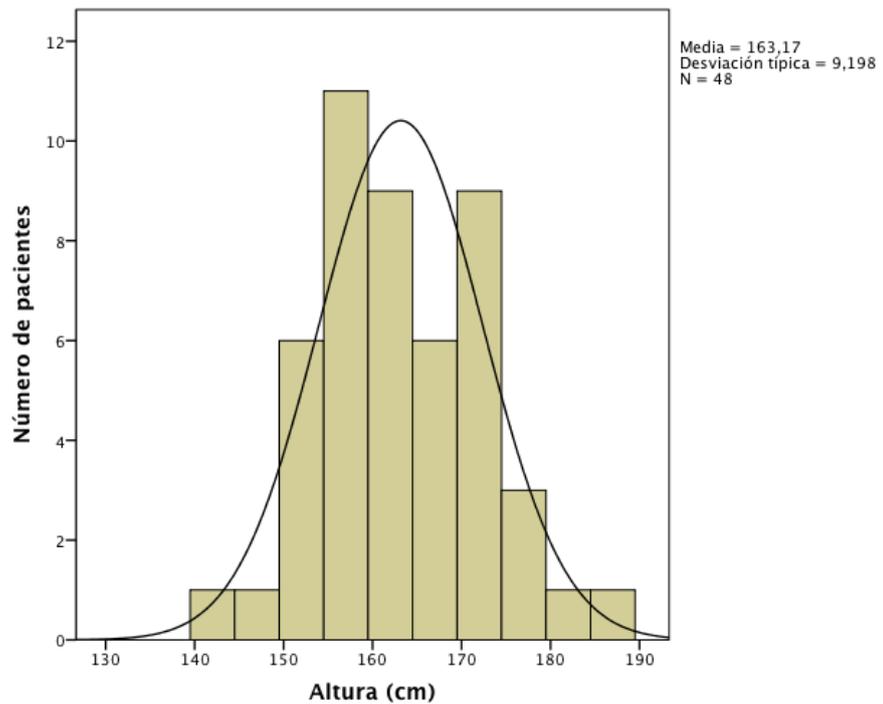


Figura 15. Histograma de distribución de frecuencias de la altura de los 48 pacientes incluidos en el estudio. La altura presentó una media de  $163,2 \pm 9,3$  cm. En la figura se superpone la línea de distribución normal.

### 5.1.5. Índice de masa corporal (IMC, en $\text{Kg}/\text{m}^2$ )

El IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) de los 48 pacientes incluidos en el estudio se encontraba entre 35 y  $63 \text{ kg}/\text{m}^2$ , con una media de  $44,9 \pm 6,8 \text{ kg}/\text{m}^2$ . En la figura 16 se presenta el histograma de distribución de frecuencias de esta variable. La prueba de Kolmogorov-Smirnov indica que el peso total de los pacientes se ajusta a una distribución normal ( $Z$  de Kolmogorov-Smirnov=0,538,  $p=0,934$ ).

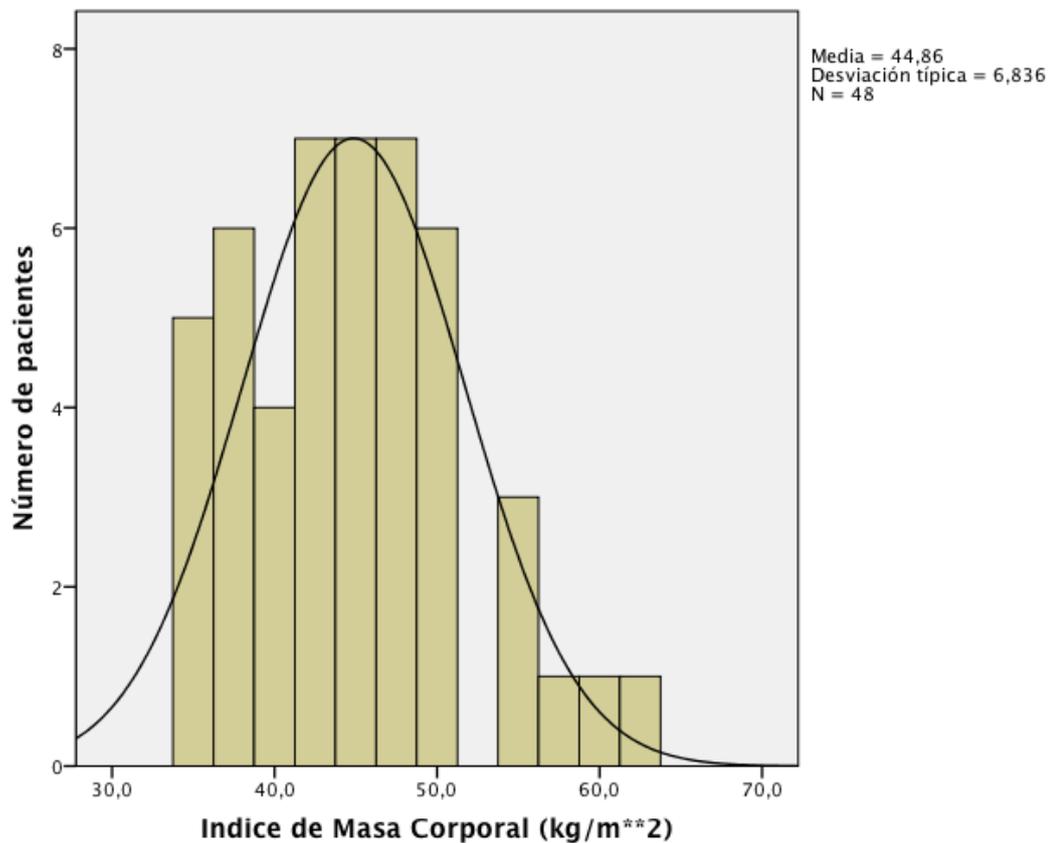


Figura 16. Histograma de distribución de frecuencias del Índice de Masa Corporal (IMC) de los 48 pacientes incluidos en el estudio. El IMC presenta una media de  $44,9 \pm 6,8 \text{ Kg/m}^2$ . En la figura se superpone la línea de distribución normal.

### 5.1.6. Peso ideal (IBW, en Kg)

El IBW (Kg) de los 48 pacientes incluidos en el estudio, se encontraba entre 44 y 75 Kg, con una media de  $58,2 \pm 6,7 \text{ Kg}$ . En la figura 17 se presenta el histograma de distribución de frecuencias de esta variable. La prueba de Kolmogorov-Smirnov indica que el peso total de los pacientes se ajusta a una distribución normal ( $Z$  de Kolmogorov-Smirnov = 0,728,  $p=0,664$ ).

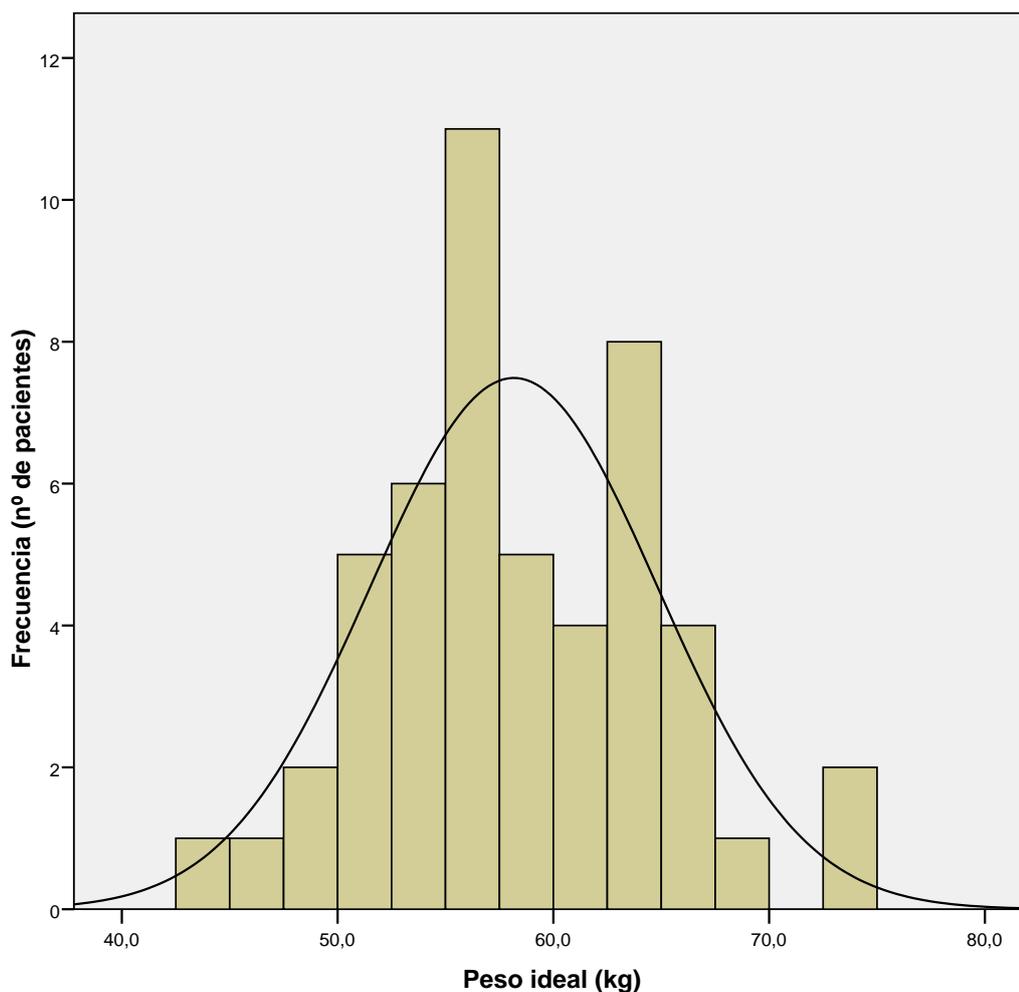


Figura 17. Histograma de distribución de frecuencias del peso ideal (IBW) de los 48 pacientes incluidos en el estudio. El peso ideal se encuentra entre 44 y 75 Kg, con una media de  $58,2 \pm 6,7$  Kg. En la figura se superpone la línea de distribución normal.

### 5.1.7. Peso corregido por la fórmula de Servin (PC, en Kg)

El peso corregido (Kg) de los 48 pacientes incluidos se encontraba entre 63 y 113 Kg, con una media de  $82,3 \pm 11,7$  Kg. En la figura 18 se presenta el histograma de distribución de frecuencias de esta variable. La prueba de Kolmogorov-Smirnov indica que el peso total de los pacientes se ajusta a una distribución normal ( $Z$  de Kolmogorov-Smirnov = 1,025,  $p=0,244$ ).

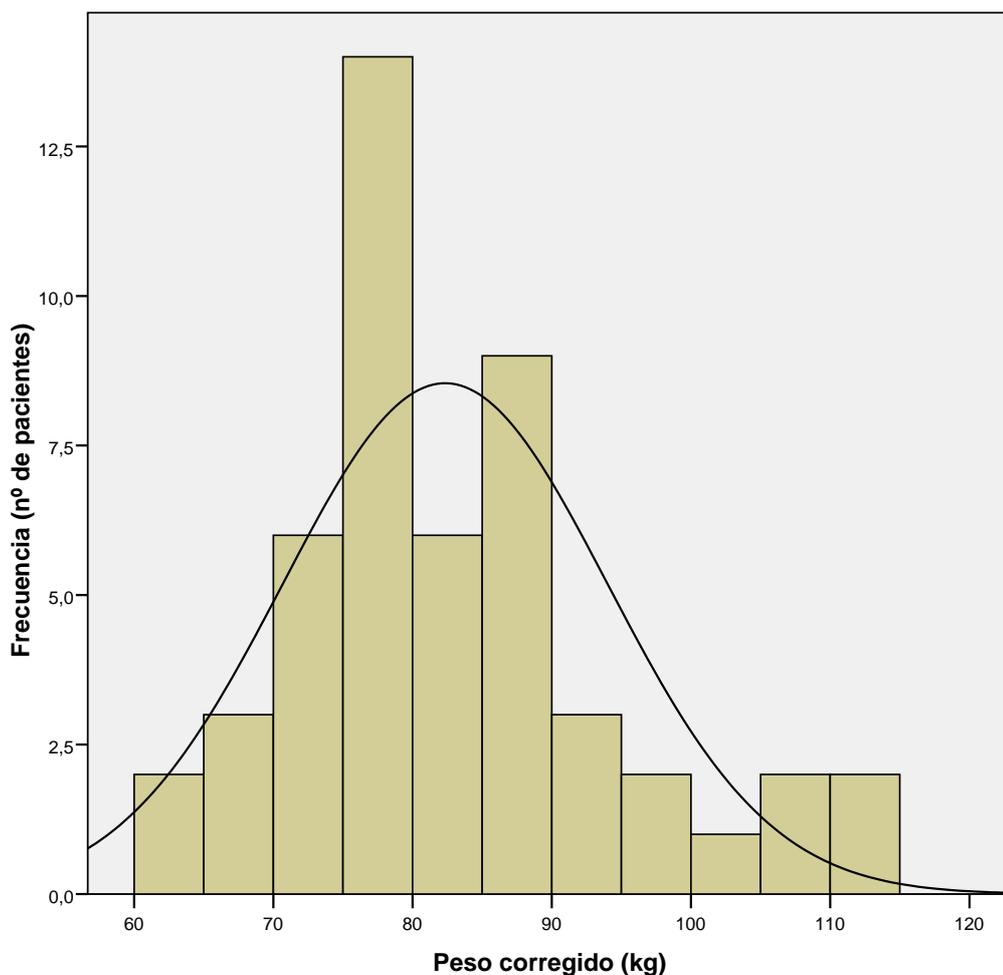


Figura 18. Histograma de distribución de frecuencias del peso corregido de los 48 pacientes incluidos en el estudio. El peso corregido se encuentra entre entre 63 y 113 Kg, con una media de  $82,3 \pm 11,7$  Kg. En la figura se superpone la línea de distribución normal.

### 5.1.8. Clasificación ASA

En la distribución porcentual de la clasificación ASA en los 48 pacientes incluidos en el estudio, cabe señalar que un 68% presentaron un ASA 2 y un 32% un ASA 3. La tabla 8 muestra la distribución de la clasificación ASA por sexos. Esta distribución muestra diferencias estadísticamente significativas en la prueba no paramétrica de la mediana ( $p=0.041$ ). En hombres la distribución del ASA es homogénea, pero en mujeres existe una mayor proporción (78,1%) con valores ASA=2.

SEXO	ASA= 2	ASA= 3	TOTAL
Hombres (N)	8	9	17
Mujeres (N)	25	6	31
Total (N)	34	16	48

Tabla 8. Distribución de la clasificación ASA por sexos. Esta distribución muestra diferencias estadísticamente significativas en la prueba Chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2 = 5,8$ ;  $p=0.016$ ). En hombres la distribución del ASA es homogénea, pero en mujeres existe una mayor proporción (78,1%) con valores ASA 2.

### 5.1. Validación de la técnica analítica

La validación del método analítico que permite la cuantificación de propofol en suero presentado en la presente memoria se lleva a cabo en base a la evaluación de una serie de parámetros que permiten conocer su reproducibilidad, exactitud y precisión.

#### 5.2.1. Selectividad

En las figuras 19-21 se muestran, respectivamente, los cromatogramas del calibrador de propofol en plasma perteneciente a la concentración de 1 $\mu$ g/ml sólo y en presencia del patrón interno timol; de una muestra de plasma sin propofol (blanco); y, de una muestra de plasma conteniendo el patrón interno timol a una concentración de 1.5  $\mu$ g/ml. El tiempo de retención ha sido de 6,1 minutos para el propofol y de 3,9 minutos para el patrón interno.



En estos cromatogramas se constata que el propofol puede ser identificado y cuantificado sin que en ello influyan, en las condiciones en que se ha efectuado la validación, otros productos presentes en la matriz biológica.

### 5.2.2. Linealidad

En la figura 22 se muestra la recta de calibración en el ámbito de concentraciones de propofol ensayadas en muestras patrón elaboradas con plasma humano, entre 0,1 y 10 µg/ml. La linealidad del modelo viene caracterizada por un buen coeficiente de correlación ( $r=0,999$ ) de la recta de regresión. En la en la tabla 9 se muestran los parámetros estadísticos de la recta de calibración en muestras plasmáticas, así como sus correspondientes coeficientes de correlación ( $r$ ) obtenidos en el programa SPSS®, mediante ajuste por el método de mínimos cuadrados, utilizando la relación entre área del pico cromatográfico del propofol y el área del pico cromatográfico del timol, utilizado como patrón interno ( $\text{Área}_{\text{propofol}}/\text{Área}_{\text{timol}}$ ) como variable dependiente y la concentración del fármaco en los patrones de plasma como variable independiente.

El intervalo de calibración de propofol en muestras plasmáticas adicionadas de propofol, ha sido de 0,1 a 10 µg/ml. El modelo utilizado para ajustar los datos de concentración de propofol (variable independiente) y la relación entre las áreas bajo la curva del pico cromatográfico del propofol y el timol (variable dependiente) ha sido la ecuación de la recta sin ordenada en el origen. Al comparar las ecuaciones con y sin ordenada en el origen mediante el criterio F de Snedecor, se obtiene un valor F de 1.83, mientras que el valor de la F tabulada es de 5,59.

Por lo tanto, se considera que la mejora de suma de cuadrados no presenta significación estadística y por lo tanto se selecciona el modelo sin ordenada en el origen.

<b>R (área) = m [área/(<math>\mu\text{g/mL}</math>)] <math>\cdot</math> C<sub>propofol</sub> (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>				
<b>m (IC 95%)</b>	<b>r</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>SSR</b>	<b>p</b>
0,235 (IC95% 0,232 - 0,238)	0,999	0,998	44,072	<0,0001
IC: intervalo de confianza; m: pendiente de la recta de regresión; r: coeficiente de correlación; SSR: suma residual de cuadrados.				

Tabla 9. Parámetros estadísticos de la recta de calibración de propofol obtenidos mediante análisis de regresión lineal entre área del pico cromatográfico del propofol y el área del pico cromatográfico del timol, utilizado como patrón interno ( $\text{Área}_{\text{propofol}}/\text{Área}_{\text{timol}}$ ), como variable dependiente y la concentración del fármaco en los patrones de plasma como variable independiente.

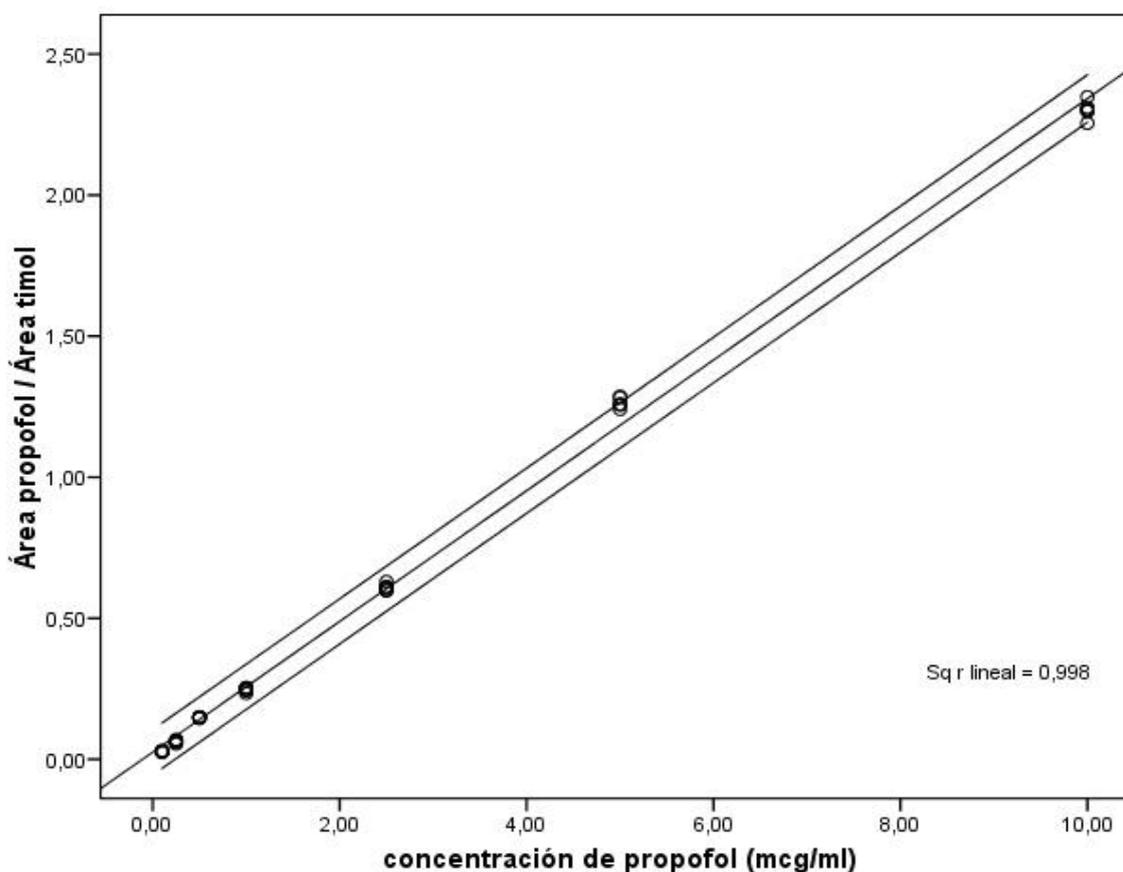


Figura 22. Representación gráfica de la curva de calibración propofol en plasma, con el correspondiente intervalo de confianza del 95%.

### 5.2.3. Limite de detección y límite de cuantificación

En la tabla 10 se muestran los resultados obtenidos para la validación del método en muestras plasmáticas.

<b>SD blanco</b>	<b>m (área/ µg/ml)</b>	<b>LD (µg/ml)</b>	<b>LC (µg/ml)</b>
26245,1	4391238	0,02	0,06

SD: desviación estándar; m: pendiente de la recta de calibración; LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación del método analítico para el propofol en muestras plasmáticas.

Tabla 10. Límite de detección y límite de cuantificación de la técnica cromatográfica de determinación de propofol.

### 5.2.4. Exactitud y precisión

Los resultados de exactitud y precisión del método analítico utilizado para el propofol en muestras plasmáticas se muestran en las tablas 11 y 12. La exactitud se ha calculado a través del error relativo (ER) de cada concentración (ecuación 9). La precisión se ha valorado mediante el coeficiente de variación (CV) intradía e interdía.

<b>C<sub>teor</sub> (µg/ml)</b>	<b>Ápropofol/Átimol</b>	<b>SD</b>	<b>CV (%)</b>	<b>ER (%)</b>
10	1,929	0,043	2,25	17,9
1	0,286	0,008	2,91	21,7
0.1	0,018	0,002	12,85	15,4

Tabla 11. Precisión y exactitud intradía del método cromatográfico para la determinación de propofol en muestras plasmáticas. Se ha valorado mediante el coeficiente de variación (CV) en % la precisión y mediante el error relativo (ER) en % la exactitud.

$C_{teor}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\dot{A}_{propofol}/\dot{A}_{timol}$	SD	CV (%)	ER (%)
10	1,926	0,017	0,924	18,1
1	0,280	0,007	2,831	19,6
0,1	0,021	0,001	7,536	10,9

Tabla 12. Precisión y exactitud interdía del método cromatográfico para la determinación de propofol en muestras plasmáticas. Se ha valorado mediante el coeficiente de variación (CV) en % la precisión y mediante el error relativo (ER) en % la exactitud.

### 5.2.5. Recuperación

La recuperación o eficiencia de extracción, se ha calculado como se indica en el apartado de material y métodos. La recuperación no precisa ser muy alta, pero debe ser consistente, precisa y reproducible.

$C_{teor}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$(\dot{A}_{propofol}/\dot{A}_{timol})_{plasma}$	$(\dot{A}_{propofol}/\dot{A}_{timol})_{AcN}$	Recuperación (%)
10	1,942	2,724	71
1	0,270	0,246	109
0.1	0,022	0,028	80

Tabla 13. Recuperación de propofol en las muestras plasmáticas, con relación a las correspondientes muestras en acetonitrilo, debido a la baja solubilidad del propofol en agua. [Recuperación (%) =  $(\dot{A}_{propofol}/\dot{A}_{timol})_{plasma}/(\dot{A}_{propofol}/\dot{A}_{timol})_{AcN} * 100$ ]. Se presenta el porcentaje de recuperación para cada concentración de los controles de calidad.

### 5.3. Concentración experimental de propofol

En la figura 23 se presentan las concentraciones experimentales de propofol, en función del número de muestra practicada al paciente. Los tiempos de muestreo han sido presentados anteriormente.

Todos los valores atípicos y extremos de concentración experimental de propofol, son eliminados de posteriores análisis estadísticos en la presente memoria.

Los parámetros estadísticos básicos de la distribución de concentraciones de propofol para el conjunto de los datos, en función del momento de toma de muestra, se presenta en la tabla 14.

Parámetro	Número de muestra									
	1	2	3	4	5	6	7	9	10	
Mediana (mcg/ml)	7,13	5,64	2,58	2,98	2,46	2,27	1,72	0,99	0,89	
Mínimo (mcg/ml)	1,50	1,23	0,81	0,86	0,63	0,65	0,30	0,34	0,35	
Máximo (mcg/ml)	28,49	16,90	12,40	10,12	7,53	7,59	5,18	3,57	1,59	
Amplitud intercuartil (mcg/ml)	8,14	5,60	2,62	3,02	2,29	2,09	1,33	0,56	0,38	
Asimetría	1,34	0,67	1,85	1,20	0,87	1,16	1,08	2,43	0,32	
Curtois	1,83	0,03	3,67	0,94	0,10	1,56	0,86	10,37	-0,26	

Tabla 14. Parámetros estadísticos básicos de la distribución de concentraciones, en función del momento de toma de muestra.

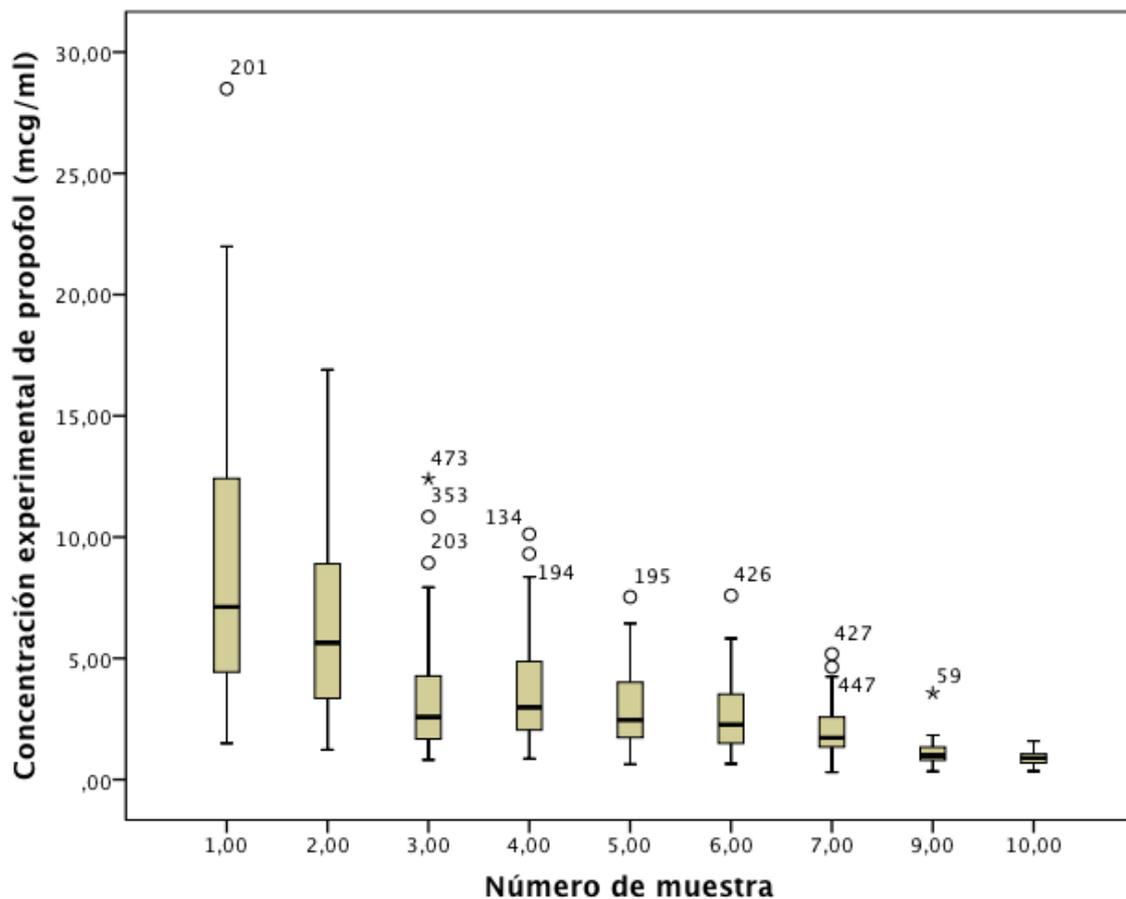


Figura 23. Concentraciones experimentales de propofol, representadas en un diagrama de cajas de SPSS en función del número de muestra practicada al paciente. Los tiempos de muestreo han sido presentados anteriormente. La propia caja recoge el 50% de los casos centrales y está caracterizada por una línea gruesa central, la mediana, y dos límites superior e inferior que señalan los percentiles 25 y 75. Las líneas de valor mínimo y máximo señalan los límites en que se mueven los valores de la variable, excluidos los valores atípicos y extremos (*outliers*). Los valores atípicos están representados por un círculo; y, los valores extremos, por una estrella.

La figura 24 permite comparar, en las dos cohortes de estudio, las concentraciones medias de propofol y su intervalo de confianza en los sucesivos tiempos de muestreo. El análisis estadístico de las diferencias de concentración en los dos grupos, se presenta en la tabla 15. Para la comparación se ha utilizado el método no paramétrico de la U de Mann y Whitney, independiente del tipo de distribución de los datos. Las concentraciones experimentales de propofol fueron mayores en la cohorte de pacientes dosificada mediante TBW. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en los tiempos de muestreo 1, 2, 5, 6, 7, 9 y 10 (tabla 15).

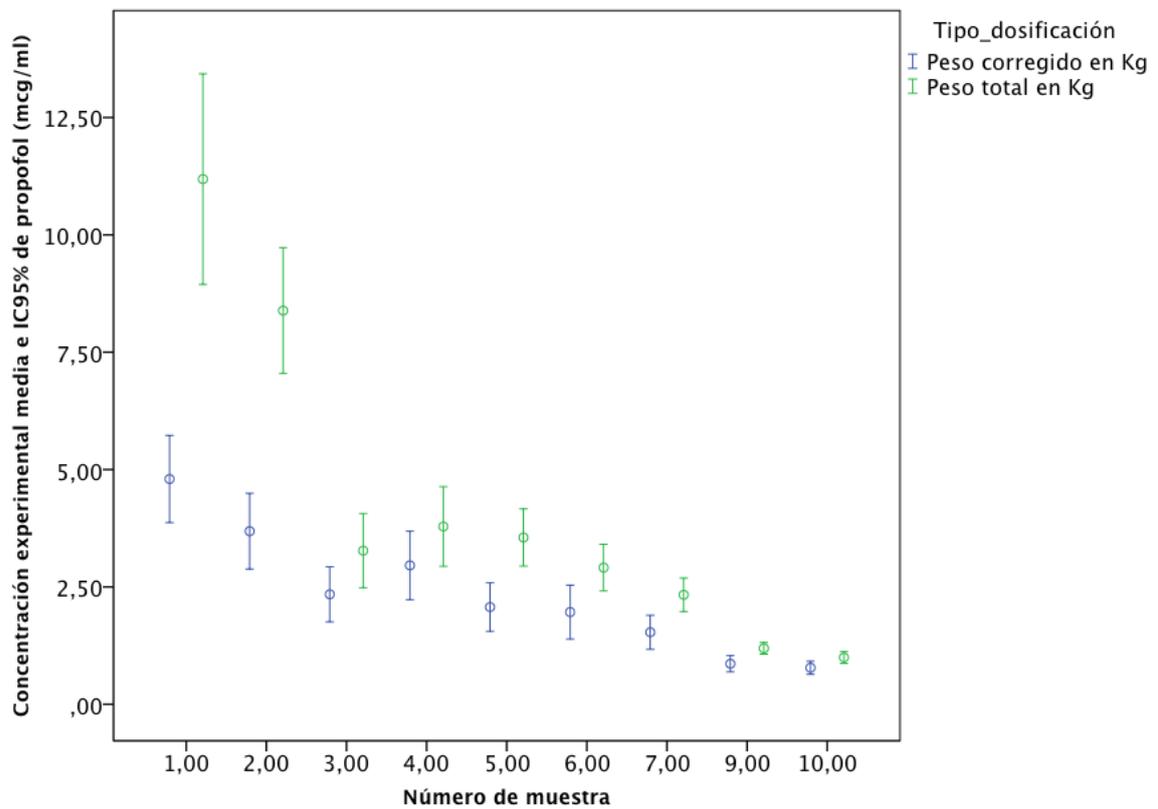


Figura 24. Concentraciones de propofol (media e IC95%) en las cohortes de estudio.

Tipo de dosificación	Parámetro	Número de muestra									
		1	2	3	4	5	6	7	9	10	
TBW	Mediana (mcg/ml)	11,05	8,46	2,58	3,53	3,70	2,77	2,24	1,13	0,96	
	Mínimo (mcg/ml)	1,50	1,26	0,81	0,86	0,85	0,81	0,89	0,74	0,41	
	Máximo (mcg/ml)	21,98	16,90	7,93	8,36	6,44	4,63	3,93	1,77	1,59	
Servin	Mediana (mcg/ml)	4,43	3,45	1,71	2,56	1,74	1,62	1,41	0,81	0,75	
	Mínimo (mcg/ml)	1,99	1,23	0,91	1,32	0,63	0,65	0,30	0,34	0,35	
	Máximo (mcg/ml)	9,18	8,86	5,23	6,79	5,07	5,82	4,24	1,83	1,43	
Significación (U Mann Whitney)		<0,001	<0,001	NS	NS	<0,001	<0,001	0,009	0,010	0,046	

Tabla 15. Comparación de las concentraciones experimentales de propofol, en cada tiempo de muestreo. Parámetros estadísticos básicos de la distribución de concentraciones, en función del momento de toma de muestra. Para la comparación se ha utilizado la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. NS= no significativo.

#### 5.4. Análisis de las cohortes

Diecisiete hombres y 31 mujeres, entre 18 y 61 años, constituyen la muestra total de pacientes incluidos en el estudio. En la cohorte cuya dosis fue ajustada según la fórmula de Servin (95), se incluyeron 21 pacientes; y, en la cohorte de pacientes dosificada según su peso total, se incluyeron 28 pacientes. En la tabla 16 se presentan los valores medios y proporciones de las principales variables recogidas en el estudio.

<b>Variable</b>	<b>Peso Corregido (Servin)</b>	<b>Peso Total (TBW)</b>
Nº de Pacientes	21	27
Edad (años)	42,4 ± 11,0	46,0 ± 8,5
Peso (Kg)	126,9 ± 25,3	111,7 ± 14,0
Altura (Cm)	164,2 ± 10,8	162,2 ± 7,5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	47,6 ± 7,4	42,9 ± 5,3
Peso Corregido (kg)	86,2 ± 13,8	79,1 ± 7,6
Sexo (M:F)	9:12	8:19
Periodo de Muestreo (min)	300,0	221,0

Tabla 16. Valores medios ( $X \pm SD$ ) y proporciones de las variables analizadas en el estudio de cohortes. En la cohorte cuya dosis fue ajustada según la fórmula de Servin (95), se incluyeron 21 pacientes; y, en la cohorte de pacientes dosificada según su peso total (TBW), se incluyeron 28 pacientes.

En relación a las comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio, se registraron 23 pacientes con hipertensión arterial, 18 pacientes con diabetes mellitus, 37 pacientes con síndrome de apnea-hipo apnea obstructiva del sueño, 13 pacientes con dislipemia, 7 pacientes con hipotiroidismo, 2 pacientes con asma bronquial, 2 pacientes con artritis reumatoide, 2 pacientes con síndrome piernas inquietas y 11 pacientes con trastorno ansioso depresivo.

#### 5.4.1. Evaluación de las concentraciones de propofol en función del tipo de dosificación y del tiempo de muestreo

Se determinó la concentración de propofol en un total de 325 muestras; 146 muestras en el grupo de peso corregido y 179 muestras en el grupo de pacientes dosificados en función de su peso total. Las concentraciones de propofol en la sangre varían entre 0,30 y 10,12  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . Las concentraciones de propofol a lo largo del periodo de muestreo y las concentraciones objetivo seleccionadas en el sistema TCI, para cada uno de los grupos, se muestran en la figura 25.

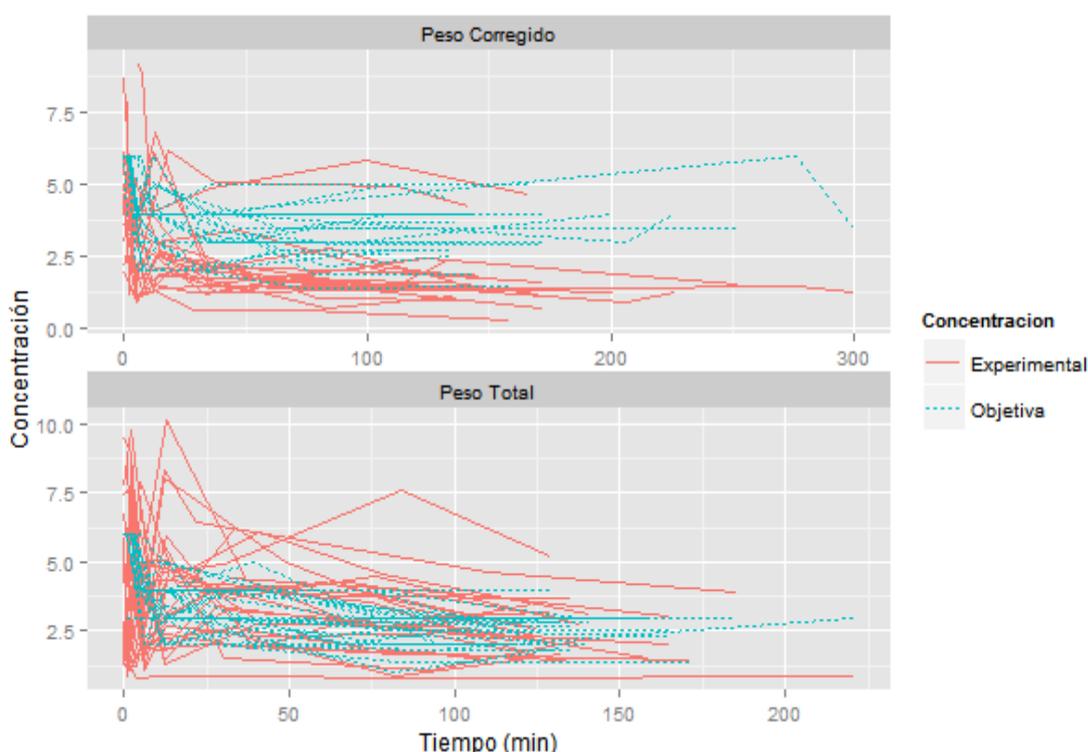


Figura 25. Concentraciones de propofol experimentales y concentraciones objetivo seleccionadas en el sistema TCI a lo largo del periodo de muestreo, para cada una de las cohortes. Se determinó la concentración de propofol en un total de 325 muestras; 146 muestras en el grupo de peso corregido y 179 muestras en el grupo de pacientes dosificados en función de su peso total.

Las concentraciones experimentales fueron menores que las concentraciones objetivo establecidas en el sistema TCI ( $p < 0,0001$ ). La relación entre estas variables se analiza mediante regresión lineal simple, considerando como variable dependiente la concentración experimental ( $C_m$ , en  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) y como variable independiente la concentración objetivo ( $C_p$ ,  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ). La ecuación 16 presenta el análisis de regresión para la cohorte de peso corregido y la ecuación 17 para la cohorte dosificada a peso total. La figura 26 incorpora la representación gráfica de estas regresiones.

$$C_m = 0.79C_p - 0.55, R^2 = 0.38 \text{ (Peso corregido)} \quad \text{(Ecuación 16)}$$

$$C_m = 0.53C_p + 1.47, R^2 = 0.14 \text{ (Peso total)} \quad \text{(Ecuación 17)}$$

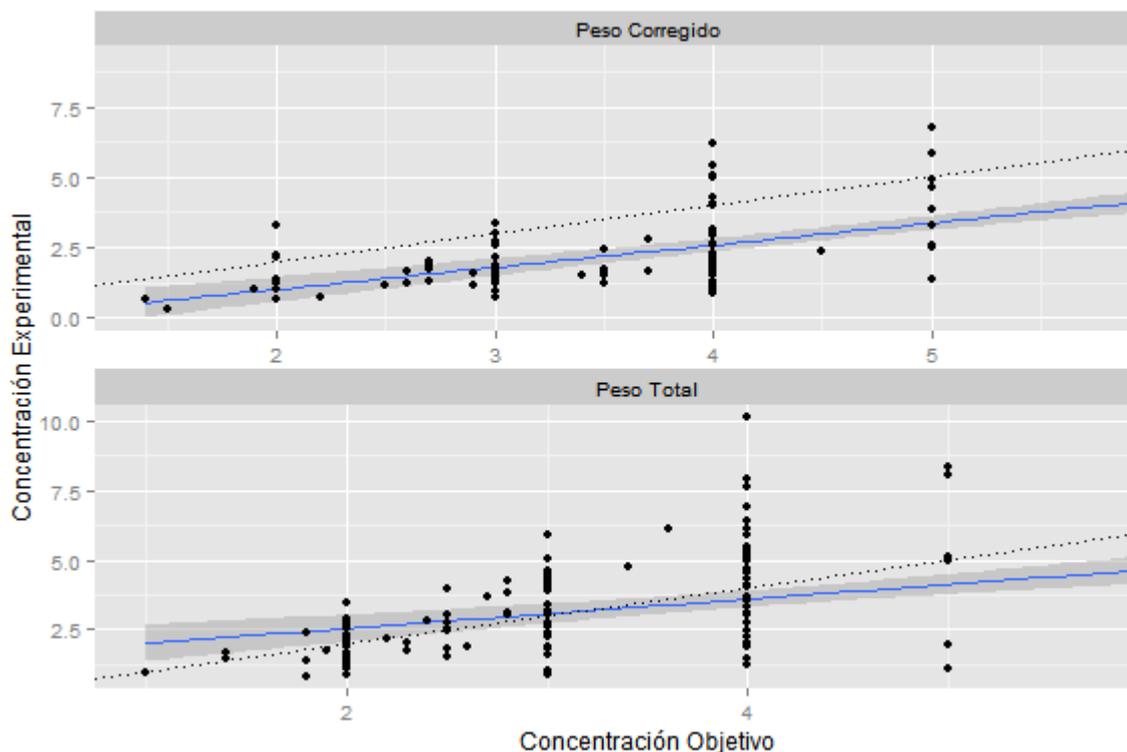


Figura 26. Análisis de regresión lineal (líneas azules) entre la concentración experimental, como variable dependiente y la concentración objetivo, como variable independiente. Las líneas negras punteadas indican la línea de identidad.

Para explicar mejor la variabilidad de las concentraciones experimentales se definen dos periodos de muestreo:

-Tiempo de inducción, que agrupa los dos primeros instantes de muestreo (marcas 1 y 2).

-Tiempo de mantenimiento, que agrupa los instantes de muestreo comprendidos entre el tercero y el séptimo, (marcas 3 a 7).

En el grupo de peso corregido se evidencia una concentración experimental media de  $4,23 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  en el tiempo de inducción, con un intervalo de confianza del 95% entre  $3,73$  y  $4,74 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . En el tiempo de mantenimiento se presenta una concentración experimental media de  $2,20 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  con un intervalo de confianza del 95% entre  $1,99$  y  $2,42 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ .

En el grupo de peso total se evidencia una concentración experimental media de  $4,31 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  en el tiempo de inducción, con un intervalo de confianza del 95% entre  $3,63$  y  $4,98 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . En el tiempo de mantenimiento se presenta una concentración experimental media de  $3,28 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  con un intervalo de confianza del 95% entre  $3,02$  y  $3,53 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ .

El análisis de la varianza de dos vías (tabla 17) analiza la influencia del tipo de dosificación y el periodo de muestreo en las concentraciones de propofol. Las concentraciones difieren significativamente en los dos periodos muestrales y también en los dos grupos de dosificación; asimismo, existen efectos de interacción medianamente significativos, es decir que hay diferencia en los efectos de los niveles de dosificación de acuerdo a los periodos de muestreo. La figura 27 muestra gráficamente los valores de las concentraciones medias en cada tipo de dosificación y en cada agrupador de tiempos de muestreo. Evidentemente, las concentraciones experimentales de propofol son mayores en el periodo de inducción que en el periodo de mantenimiento, en ambos

grupos de dosificación. Asimismo, la concentración de mantenimiento es mayor en el grupo de dosificación por peso total.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	GL	F	P-Valor
Dosificación	51,1	1	14,3	< 0,0001
Periodos	143,9	1	40,3	< 0,0001
Dosificación* Periodos	16,1	1	4,5	0,03
Residuales	1147,1	321		
<b>TOTAL</b>	<b>1358,2</b>	<b>324</b>		

Tabla 17. Análisis de la varianza de dos vías para analizar la influencia del tipo de dosificación y el periodo de muestreo en las concentraciones de propofol. Las concentraciones difieren significativamente en los dos periodos muestrales y también en los dos grupos de dosificación; asimismo, existen efectos de interacción medianamente significativos.



Figura 27. Representación gráfica de los valores de concentración media en cada tipo de dosificación y en cada agrupador de tiempos de muestreo. Las concentraciones experimentales de propofol son mayores en el periodo de inducción que en el periodo de mantenimiento, en ambos grupos de dosificación. Asimismo, la concentración de mantenimiento es mayor en el grupo de dosificación por peso total.

#### **5.4.2. Comportamiento predictivo del modelo farmacocinético seleccionado en el sistema TCI, en función del método de dosificación de propofol seleccionado, peso total o peso corregido**

Para analizar el comportamiento predictivo del modelo farmacocinético seleccionado en el sistema TCI en función del método de dosificación de propofol seleccionado, peso total o peso corregido del propofol, se han calculado los parámetros de la metodología propuesta por Varvel y cols. (76): PE, MDPE, MDAPE, Divergence y Wobble.

##### **5.4.2.1. Performance error (PE)**

Es una medida del sesgo entre la concentración experimental y objetivo de cada muestra y de un paciente. Para el grupo de peso corregido, el *performance error* varía entre -80,24% y 65,76%, con una mediana de -44,98%. Para el grupo de peso total, la variación se encuentra entre -86,45% y 152,90% con una mediana de 0,28% (figura 28). En la figura 29, el *performance error* se dibuja frente al tiempo y se incluyen rectas de regresión por grupo.

##### **5.4.2.2. Median performance error (MDPE)**

El MDPE es una medida del sesgo entre pacientes (es decir, una medida de la dirección y el sentido de la desviación de la concentración experimental respecto a la concentración objetivo). El MDPE varía del -67,65% al 26,81% en el grupo del peso

corregido, con una mediana de -43,18% y un rango intercuartílico del -53,23% al -34,73%; los valores negativos sugieren sobre-dispersión.

En el grupo dosificado por el TBW, el MDPE varía entre el -70,61% y el 45,74%, con una mediana de 1,86% y un rango intercuartílico del -13,98% al 15,38%.

#### **5.4.2.3. Median absolute performance error (MDAPE)**

El MDAPE es una medida de la precisión de la predicción de la concentración de propofol efectuada por el modelo farmacocinético implementado en el sistema TCI. El MDAPE resultó similar en los dos grupos. Así, el MDAPE varía del 12,36% al 67,65% en el grupo del peso corregido, con una mediana de 43,18% y un rango intercuartílico del 34,73% al 53,23%; en el grupo dosificado en base al TBW, el MDAPE varía entre 7,61 a 72,97%, con una mediana de 29,60% y un rango intercuartílico del 19,03% al 43,35% (tabla 18).

#### **5.4.2.4. Wobble**

Wobble es una medida de la variabilidad intraindividual. Este parámetro es significativamente diferente en ambos grupos de dosificación, mostrando que existe mayor variabilidad intraindividual en el grupo de TBW. La medida varía del 0,41% al 20,82% en el grupo del peso corregido, con una mediana de 8,08% y un rango intercuartílico del 4,31% al 12,63%; en el grupo dosificado en base al TBW, el Wobble varía entre el 8,50% al 57,81%, con una mediana de 17,87% y un rango intercuartílico del 13,19% al 27,79%.

También puede leerse el comportamiento del Wobble por paciente en la figura 30. En esta figura las diferencias entre el PE y el MDPE para cada paciente de cada grupo son presentadas frente al tiempo.

#### **5.4.2.5. Divergence**

El parámetro Divergence, analiza los cambios en el PE relativos al tiempo, no exhibe diferencias significativas entre los dos grupos de dosificación. En el grupo de peso corregido, este parámetro varía entre el  $-12,58\% \text{ h}^{-1}$  y el  $15,41\% \text{ h}^{-1}$ , con una mediana de  $7,06\% \text{ h}^{-1}$  y un rango intercuartílico de  $0,26\% \text{ h}^{-1}$  a  $12,25\% \text{ h}^{-1}$ ; en el grupo dosificado en base al TBW, el rango de la Divergence va de  $-26,27\% \text{ h}^{-1}$  a  $187,9\% \text{ h}^{-1}$ , con una mediana de  $-9,50\% \text{ h}^{-1}$  y un rango intercuartílico de  $-18,71\% \text{ h}^{-1}$  a  $-2,42\% \text{ h}^{-1}$ .

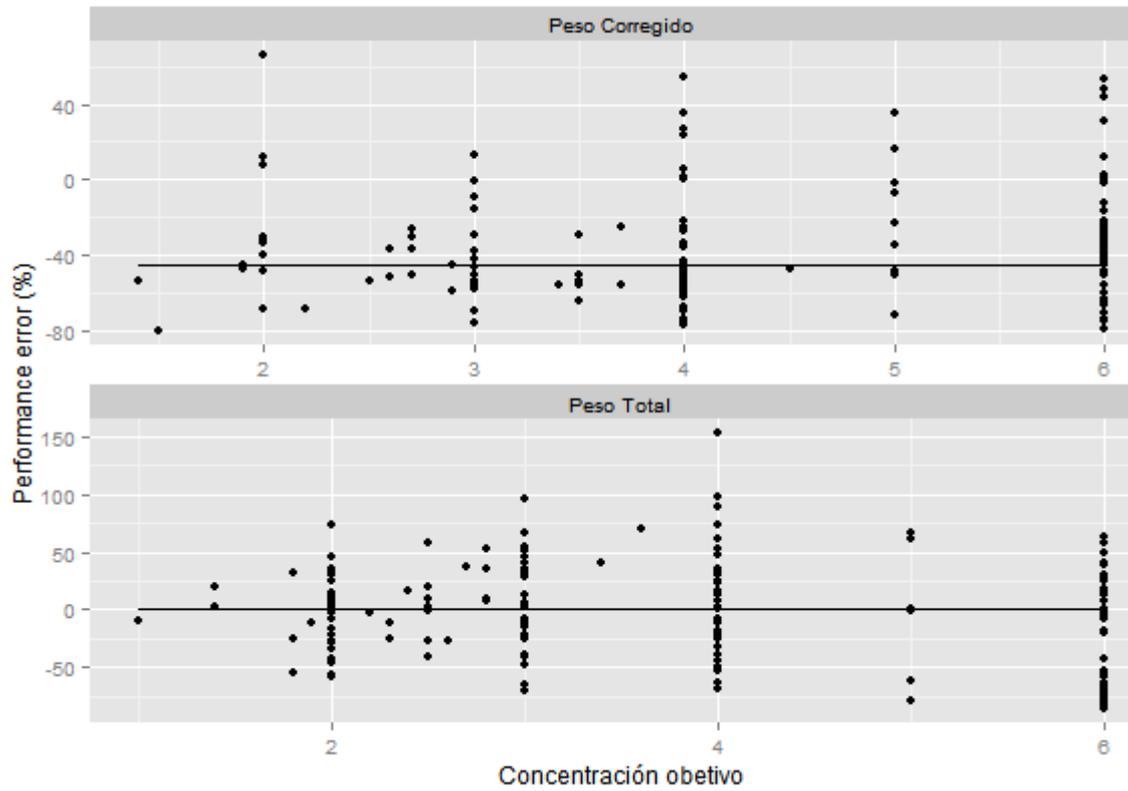


Figura 28. Representación gráfica del *performance error* (%) frente a la concentración de propofol objetivo por el modelo farmacocinético implementado en el sistema TCI. Las líneas negras corresponden a las medianas del *performance error* en cada grupo de dosificación.

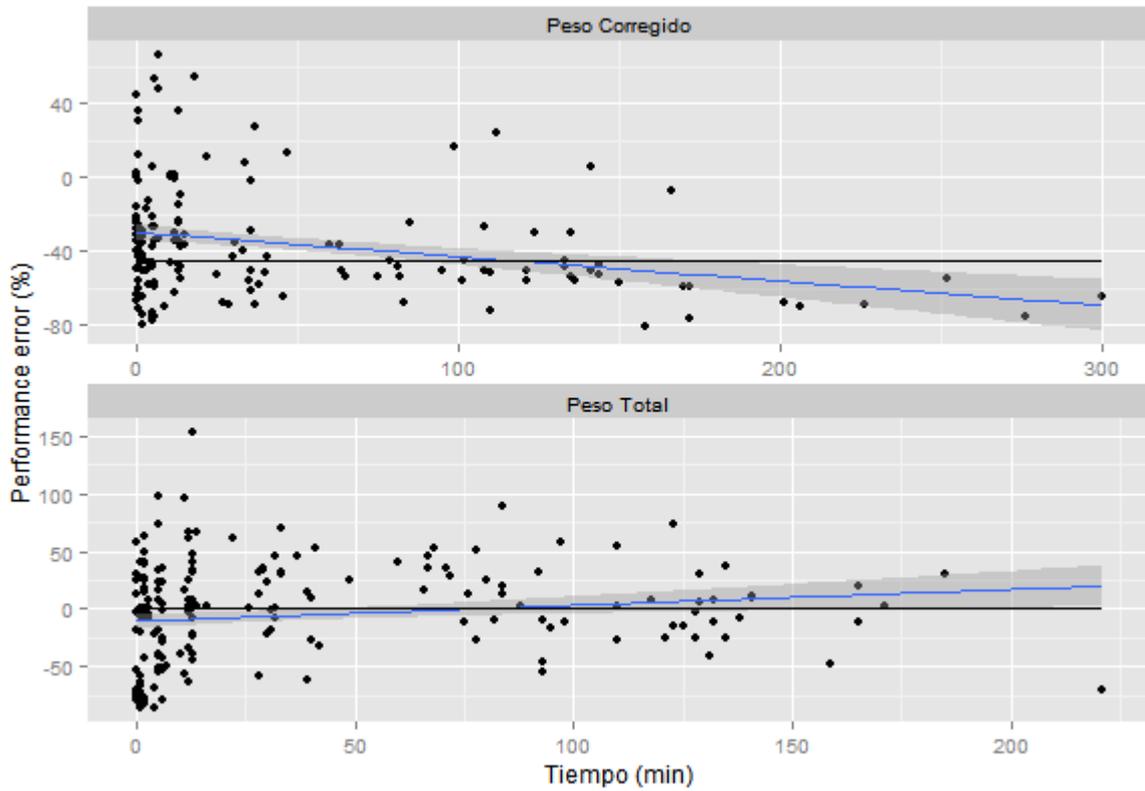


Figura 29. Porcentaje de *performance error* de la concentración de propofol frente al tiempo, para cada uno de los grupos. Las líneas horizontales representan las medianas de los respectivos *performance error* y las líneas azules representan las rectas de regresión de *performance error* frente al tiempo.  $PE = -0,13\text{tiempo} - 29,57, R^2 = 0,08$ , para el grupo de peso corregido y  $PE = 0,14\text{tiempo} - 10,28, R^2 = 0,02$ , para el grupo de peso total.

Parámetro	Peso Corregido (Servin)	Peso Total (TBW)	P-Valor
MDPE (%)	-43,18 (-53,23:-34,73)	01,86(-13,98:15,38)	< 0,0001
MDAPE (%)	43,18(34,73:53,23)	29,60(19,03:43,35)	0,039
Divergence(%h <sup>-1</sup> )	7,06(0,27:12,25)	-9,50(-18,71:-2,42)	0,296
Wobble (%)	8,08(4,31:12,63)	17,87(13,19:27,79)	< 0,0001

Tabla 18. MDPE, mediana del *performance error*; MDAPE, mediana en valor absoluto del *performance error*; Divergence; y, Wobble. Los datos se presentan como las medianas (percentil 25 y percentil 75).

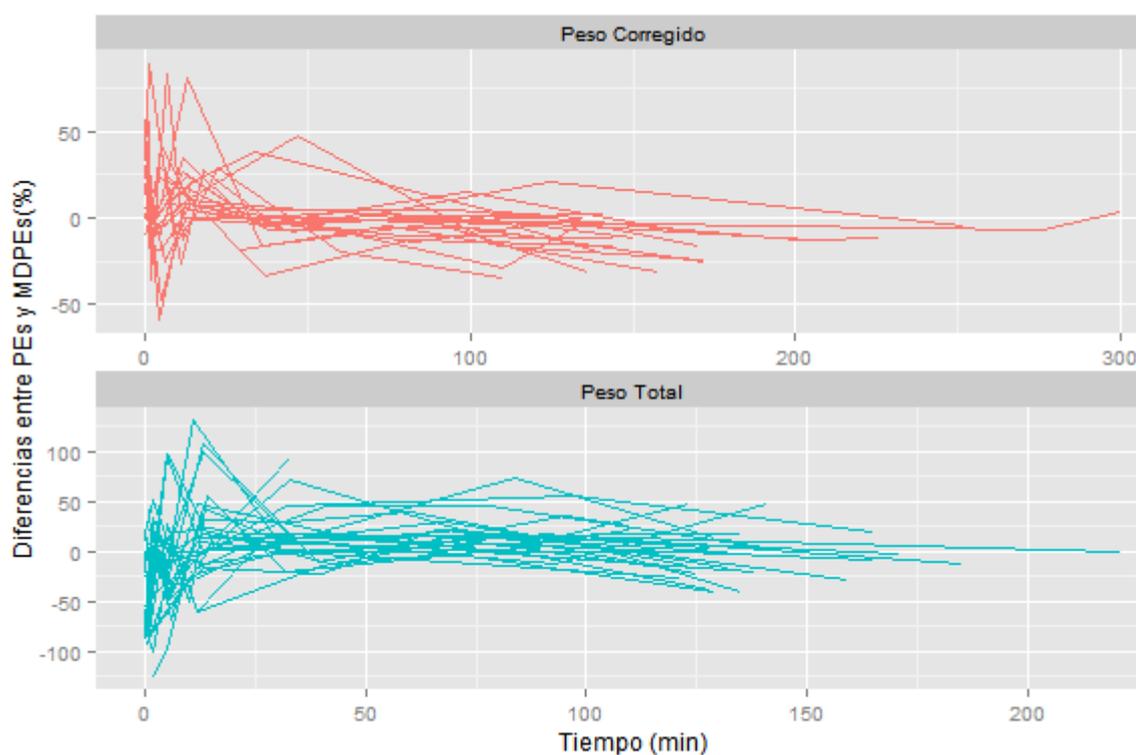


Figura 30. Diferencias entre el *performance error* y la mediana del *performance error* frente al tiempo, para cada paciente y para cada uno de los grupos de dosificación estudiados.

### 5.4.3. Análisis de la profundidad anestésica durante el periodo perioperatorio

Desde un punto de vista de la profundidad alcanzada en la anestesia, se define como efectivo el tratamiento con propofol que alcanza y mantiene una entropía menor de 60 y mayor que 40, a partir de los tres minutos de intubación, momento que corresponde a la muestra 3; este nivel de entropía debe mantenerse hasta la parada del sistema TCI de administración de propofol.

En la figura 31 se presenta la evolución de la entropía de estado (ES), en función del número de muestra practicada al paciente. Los tiempos de muestreo han sido presentados anteriormente.

En la figura se ha utilizado el diagrama de cajas de SPSS.

Los parámetros estadísticos básicos de la distribución de la entropía de estado para el conjunto de los datos, en función del momento de toma de muestra, se presenta en la tabla 19.

Parámetro	Número de muestra									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mediana	88	31	51	44	44	42,5	49	51,5	78	89
Mínimo	30	14	24	16	23	23	26	28	22	80
Máximo	91	89	84	69	72	74	75	91	91	92
Amplitud intercuartil	4	22	16	13	13	14	14	14	24	3
Asimetría	-3,8	1,1	0,4	-0,1	0,3	0,4	0,1	0,8	-1,3	-1,0
Curtosis	14,2	0,5	1,3	0,7	0,5	0,9	0,4	0,4	1,3	0,9

Tabla 19. Parámetros estadísticos básicos de la distribución de la entropía de estado (ES), en función del momento de toma de muestra.

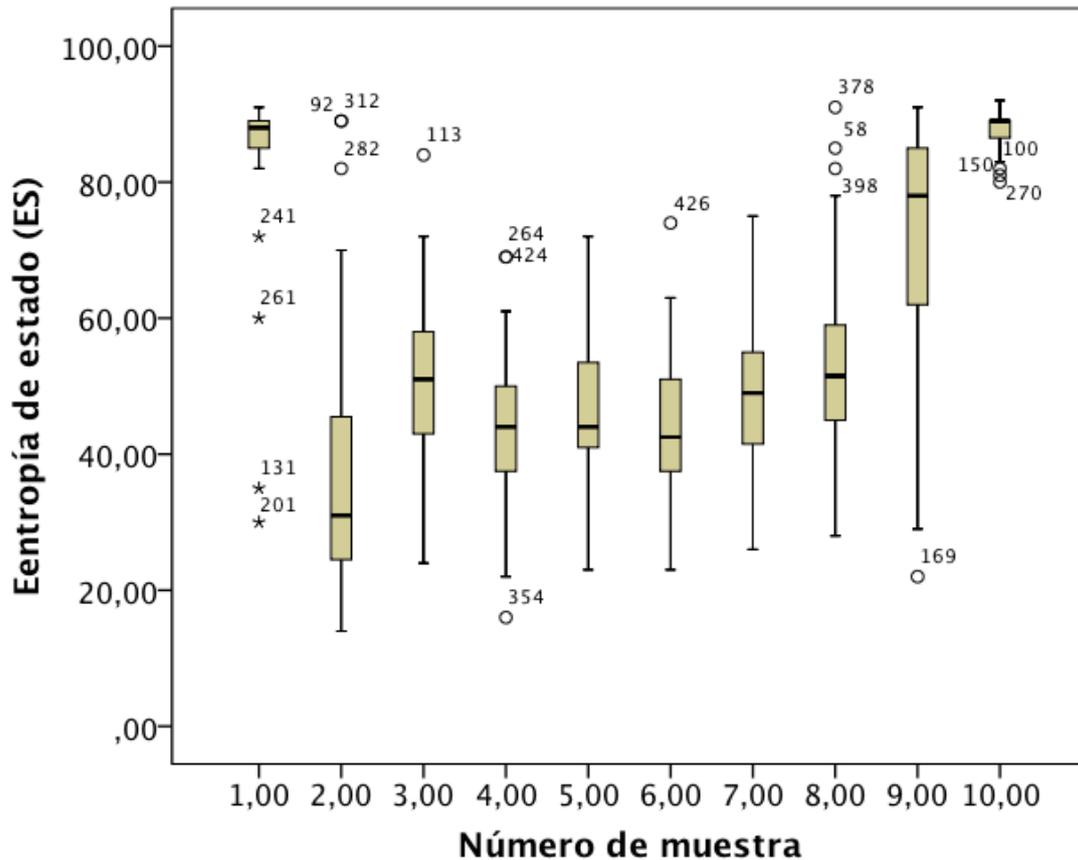


Figura 31. Evolución de la entropía de estado, representada en un diagrama de cajas de SPSS en función del número de muestra practicada al paciente. Los tiempos de muestreo han sido presentados anteriormente. La propia caja recoge el 50% de los casos centrales y está caracterizada por una línea gruesa central, la mediana, y dos límites superior e inferior que señalan los percentiles 25 y 75. Las líneas de valor mínimo y máximo señalan los límites en que se mueven los valores de la variable, excluidos los valores atípicos y extremos (*outliers*). Los valores atípicos están representados por un círculo; y, los valores extremos, por una estrella.

La figura 32 permite comparar, en las dos cohortes de estudio, los valores de la entropía de estado (ES) y su intervalo de confianza en los sucesivos tiempos de muestreo. El análisis estadístico de las diferencias de ES en los dos grupos de estudio, se presenta en la tabla 20. Para la comparación se ha utilizado el método no paramétrico de la U de Mann y Whitney, independiente del tipo de distribución de los datos. Los valores de ES fueron, en términos generales, menores en la cohorte de pacientes dosificada mediante TBW. Sin embargo, estas diferencias fueron estadísticamente significativas en los tiempos de muestreo 15 y 7 (tabla 20).

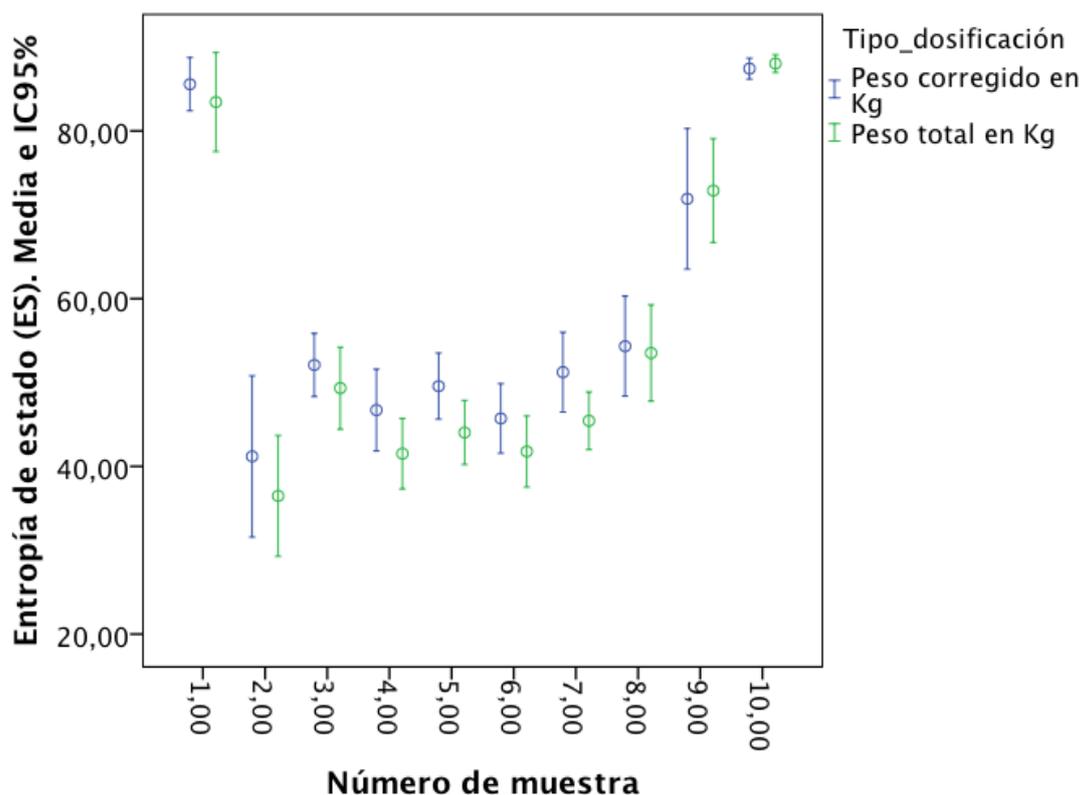


Figura 32. Valores de ES (media e IC95%) en las cohortes de estudio.

Tipo de dosificación	Parámetro	Número de muestra									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TBW	Mediana	88	30	48	43	41	41	45	52	78	89
	Mínimo	30	14	24	16	23	23	26	28	33	80
	Máximo	91	89	84	69	66	74	60	91	89	92
Servin	Mediana	88	41	51	46	50	46	51	51	78	88
	Mínimo	60	14	40	22	38	24	33	35	22	81
	Máximo	90	89	72	69	72	63	75	85	91	91
Significación (U Mann Whitney)		NS	NS	NS	NS	0,039	NS	0,045	NS	NS	NS

Tabla 20. Comparación de los valores de entropía de estado (ES), en cada tiempo de muestreo. Parámetros estadísticos básicos de la distribución de ES, en función del momento de toma de muestra y el tipo de dosificación. Para la comparación se ha utilizado la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. NS= no significativo.

En la figura 33 se representan las medias de entropía por cada tiempo de muestreo y en cada uno de los dos grupos: peso total y peso corregido; aparentemente no existen diferencias entre los dos grupos puesto que la figura muestra líneas de forma y tamaño similares.

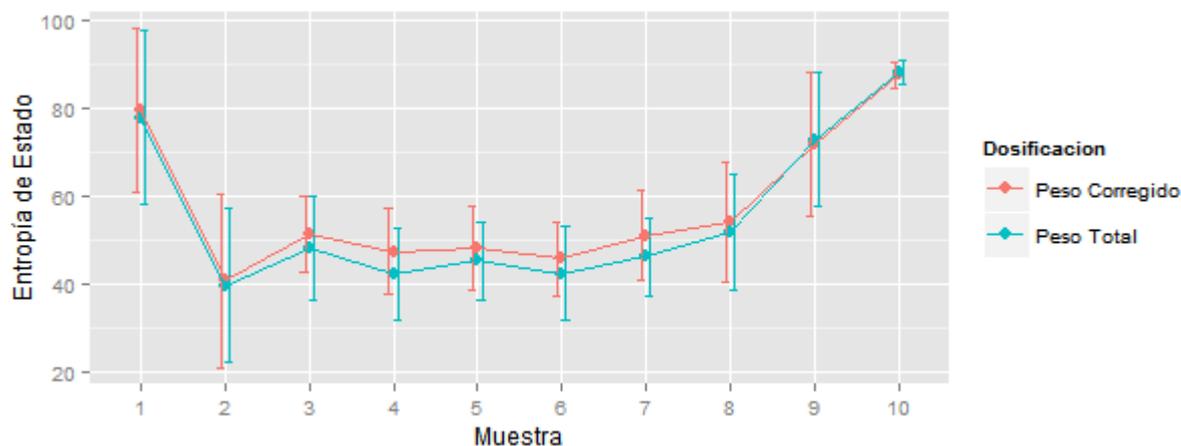


Figura 33. Gráfico de medias de la entropía de estado por cada tiempo de muestreo en cada uno de los dos grupos: peso total y peso corregido, las líneas corresponden a las desviaciones típicas de los datos en cada tiempo individual.

Para conocer si existen diferencias en la proporción de pacientes que presentan en algún momento de la intervención quirúrgica niveles de ES inferiores a 40, en función del tipo de dosificación empleado, se construye una tabla de contingencia (tabla 21). En esta tabla se ha excluido la muestra 1, debido a que se trata de un momento previo a la propia anestesia con propofol. Las diferencias son estadísticamente significativas, con un  $X^2$  de 8,6 ( $p= 0,003$ ) y una fuerte asociación entre dosificación por peso total y ES menor de 40, con un odds ratio (OR) de 2,1 (IC95% 1,3-3,3). En la figura 34 se presenta la relación entre la concentración experimental de propofol y la entropía de estado, para el total de los datos. Estas dos variables guardan una relación inversa significativa. En la tabla 22 se recogen los principales datos del análisis de regresión lineal, tanto para el conjunto de los datos como para cada tipo de dosificación.

Tipo de dosificación	ES menor de 40		TOTAL
	NO	SI	
Peso corregido (N, %)	158 (84%)	31 (16%)	189
Peso total (N, %)	174 (72%)	69 (28%)	243
Total (N, %)	332 (77%)	100 (23%)	432

Tabla 21. Distribución del número (N) y porcentaje (%) de muestras con valor de ES inferior a 40, en función del tipo de dosificación utilizado en el paciente, peso corregido por la fórmula de Servin o peso total. Las diferencias son estadísticamente significativas, con un  $X^2$  de 9,4 ( $p= 0,002$ ) y una fuerte asociación con un OR= 2,0 (IC95% 1,3-3,3).

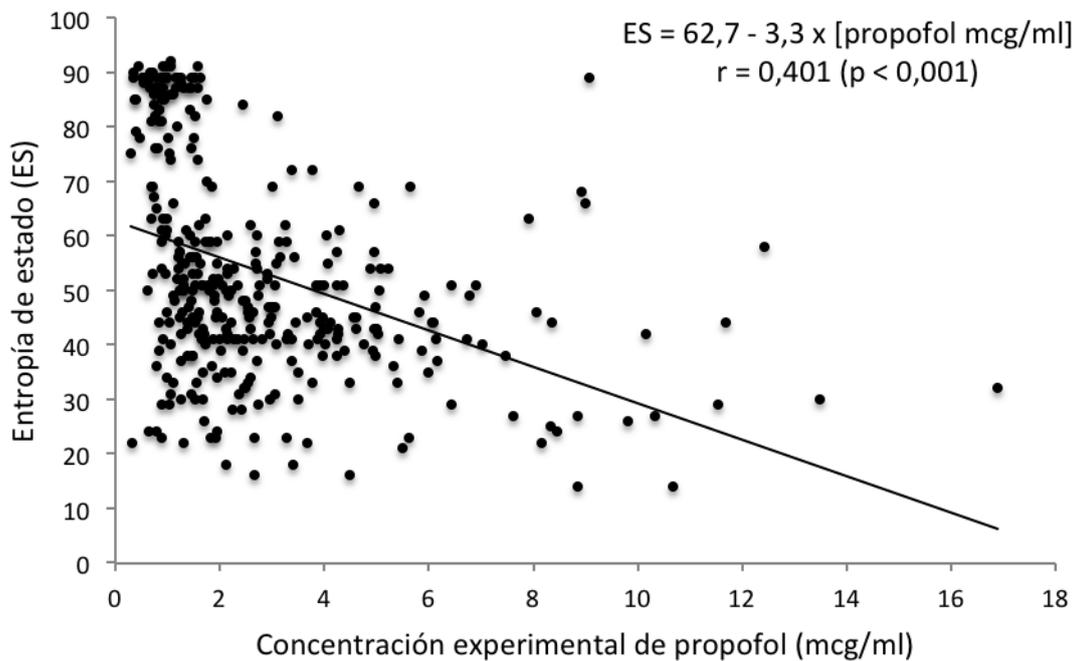


Figura 34. Representación gráfica del análisis de regresión lineal entre la concentración experimental de propofol (mcg/ml), como variable independiente, y la entropía de estado (ES).

Tipo de dosificación	R <sup>2</sup>	p	Coeficiente de regresión		IC95%	
					Límite inferior	Límite superior
Peso corregido	0,443	< 0,001	Ordenada en el origen	66,7	62,5	71,4
			Pendiente	-5,7	-7,5	-3,9
Peso total	0,391	< 0,001	Ordenada en el origen	61,4	57,2	68,6
			Pendiente	-2,8	-3,8	-1,9
Total	0,401	< 0,001	Ordenada en el origen	62,7	59,8	65,6
			Pendiente	-3,3	-4,1	-2,5

Tabla 22. Análisis de regresión lineal entre la concentración experimental de propofol y la entropía de estado, tanto para el conjunto de los datos como para cada tipo de dosificación.

#### 5.4.4. Análisis de la estabilidad hemodinámica durante el periodo perioperatorio

##### 5.4.4.1. Riesgo de hipotensión

Se define como hipotensión una reducción de más del 20% sobre la basal de la presión arterial media. Se analiza la influencia de diversos factores sobre la ocurrencia de hipotensión durante el tratamiento con propofol.

Se ha llevado a cabo un análisis de Kaplan-Meier definiendo la función de supervivencia  $S(t)$  como la probabilidad de que una persona no sufra hipotensión durante el tratamiento con propofol, al menos hasta el tiempo  $t$ . La función de supervivencia se presenta en la figura 35, donde se observa una probabilidad de hipotensión global del 91,7%.

Ahora bien, queremos comparar las dos funciones de riesgo de hipotensión que provienen de cada uno de los grupos, peso total y peso corregido. Obtenemos nuevamente estimaciones con el método de Kaplan y Meier para los pacientes provenientes de cada uno de los grupos. El resultado se muestra en la figura 36. Donde se observa que aparentemente ambas funciones de efectividad son distintas.

Para comprobarlo formalmente establecemos un test de bondad de ajuste Chi cuadrado y obtenemos un valor-P de 0,008 con lo que rechazamos la hipótesis de que ambas funciones de riesgo de hipotensión son iguales con un 95% de confiabilidad.

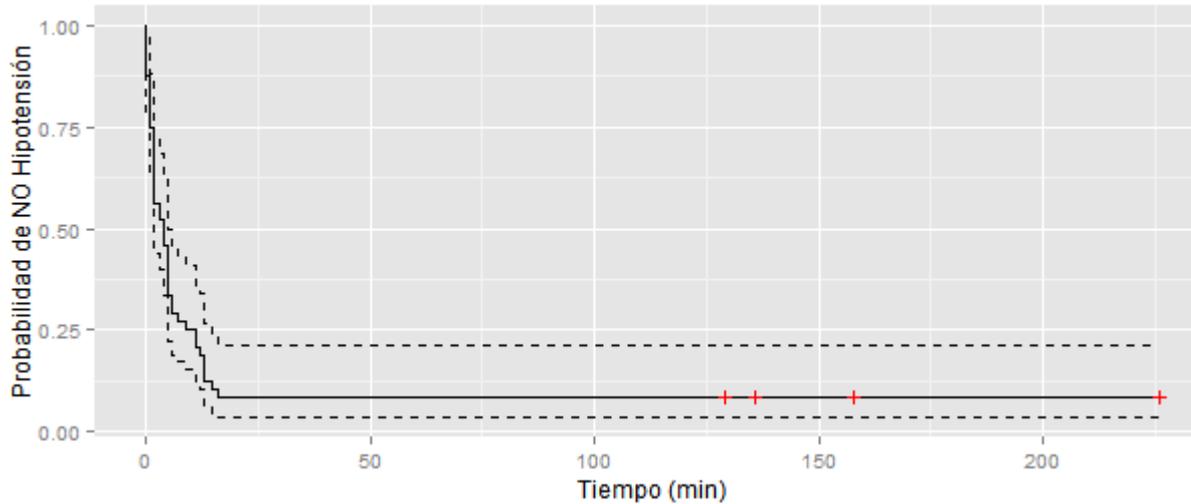


Figura 35. Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra hipotensión tomando en cuenta los dos grupos de pacientes a la vez, las cruces rojas representan los pacientes que no presentaron hipotensión en ningún momento durante el tratamiento con propofol, y en esos casos, el tiempo representa el máximo en minutos antes de dejar de administrar el propofol. Las líneas discontinuas representan bandas de confianza del 95%.

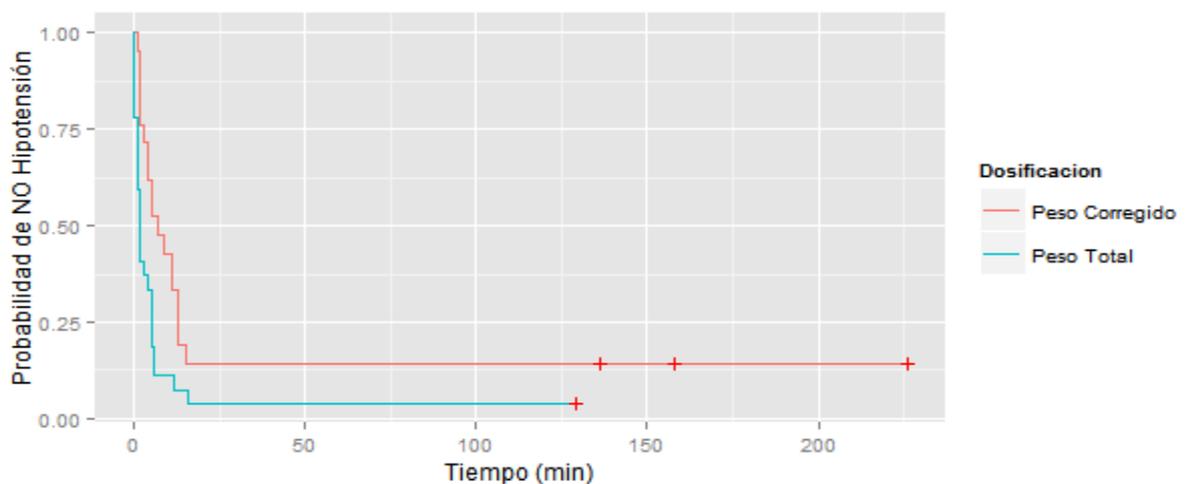


Figura 36. Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra hipotensión durante el tratamiento con propofol tomando en cuenta cada grupo de pacientes, las cruces rojas representan los pacientes que no sufrieron hipotensión, en esos casos, el tiempo representa el máximo en minutos antes de dejar de administrar el propofol.

Evidentemente el grupo de peso corregido tiene una probabilidad más baja de sufrir hipotensión con una confiabilidad del 95%, esta probabilidad de sufrir hipotensión fue del 86% en el grupo de peso corregido y del 96% en el grupo de peso total. Ahora, queremos determinar de qué covariables puede depender el riesgo de hipotensión, para ello utilizamos un modelo de riesgos proporcionales de Cox, o regresión de Cox. Los resultados se muestran en las tablas 23 y 24.

Test	Valor	G.L	P-Valor
Razón de verosimilitud	14,09	7	0,04966
Test de Wald	12,66	7	0,08084
Test de puntajes (logrank)	13,15	7	0,06856
$R^2$	0,254		

Tabla 23. Pruebas estadísticas que muestran la significación del análisis de regresión de Cox

La tabla 23 permite concluir que el modelo es significativo a través del test de razón de verosimilitud, incluso cuando bajo las dos otras pruebas sólo lo es al 10%, asumimos que el modelo es medianamente significativo.

Variable	$e^{\beta_i}$	P-Valor
Dosificación (Peso Total)	2,8867	0,0060
Sexo (Femenino)	0,8601	0,6962
Edad	1,0639	0,0200
ASA	0,4716	0,1429
Concentración (mediana)	0,8186	0,2027
Tiempo quirúrgico	0,9959	0,4066
Medicación antihipertensiva (Si)	0,7377	0,4048

Tabla 24. Evaluación de covariables en el análisis de regresión de Cox. La interpretación del modelo de Cox se hace a través del exponencial de la estimación del coeficiente ( $e^{\beta_i}$ ). En las variables categóricas se indica el valor de referencia para la interpretación

A partir de los P-valores obtenidos en la tabla 24 se puede deducir que el tipo de dosificación es significativo en el riesgo de hipotensión, al igual que la edad. Sin embargo los otros factores parecen no ser significativos.

Otra información importante, obtenida directamente a través de la salida anterior es la estimación de los riesgos relativos, con los cuales podemos concluir que las personas cuya dosificación se efectuó a partir del peso total, tienen un riesgo de hipotensión 2,89 mayor que las personas con dosificación a través del peso corregido; es decir, las personas sometidas al tratamiento con una dosificación mediante el peso corregido tienen un riesgo de hipotensión 0,35 veces menor que aquellas cuya dosificación se llevó a cabo mediante el peso total. Se observa, además, que el riesgo de hipotensión aumenta con la edad a razón de 1,063 por año; esta tasa si bien es creciente, es muy baja.

#### **5.4.4.2. Riesgo de hipotensión severa**

Se define como hipotensión severa la reducción de más de 80 mmHg en la presión arterial sistólica. Se analiza la influencia de diversos factores sobre la aparición de hipotensión severa durante el tratamiento con propofol.

Se lleva a cabo un análisis de Kaplan-Meier, definiendo la función de supervivencia  $S(t)$  como la probabilidad de que una persona no sufra hipotensión severa durante el tratamiento con propofol, al menos hasta el tiempo  $t$ . La función de supervivencia se presenta en la figura 37, donde se observa una probabilidad de hipotensión severa global baja, del 16,7%.

Asimismo, se comparan las dos funciones de riesgo de hipotensión severa que provienen de cada uno de los grupos, peso total y peso corregido, mediante el método

de Kaplan y Meier para los pacientes provenientes de cada uno de los grupos. El resultado se muestra en la figura 38. Se observa que aparentemente ambas funciones son distintas.

Para comprobarlo formalmente se utiliza un test de bondad de ajuste Chi cuadrado y obtenemos un valor-P de 0,0375; por lo tanto, hay evidencia suficiente para rechazar la hipótesis de que ambas funciones de riesgo de hipotensión severa sean iguales con un 95% de confiabilidad. Esto significa, que hay mayor riesgo de hipotensión severa en el grupo de peso total.

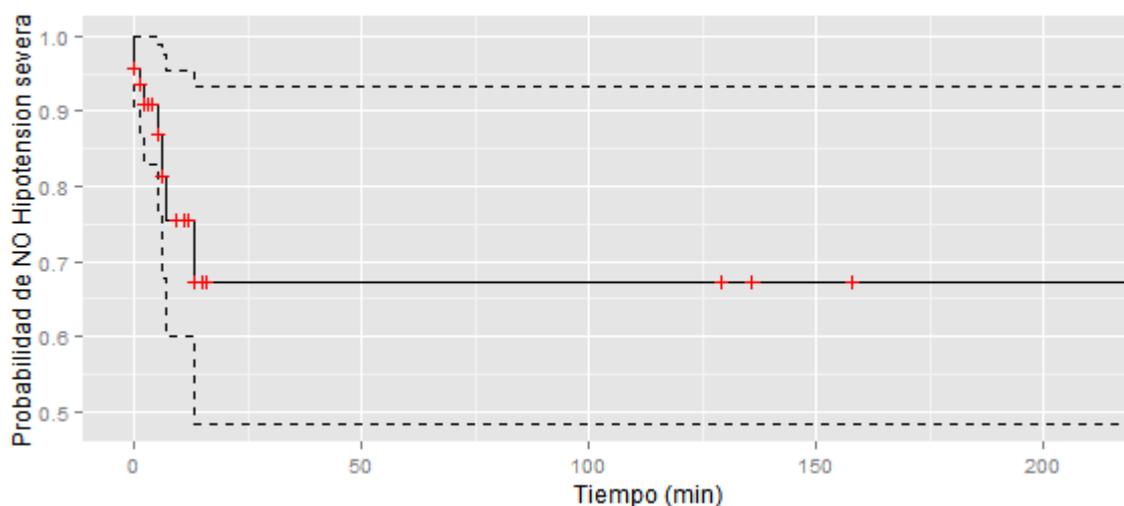


Figura 37. Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra hipotensión severa tomando en cuenta los dos grupos de pacientes a la vez, las cruces rojas representan los pacientes que no presentaron hipotensión severa en ningún momento durante el tratamiento con propofol, y en esos casos, el tiempo representa el máximo en minutos antes de dejar de administrar el propofol. Las líneas discontinuas representan bandas de confianza del 95%.

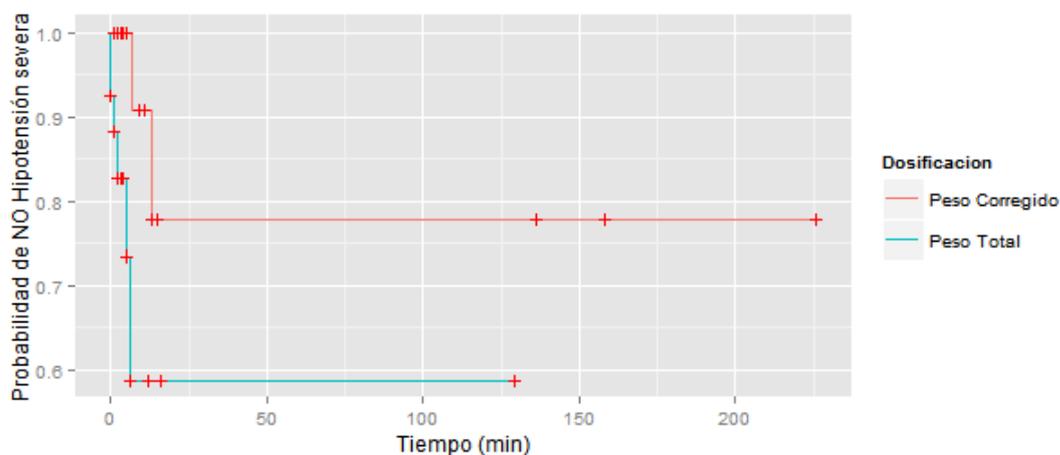


Figura 38. Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra hipotensión severa durante el tratamiento con propofol tomando en cuenta cada grupo de pacientes, las cruces rojas representan los pacientes que no sufrieron hipotensión, y en esos casos, el tiempo representa el máximo en minutos antes de dejar de administrar el propofol.

La probabilidad muestral de sufrir hipotensión severa es del 10% en el grupo de peso corregido y del 22% en el grupo de peso total. Para determinar las covariables que condicionan el riesgo de hipotensión se utiliza un modelo de regresión de Cox. Los resultados se muestran en la tabla 25, donde los valores-P indican que los coeficientes del modelo pueden ser cero, esto significa que no hay una relación estadísticamente significativa con las variables de interés.

Test	Valor	G.L	P-Valor
Razón de verosimilitud	7,74	7	0,3564
Test de Wald	6,30	7	0,5052
Test de puntajes (logrank)	7,44	7	0,3844
$R^2$	0,149		

Tabla 25. Pruebas estadísticas que muestran la significación del análisis de regresión de Cox.

### 5.4.4.3. Riesgo de bradicardia

Se define la bradicardia como una frecuencia cardiaca del paciente por debajo de 60 pulsaciones por minuto (ppm).

Se lleva a cabo un análisis de Kaplan-Meier definiendo la función de supervivencia  $S(t)$  como la probabilidad de que una persona no sufra bradicardia durante el tratamiento con propofol, al menos hasta el tiempo  $t$ . La representación gráfica de la función se presenta en la figura 39, donde se observa una probabilidad de bradicardia global moderada, a saber 41,67%.

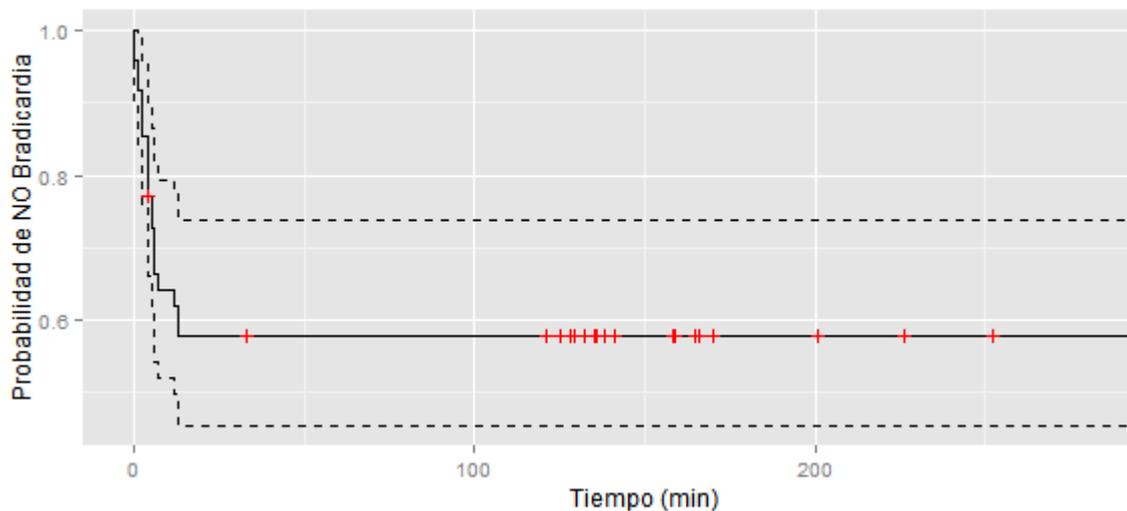


Figura 39. Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra bradicardia tomando en cuenta los dos grupos de pacientes a la vez, las cruces rojas representan los pacientes que no presentaron bradicardia en ningún momento durante el tratamiento con propofol, y en esos casos, el tiempo representa el máximo en minutos antes de dejar de administrar el propofol. Las líneas discontinuas representan bandas de confianza del 95%.

Para comparar las dos funciones de riesgo de bradicardia que provienen de cada uno de los grupos, peso total y peso corregido, se obtienen las estimaciones con el método de Kaplan y Meier para los pacientes provenientes de cada uno de los grupos.

El resultado se muestra en la figura 40, donde se observa que aparentemente ambas funciones de efectividad son iguales. Para comprobarlo formalmente establecemos un test de bondad de ajuste Chi cuadrado y obtenemos un valor-P de 0,587, lo que significa que no hay evidencia suficiente para rechazar la hipótesis de que ambas funciones de riesgo de bradicardia sean iguales con un 95% de confiabilidad.

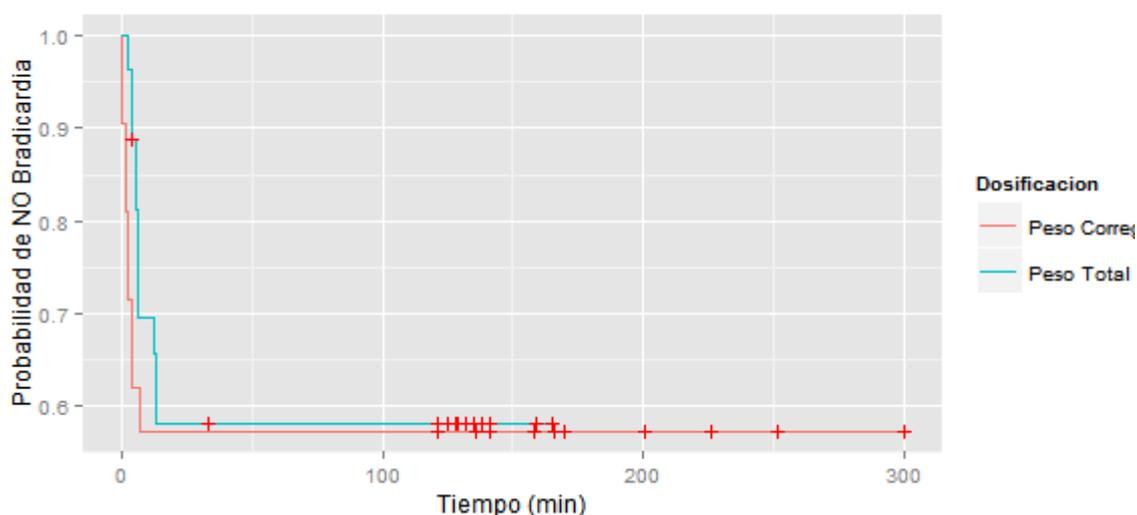


Figura 40. Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra bradicardia durante el tratamiento con propofol tomando en cuenta cada grupo de pacientes, las cruces rojas representan los pacientes que no sufrieron bradicardia, y en esos casos, el tiempo representa el máximo en minutos antes de dejar de administrar el propofol.

Para determinar las covariables que condicionan el riesgo de bradicardia, descartando el tipo de dosificación, puesto que no se mostró significativo, se utiliza un modelo de regresión de Cox. Los resultados se muestran en las tablas 26 y 27.

Test	Valor	G.L	P-Valor
Razón de verosimilitud	14,42	6	0,02527
Test de Wald	12,50	6	0,05165
Test de puntajes (logrank)	14,16	6	0,02790
$R^2$	0,260		

Tabla 26. Pruebas estadísticas que muestran la significación del análisis de regresión de Cox

La tabla 26 permite concluir que el modelo es significativo a través del test de Razón de verosimilitud y del test LogRank, incluso cuando bajo la prueba de Wald, se muestra medianamente significativo; concluimos, por tanto, que el modelo es significativo.

<b>Variable</b>	<b><math>e^{\beta t}</math></b>	<b>P-Valor</b>
Sexo (Femenino)	1,1076	0,8383
Edad	1,1076	0,0141
ASA	0,7934	0,6981
Concentración (mediana)	0,6668	0,0833
Tiempo quirúrgico	0,9890	0,1033
Medicación antihipertensiva (Si)	0,7056	0,5357

Tabla 27. Evaluación de las covariables que influyen en la aparición de bradicardia. La interpretación del modelo de Cox se hace a través del exponencial de la estimación del coeficiente ( $e^{\beta t}$ ). En las variables categóricas se indica el valor de referencia para la interpretación.

A partir de los P-valores presentados en la tabla 27 se puede deducir que sólo la edad es significativa en el riesgo de bradicardia. La concentración parece ser medianamente significativa. Los otros factores parecen ser no significativos.

A través de los riesgos relativos, podemos concluir que, con respecto a la edad, se observa riesgo bradicardia aumentado con la edad a razón de 1,11 por año, esta tasa si bien es creciente, es muy baja. Se observa que cuando la concentración aumenta una unidad (en términos de la mediana) el riesgo de bradicardia se disminuye en un factor de 0,66.

#### **5.4.4.4. Evaluación de la calidad del proceso anestésico**

Se define la calidad del proceso anestésico como dos variables temporales: 1) el tiempo transcurrido entre el final de la administración del propofol mediante el sistema

TCI y la apertura ocular; y, 2) el tiempo transcurrido entre el final de la administración del propofol mediante el sistema TCI y la extubación.

Para evaluar la relación de estas variables con el método de dosificación, se lleva a cabo un análisis de varianza cuyos resultados se muestran en las tablas 28 y 29.

<b>Fuente de Variación</b>	<b>Suma Cuadrados</b>	<b>de G.L</b>	<b>Cuadrado medio</b>	<b>Estadístico F</b>	<b>P-Valor</b>
Dosificación	0,8700	1	0,8700	0,0638	0,8017
Residuales	628,92	46	13,672		
<b>TOTAL</b>	<b>629,79</b>	<b>47</b>	<b>14,542</b>		

Tabla 28. Resultados del análisis de la varianza para contrastar la hipótesis de igualdad de medias de la variable que representa el tiempo desde la parada de bomba hasta la apertura de ojos, entre los dos grupos de pacientes.

<b>Fuente de Variación</b>	<b>Suma Cuadrados</b>	<b>de G.L</b>	<b>Cuadrado medio</b>	<b>Estadístico F</b>	<b>P-Valor</b>
Dosificación	4,509	1	4,509	0,3176	0,5758
Residuales	653,1	46	14,20		
<b>TOTAL</b>	<b>657,61</b>	<b>47</b>	<b>18,71</b>		

Tabla 29. Resultados del análisis de la varianza para contrastar la hipótesis de igualdad de medias de la variable que representa el tiempo desde la parada de bomba hasta la extubación, entre los dos grupos de pacientes.

Puesto que en ninguna de las dos tablas se presenta un valor-P significativo, la conclusión es que el tipo de dosificación no influye en ninguno de estos dos tiempos. En otras palabras, no hay diferencias significativas en la calidad del tratamiento con propofol entre los dos grupos de pacientes. Esta conclusión se evidencia también en la figura 41.

Ahora vamos a considerar las variables de estudio y su posible relación con los tiempos que definen la calidad del tratamiento, para ello consideramos un modelo de regresión lineal múltiple por pasos, esto significa que se hacen regresiones por pasos

tanto hacia adelante como hacia atrás (es decir incluyendo o excluyendo, una a una, las variables en cada paso de la regresión) según el criterio de AIC (que es una medida relativa a la calidad del modelo estadístico para un conjunto de datos dado).

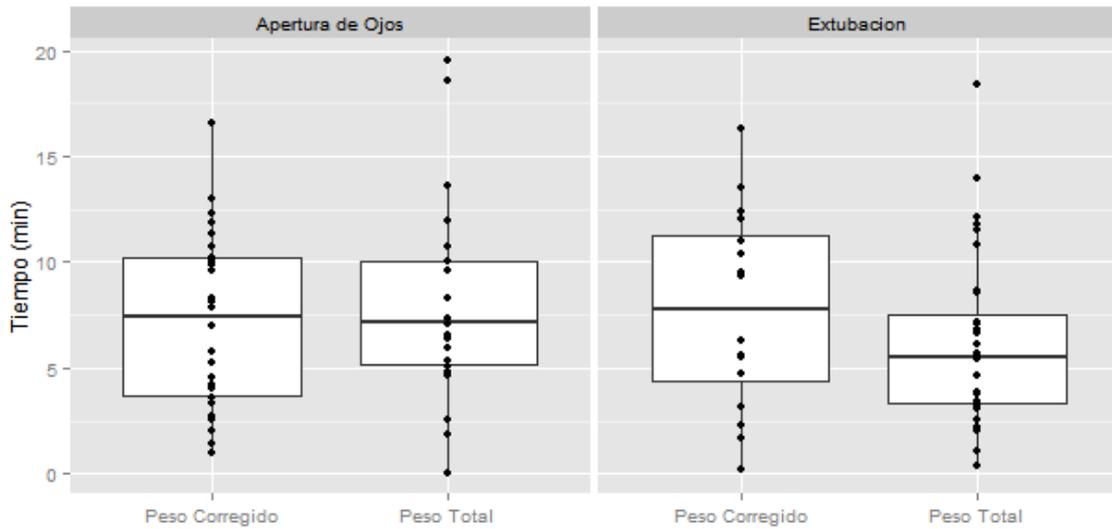


Figura 41. Boxplot de las observaciones de los tiempos de calidad para cada uno de los dos grupos, los puntos negros representan los pacientes, apertura de ojos en realidad significa el tiempo que pasa desde que la bomba se para hasta la apertura de ojos y extubación es el tiempo que pasa desde la parada de la bomba hasta la extubación.

Se obtienen dos modelos finales. En el que corresponde al tiempo que transcurre desde la parada de la bomba hasta la apertura de ojos, no hay una relación estadísticamente significativa entre este tiempo, el sexo, la edad, el ASA y el tiempo quirúrgico. Para el tiempo que transcurre desde la parada de la bomba hasta la extubación se obtiene el modelo final resumido en la tabla 30.

<b>Coefficientes</b>	<b>Estimación (<math>\beta_i</math>)</b>	<b>Error Estándar</b>	<b>Estadístico <math>t</math></b>	<b>P-Valor</b>
Intercepto	11.297	0,8608	13,12	$<2 \times 10^{-16}$
Sexo (Femenino)	-2,6674	1,0712	-2,49	0,0164
<b><math>R^2</math></b>	<b>0,119</b>			
<b>Estadístico <math>F</math></b>	<b>6,201</b>			0,0164

Tabla 30. Análisis de la varianza para evaluar la influencia de las covariables del estudio en el tiempo transcurrido desde el final de la administración del propofol y la extubación del paciente.

No hay evidencia que muestre que tiene relación con ninguno de los factores medidos en el estudio, excepto por el sexo, que se muestra medianamente significativo (sólo al 5%), lo que implica que las mujeres registran un tiempo más corto en esta etapa, sin embargo el  $R^2$  indica que el modelo explica pobremente la varianza de ésta variable, por lo que podría obviarse esta relación. El modelo se muestra significativo.

## 6. DISCUSIÓN

En la actualidad existen muy pocos trabajos publicados similares al que se presenta en esta memoria. Albertin et al (100) llevaron a cabo un estudio en 20 pacientes, dosificados según la fórmula de Servin (95), y compararon sus resultados con una simulación hecha por ordenador con dosificación a peso total. Posteriormente, La Colla et al (79), realizaron un estudio en 24 pacientes, dosificando 12 pacientes según la fórmula de Servin (95) y 12 pacientes en base al peso total. Cortínez et al (115) en su estudio sobre el propofol en 5 modelos farmacocinéticos de TCI incluyeron 20 pacientes. Y, por último, J. Ingrande et al (88) incluyeron un total de 60 pacientes para el estudio del propofol en la inducción anestésica. En ninguno de estos estudios se utilizó el catéter epidural para analgesia intra y postoperatoria.

En el presente trabajo se obtuvieron un total de 325 muestras, 146 en el grupo de peso corregido y 179 en el grupo de peso total. Las concentraciones experimentales de propofol estuvieron entre 0,3 y 10,12  $\mu\text{gml}^{-1}$ . Estos valores son similares a las concentraciones halladas en el trabajo de Albertin et al (100) que estuvieron entre de 1,2 y 6,2  $\mu\text{gml}^{-1}$  y las publicadas en el estudio de La Colla et al (79), que se encontraron entre 0,94 y 6,80  $\mu\text{gml}^{-1}$ .

En términos generales, las concentraciones experimentales de propofol fueron inferiores a las previstas en el modelo farmacocinético de Marsh implementado en el sistema TCI de administración del propofol. En cualquier caso, las concentraciones experimentales de propofol fueron mayores en el grupo de peso total que en el grupo de pacientes dosificados mediante el peso corregido por la fórmula de Servin (95). Estos resultados coinciden con los hallados por Albertin et al (100) y por La Colla et al (79).

En el análisis de regresión de las concentraciones experimentales con respecto a las concentraciones objetivo, se obtuvieron coeficientes de correlación  $r^2=0.38$  para el peso corregido y  $R^2=0.14$  para el peso total. Estos resultados son similares a los obtenidos por La Colla (79): un  $R^2=0.24$  para peso corregido y un  $R^2=0.16$  para el peso total. En el trabajo de Ingrande et al (88) se evidenció una mayor relación entre la dosificación del propofol en base al peso magro que la dosificación en base al peso total, en obesos mórbidos ( $R^2=0.74$  vs  $R^2=0.65$ ).

Servin (95) utilizó el modelo de Mash introducido en el sistema de Diprifusor® para el uso de propofol dosificando con peso ajustado por una ecuación que tiene en cuenta el peso ideal y una proporción de la grasa corporal. En su estudio, Servin demostró estabilidad hemodinámica en los pacientes y, además, no hubo acúmulo del fármaco. En apoyo de la utilización de esta corrección del peso del paciente, se encuentra la opinión de Bouillon y Shafer (116), que aseguran que cuando no estamos seguros de la relación entre los parámetros antropométricos y la farmacocinética, sobre todo en pacientes que se exceden de su peso ideal, una aproximación válida puede ser sumar al peso ideal una fracción de la diferencia entre peso total y peso ideal. Esta corrección de peso puede considerarse una aproximación a la fórmula de Servin (95).

La utilización de remifentanilo en el procedimiento anestésico de los pacientes con obesidad mórbida ha sido referenciado por La Colla (79) y Albertin (100). En estos estudios se sugiere que los cambios hemodinámicos depresores que puedan surgir a consecuencia de utilizar este tipo de fármaco en los pacientes con obesidad mórbida, pueden modificar la cinética del propofol y el resultado clínico final. En la presente memoria el remifentanilo se dosifica, como en los estudios de La Colla (79) y Albertin (100), usando el modelo propuesto por Minto et al (110), en base al peso ideal del paciente.

El comportamiento predictivo del modelo farmacocinético de Mash, implementado en el sistema TCI para la administración de propofol, se ha evaluado en muchos trabajos de pacientes no obesos, pero existen pocos estudios realizados con obesos mórbidos. El traslado de este modelo, usado ampliamente en personas con normopeso, a pacientes obesos podría conducir a errores e imprecisiones en la dosificación de propofol. El trabajo de referencia de evaluación del modelo de Mash en pacientes obesos, fue publicado por La Colla et al (79). El presente estudio complementa y amplía el trabajo de La Colla et al (79) por cuanto compara la capacidad predictiva del modelo en obesos mórbidos con la dosis de propofol ajustada por peso total o por peso corregido, según la fórmula de Servin (95).

Albertin et al (100) analizaron el comportamiento predictivo del modelo farmacocinético de Mash, comparando las concentraciones objetivo establecidas en el sistema TCI con las concentraciones experimentales de propofol en un grupo de pacientes dosificados a peso ajustado; asimismo, estos autores reproducen el análisis predictivo en una simulación obtenida por ordenador, utilizando la dosificación de los pacientes en base al peso total.

En la tabla 31 se muestran los valores de los parámetros de predicción de las concentraciones experimentales de propofol mediante el modelo farmacocinético de Mash, obtenidos en el presente estudio, en comparación con los publicados por La Colla et al (79) y Albertin et al (100).

		RAMOS (N=48)	LA COLLA (N=24)	ALBERTIN* (N=20)
PE (% e IC95%)	PC	-44,9 (-80,2; 65,8)	-30,0 (-69,0; 21,8)	-32,0 (-69,5; 55,0)
	PT	0,3 (-86,5; 152,9)	-17,2 (-64,6; 175,0)	ND
MDPE (% e IC95%)	PC	-43,2 (-67,7; 26,8)	-31,8 (-46,8; -8,6)	-32,0 (-39,7; 157,0)
	PT	1,9 (-70,7; 45,7)	-16,3 (-54,6; 10,5)	-6,2 (-26,0; 7,0)
MDAPE (% e IC95%)	PC	43,2 (12,4; 67,6)	31,7 (15; 46,8)	33,1 (20,7; 39,7)
	PT	29,6 (7,6; 72,9)	20,6 (3,3; 54,6)	23,6 (9,3; 29,9)
WOBBLE (% e IC95%)	PC	8,01 (0,4; 20,8)	7,4 (2,5; 10,3)	5,9 ( 5,2; 13,0)
	PT	17,8 (8,5; 57,8)	8,2 (3,3; 13,2)	7,9 (6; 16,7)
DIVERGENCE (%h <sup>-1</sup> e IC95%)	PC	7,1 (-12,5; 15,4)	-4,6 (-27,0; 4,2)	-1,5 (-3,9; 2,5)
	PT	-9,5 (-26,3; 187,9)	-4,5 (-39,6; 18,0)	-1,8 (-8,2; 3,3)

Tabla 31. Valores de los parámetros de predicción de las concentraciones experimentales de propofol mediante el modelo farmacocinético de Mash, obtenidos en el presente estudio, en comparación con los publicados por La Colla et al (79) y Albertin et al (100). PE, performance error; MDPE, median performance error; MDAPE, median absolute performance error; PC, peso corregido; PT, peso total.

\* En este estudio, los valores de MDPE, MDAPE, Divergence y Wobble fueron obtenidos con una simulación por ordenador usando el TBW. ND, no disponible en el artículo.

En el presente trabajo se obtuvo para los pacientes dosificados mediante el grupo de peso corregido, el PE se encontró entre -80,2 y 65,8%, con una mediana de -44,9%. Para el grupo dosificado mediante el peso total, la variación del PE se situó entre -86,5 y 152,9%, con una mediana de 0,3%. Estos datos muestran que, cuando dosificamos a peso total, los valores de las concentraciones medidas y las objetivo se aproximan más; es decir, la dosificación a peso total mejora el sesgo entre las concentraciones predichas y experimentales. En esta misma línea de resultados podemos observar con los hallados en el trabajo de La Colla (79) y Albertin (100); en ambos estudios la dosificación a peso total mejora su comportamiento predictivo cuando se utiliza la dosificación por el peso total.

La MDPE varía desde -67,7 a 26,8% en el grupo del peso corregido, con una mediana de -43,2%; los valores negativos sugieren una sobre-dispersión. En el grupo de pacientes dosificados a partir del peso total, el MDPE varía entre -70,6 y 45,7% con una mediana de 1,9%. Estos datos muestran que la dosificación a peso total presenta un sesgo inferior entre los pacientes dosificados mediante el peso total, respecto a los dosificados a partir del peso corregido mediante la fórmula de Servin. En consecuencia,

en la presente memoria, se demuestra una reducción del 50% en la MDPE cuando se dosifica el propofol en base al peso total en el sistema TCI. Esta era la hipótesis de partida en el trabajo de La Colla et al (79), aunque no alcanza a demostrar esta hipótesis en su estudio, aunque la reducción es estadísticamente significativa. Como se precia en la tabla 31 Albertin et al (100) también encuentran una mejora en la MDPE cuando la dosificación de los pacientes se basa en el peso total; en este caso, los parámetros proceden de una simulación por ordenador.

La MDAPE obtenida en el presente trabajo es similar en los dos grupos de dosificación, aunque muestra una diferencia estadísticamente significativa. La MDAPE varía entre 12,4% y 67,7% en el grupo del peso corregido, con una mediana de 43,2%; en el grupo dosificado en base al peso total, la MDAPE varía entre 7,6% y 72,9%, con una mediana de 29,60%. Los resultados obtenidos por La Colla et al (79) no mostraron en relación a este parámetro diferencias estadísticamente significativas; por el contrario, Albertin et al (100) si que encuentran, al desarrollar la simulación por ordenador de la dosificación a peso total, diferencias estadísticamente significativas en relación a las predicciones efectuadas en base al peso corregido. Por otra parte, en el trabajo de La Colla (79), también sugieren que el comportamiento del propofol en TCI es clínicamente aceptable si el sesgo de MDPE no es mayor del 20% (117) y la MDAPE está entre 20-30% (117,118).

Considerando estos límites, y sus resultados obtenidos, el modelo farmacocinético de Mash adaptado al sistema TCI para el propofol, dosificado a partir del peso ajustado, no se considera aceptable y estos autores no recomiendan su uso. A pesar de todo, los autores consiguen una adecuada hipnosis porque usan el monitor BIS.

Los valores de Wobble obtenidos en la presente memoria son significativamente diferentes en ambos grupos, mostrando que existe mayor variabilidad interindividual en

el grupo de pacientes dosificados en función del peso total. La medida varía de 0,4 a 20,8% en el grupo del peso corregido, con una mediana de 8,1%, en el grupo dosificado mediante el peso total; el valor de Wobble varía entre 8,5 y 57,8%, con una mediana de 17,9%, en el grupo de pacientes dosificado mediante el peso corregido mediante la fórmula de Servin. Este dato difiere del obtenido por La Colla et al (79), que al igual que Albertin et al (100) no encuentran diferencias entre los grupos.

En el presente estudio, la medida de Divergence no exhibe diferencias significativas entre los dos grupos de dosificación. En el grupo de peso corregido varía entre  $-12,6\%h^{-1}$  a  $15,4\%h^{-1}$ , con una mediana de  $7,1\% h^{-1}$ ; en el grupo dosificado en base al peso total, el rango de la Divergence va de  $-26,3\%h^{-1}$  a  $187,9\%h^{-1}$ , con una mediana de  $-9,5\%h^{-1}$ . En análisis de Divergencia muestra también una mejoría con el paso del tiempo en las concentraciones halladas cuando dosificamos a peso total. Estas diferencias obtenidas pueden atribuirse a una muestra mayor de pacientes incluida en el presente estudio comparado con la muestra de La Colla (79).

Todos los trabajos analizados en la presente memoria obtienen unos resultados aceptables de hipnosis en el acto quirúrgico, utilizando un dispositivo de monitorización del BIS (Albertin, La Colla, Cortínez y Echevarría), excepto en los trabajos de Servin et al (95) e Ingrande et al (88) que efectúan la evaluación y seguimiento de la hipnosis mediante la metodología clínica clásica. La monitorización del BIS se dirige (Albertin, La Colla) a mantener este índice entre 40 y 50. En el presente estudio, la hipnosis fue continuamente monitorizada, a diferencia de los trabajos citados anteriormente, utilizando la entropía de estado (ES); este parámetro fue ajustado, mediante modificaciones en la concentración objetivo de propofol en el sistema TCI, para mantener valores entre 40 y 60; estos niveles de hipnosis son igualmente aceptables que los alcanzados usando el monitor BIS. De hecho, existen numerosos trabajos

publicados que utilizan la entropía de estado para la monitorización de la hipnosis; pero, hasta la fecha, no existen trabajos de investigación similares al presente estudio que monitoricen la hipnosis de los pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica a partir de la entropía de estado. Por tanto, y en base a los resultados presentados en la presente memoria, la entropía de estado puede considerarse un método seguro y válido para la monitorización de la hipnosis en el escenario analizado.

Por lo que respecta al análisis de la hipotensión calculada según el método de Kaplan y Meier en el presente trabajo, se evidencia una disminución de la tensión arterial mayor del 20% de la basal en un 91,7% de la población estudiada. Por cohortes, los pacientes dosificados a partir del peso corregido mostraron menor incidencia de hipotensión, con una frecuencia de 86%; esta proporción se elevó al 96% para el grupo de peso total, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

El análisis de la presentación de hipotensión severa durante el proceso anestésico, calculado también según el método de Kaplan y Meier, presenta un riesgo global del 16.7%, con un mayor riesgo de aparición en el grupo dosificado a peso total, respecto al peso corregido mediante la fórmula de Servin (10% vs 22%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Por lo que respecta al desarrollo de bradicardia, en la presente memoria el tipo de dosificación no influyó en su presentación; tan solo la edad se mostró como factor predictivo de riesgo de bradicardia durante el proceso anestésico. Ninguno de los estudios revisados, evalúa este parámetro hemodinámico.

A diferencia del presente trabajo, La Colla et al (79) y Albertin et al (100) no presentan en sus estudios registros de los cambios hemodinámicos. Sin embargo, en el trabajo de Ingrande et al (88) si se registra la aparición de hipotensión tras la inducción anestésica con propofol; en este trabajo, la hipotensión se define como la disminución

de 40% de la presión arterial media, respecto a las condiciones basales, en los 5 primeros minutos de la infusión de propofol. Estos autores encontraron que se presentó hipotensión en 3 pacientes del grupo control, en 5 pacientes dosificados en base al peso magro y en 9 pacientes dosificados a partir del peso total. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En el presente estudio se han objetivado diferencias estadísticamente significativas, tanto en la proporción de hipotensión superior al 20%, como de hipotensión severa entre los dos grupos de dosificación. La elevada frecuencia de hipotensión en ambos grupos de dosificación, aun habiendo utilizado el sistema TCI que asegura una inducción más suave y con menos efectos cardiovasculares, podría explicarse, por una parte, por el uso concomitante de fentanilo en la inducción y de remifentanilo en la inducción y mantenimiento; y, de otra parte, por el uso del catéter epidural en los últimos momentos de la intervención, que puede haber influido en los resultados, potenciando los efectos depresores sobre la tensión arterial del propofol y del remifentanilo.

En relación a la mayor incidencia de hipotensión registrada en el grupo de peso total, y existiendo las mismas circunstancias en los dos grupos de dosificación, puede atribuirse dicho resultado a los mayores niveles plasmáticos de propofol en el grupo de pacientes dosificados en base al peso total. Estos resultados coinciden con los hallazgos de Servin (95) e Hirota (99) en cuanto a que ellos opinan que la dosificación a peso total en obeso puede conllevar a mayores efectos hemodinámicos depresores. También Ingrande et al (88), aunque no alcanzan significación estadística, indican que la dosificación a peso total puede conllevar a mayor depresión cardiovascular (88). Echevarría et al (119) realizan un estudio prospectivo randomizado, en el que analizan la concentración objetivo de dos modelos farmacocinéticos (Mash y Schnider), usados

ampliamente en pacientes con normopeso, mediante perfusión de propofol en TCI. El trabajo se realiza en 66 sujetos obesos mórbidos ( $IMC \geq 40$  mg/kg) determinando la concentración necesaria para inducción anestésica en base al peso total. A todos los pacientes se les monitoriza la hipnosis con el dispositivo BIS. La concentración objetivo fue definida como la concentración efecto de propofol que produjo una hipnosis adecuada ( $BIS < 60$ ) durante la inducción. Después de la intubación, ambos modelos habían administrado cantidades similares de propofol. Esto podría explicar que ambos modelos farmacocinéticos encuentren similares disminuciones de la presión arterial y la frecuencia cardiaca con respecto a la basal. El intervalo de descenso de la PAM fue desde -26% a -35% en el grupo de Mash y para el grupo de Schnider fue de desde -26% a -39%. Las reducciones como puede observarse fueron similares. Las diferencias de este estudio con el presente trabajo radican en que Echevarría et al (119) usaron mayores dosis de fentanilo en la inducción y que no usaron remifentanilo. Por otra parte estos autores solo analizan los efectos adversos hemodinámicos en el tiempo de inducción y hasta cinco minutos más tarde de la intubación traqueal, y en la presente memoria se analizan de manera global en todo el proceso anestésico.

En el presente trabajo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo para apertura ocular y en cuanto al tiempo hasta la extubación del paciente, tras detener la administración de propofol en ambos grupos de dosificación. Estos resultados confirman que el propofol administrado en obesos mórbidos no se acumula y no conlleva un retraso en el despertar puesto que no encontramos diferencias en estos tiempos con respecto al tiempo que dura la intervención quirúrgica. Estos resultados los consideramos de especial relevancia puesto que uno de los motivos de decisión de colocar un catéter epidural a los pacientes de estudio en la intervención fue administrar la dosis menor posible de opiáceos, para que

así interfirieran lo menos posible en el tiempo de despertar. Recordamos que sólo se administró una dosis de fentanilo en la inducción y el remifentanilo se suspendió en el tiempo necesario para evitar sus efectos residuales y dar tiempo a que las dosis de anestésico local administradas produjeran el efecto deseado. No hay estudios publicados hasta la fecha, similares a la presente memoria. Servin et al (95) sí que encontraron diferencias, puesto que los pacientes obesos abrieron los ojos a orden verbal en un tiempo más corto tras la parada de infusión que los pacientes con normopeso. Las concentraciones experimentales de propofol en ese momento fueron alrededor de 1,0µg/ml en ambos grupos. Estos niveles de propofol coinciden con los publicados posteriormente por el mismo autor en pacientes no obesos, en el cual confirma que los pacientes suelen obedecer órdenes verbales tales como abrir los ojos a concentraciones plasmáticas entre 1,0-2,3 µg ml<sup>-1</sup>(73).

Estos hallazgos coinciden con los datos que proporciona la ficha técnica del propofol; para que se produzca un despertar es preciso reducir la concentración a menos del 50% es decir, hasta concentraciones plasmáticas menores de 1,9-1,2 µg/ml.

En relación al tiempo hasta el despertar, se evidencia un ligero acortamiento del mismo en las mujeres con respecto a los hombres. En concordancia con este hallazgo Hoymork et al (120), realizaron un estudio abierto de 60 pacientes adultos (30 mujeres y 30 hombres). Su hipótesis de trabajo era que las mujeres despiertan antes porque las concentraciones de propofol en sangre descienden más rápidamente que en los hombres. En el trabajo solo se administró a los pacientes propofol en perfusión intravenosa con el sistema TCI, para mantener un BIS entre 40 y 60. Las mujeres mostraron una disminución más rápida de los niveles de propofol así como un tiempo en despertar más corto con respecto a los hombres (5,6 vs 8,2 min). Los autores concluyen que las

mujeres obtuvieron disminuciones plasmáticas más rápidas que los hombres. Atribuyen estos resultados a cambios farmacocinéticos relacionados con el sexo.

En resumen, a pesar del tiempo transcurrido desde la primeras publicaciones referidas a dosificación de propofol en obesos mórbidos, se mantiene la controversia sobre el peso de dosificación óptima de propofol en este grupo de pacientes. En la presente memoria se exponen los resultados de un estudio observacional, prospectivo, en dos cohortes de pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica. La perfusión intravenosa de propofol, mediante un sistema TCI que utiliza el modelo farmacocinético de Mash, fue dosificada según el peso corregido por la fórmula propuesta por Servin; o, mediante el peso total del paciente. Los sujetos de cada cohorte fueron monitorizados para registrar la profundidad de la anestesia y los parámetros hemodinámicos relacionados con la seguridad del propofol. Asimismo, se midieron las concentraciones plasmáticas de propofol en diferentes momentos del acto quirúrgico. Al comparar las concentraciones experimentales con las concentraciones objetivo establecidas en el TCI. Se demuestra una mayor exactitud y precisión en la cohorte de pacientes dosificados mediante peso total. Sin embargo, las dosificaciones por peso total, han mostrado mayor riesgo cardiovascular aunque solo en términos de hipotensión y no en frecuencia cardíaca. La profundidad de la anestesia ha sido similar en ambos grupos, reforzando la necesidad de la utilización de este tipo de monitorización en este grupo de pacientes. El tiempo de apertura ocular y el tiempo de extubación no resultaron influidos por el tipo de dosificación.



## 7. CONCLUSIONES

1. Las concentraciones medidas en sangre fueron globalmente menores que las concentraciones objetivo en ambas cohortes de estudio.
2. El sesgo de predicción entre las concentraciones experimentales y las concentraciones objetivo por el modelo farmacocinético de Marsh fue mayor en el grupo de pacientes dosificados en base al peso corregido por la fórmula de Servin. Esta inexactitud mejora en la cohorte de pacientes dosificada en función del peso total.
3. Las concentraciones experimentales de propofol en el periodo de mantenimiento fueron ligeramente mayores en el grupo de pacientes dosificado en base al peso total, respecto al grupo dosificado en base al peso corregido. No hubo diferencias de concentraciones en el tiempo de inducción.
4. La calidad de la hipnosis fue igual en los dos grupos de dosificación. El monitor de entropía resulta igual de válido que el monitor BIS para el control de la hipnosis.
5. La dosificación a peso total ocasiona mayores efectos depresores cardiovasculares tanto en términos de hipotensión como de hipotensión severa.
6. Los dos esquemas de dosificación estudiados no se mostraron diferentes en cuanto al tiempo empleado en despertar y extubación del paciente.
7. Las mujeres mostraron un tiempo de despertar más corto con respecto a los hombres.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández L Á, Álvarez M<sup>a</sup>. Obesidad y cirugía bariátrica: implicaciones anestésicas. *Nutr Hosp.* 2004; 19:34-44.
2. Abizanda R. El paciente obeso en situación crítica. En García de Lorenzo y Mateos A, editor. *Medicina Crítica Práctica. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (Semicyuc)*. EdikaMed S. L. Barcelona; 2011. p. VII
3. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Marzo 2007. Sociedad Española de para el estudio de la Obesidad. *Rev Esp Obes.* 2007; 7-48.
4. Polk S L. Definiciones y demografía de la obesidad: diagnóstico y factores de riesgo. En Rock P, editor. *Obesidad y apnea del sueño. Clínicas Anestesiológicas de Norteamérica*. Ed. Masson. Elsevier Saunders; 2005. p. 397.
5. Aranceta J, Serra J, Foz M, Moreno B, y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 460-6.
6. Durán J, Blay L. Obesidad en el siglo XXI. *Salud Pública [revista electrónica]*. 2008; 109: 576-7[consultado 27 Feb 2014]. Disponible en: [www.mgyf.org/medicinageneral](http://www.mgyf.org/medicinageneral).
7. Ballesta C, Poves I, Cabrera M, Maristany C. *El ABC en cirugía de la obesidad*. 1<sup>a</sup> Ed. Centro Laparoscópico de Barcelona; 2005.p. 295

8. Protocolo terapéutico de la obesidad mórbida. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón de la Plana. 2011; 1-38.
9. Quintana M, Sánchez M. Coagulación, trombosis y hemostasia. En García de Lorenzo y Mateos A, editor. El paciente obeso en situación crítica. Medicina Crítica Práctica. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (Semicyuc). EdikaMed S. L. Barcelona; 2011.p.125.
10. Kuruba R, Koche L S, Murr M M . Preoperative Assessment and Perioperative Care of Patients Undergoing Bariatric Surgery. Med Clin N Am. 2007; 91: 339–51.
11. Lotia S, Bellamy M C. Anaesthesia and morbid obesity. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2008; 8:151-6.
12. Ogunnaike B O, Jones S B, Jones D B, Provost D, Whitten Ch W. Anesthetic Considerations for Bariatric Surgery. Anesth Analg. 2002; 95:1793–1805.
13. Byhahn C, Lischke V, Meininger D, Halbig S, Westphal K . Peri-operative complications during percutaneous tracheostomy in obese patients. Anaesthesia. 2005; 60:12–5.
14. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. Obes Surg. 2003; 13:676–83.

15. Brusco L Jr. Peri-operative risk and frequent complications. En: Álvarez A, editor. Morbid obesity. Peri-operative management, 1ª ed. Cambridge University Press.; 2004. p.13.
16. Schumann R, Jones S B. Pulmonary physiology and sleep disordered breathing. En: Álvarez Á, Brodsky J B, Lemmens H J M, Morton J M, editors. Morbid Obesity. Peri – operative Management, 2ª ed. Ed. Cambridge University Press; 2010. p. 19.
17. Esquide J, de Luis R, Valero C. Anestesia en la cirugía bariátrica. Cir Esp. 2004; 75:273-9.
18. Brodsky Jay B. Anesthesia for bariatric surgery [ponencia]. Annual Meeting Refresher Course Lectures. Annual Meeting 2005, october 22-26. New Orleans, Louisiana. American Society of Anesthesiologists; 2005.
19. Members of the Working Party: Nightingale C E, Margaron M P, Shearer E, Redman J W, Lucas D N, Cousins J M, et al. Guidelines. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. Anaesthesia. 2015;70:859-76.
20. Brodsky Jay B, Lemmens H J M S. General considerations. En Brodsky Jay B, Lemmens H J M S editors. Introduction to obesity. Anesthetic management of the obese surgical patient. Ed. Cambridge University Press;2012. p.1.

21. García de Lorenzo y Mateos A, Rodríguez J A. Inflamación y obesidad. En García de Lorenzo y Mateos A, editor. El paciente obeso en situación crítica. Medicina Crítica Práctica. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (Semicyuc). EdikaMed S. L. Barcelona; 2011.p.1.
22. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real J M. Obesidad e inflamación. Rev. Med Univ Navarra. 2004; 48: 49-54.
23. Kuchta K F. Cambios fisiopatológicos de la obesidad. En Rock P, editor. Obesidad y apnea del sueño. Clínicas Anestesiológicas de Norteamérica. Masson. Elsevier Saunders;2005. p.421.
24. Pascual J M, Domínguez J R, López de la Torre M, Durán S., Maggioni A P. Obesity: A review of current issues, novel therapies, and preliminary findings from the SCOUT trial. Rev Esp Obes. 2008; 6: p.121-8.
25. Adult Overweight and Obesity. Centers for Disease Control and Prevention.[consultado 12 Enero 2012]. Disponible en: [www.cdc.gov/nchs](http://www.cdc.gov/nchs).
26. Ingrande J, Lemmens H J M S. Anesthetic Pharmacology and the Morbidly Obese Patient. Curr Anesthesiol Rep. 2013; 3: 10-7.
27. Brodsky Jay B, Lemmens H J M S. Preface. En Brodsky J B, Lemmens H J M S editors. Anesthetic management of the obese surgical patient. Ed. Cambridge University Press; 2012. p-vii.

28. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. Consenso FESNAD-SEEDO. *Revista Española de la Obesidad*. 2011; 9 (Suppl. 1): p6-7.
29. Neligan P J, Williams N. Tratamiento quirúrgico y no quirúrgico de la obesidad. En Rock P, editor. *Obesidad y apnea del sueño. Clínicas Anestesiológicas de Norteamérica*. Ed. Masson. Elsevier Saunders; 2005. p.501.
30. Carter R, Muralidarane A, Ray Sh, Soeda J, Oben J. Recent advancements in drug treatment of obesity. *Clinical Medicine*. 2012; 12: 456–60.
31. Rubio M A, Martínez C, Vidal O, Larrad Á, Salas-Salvadó J, Pujol J, Díez I, Moreno B. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes*. 2004; 4: 223-49.
32. Wei-Jei L, Almulaifi A. Recent advances in bariatric/metabolic surgery: appraisal of clinical evidence. *The Journal of Biomedical Research*. 2015; 29:98-104.
33. Saber A A, Elgamal M H, McLeod M K. Bariatric Surgery: The Past, Present, and Future. *Obes Surg*. 2008; 18:121–8.
34. Crémieux P, Buchwald H, Shikora S A, Ghosh A, Yang H E, Buessing M. A Study on the Economic Impact of Bariatric Surgery. *The American Journal of Managed Care*. 2008; 14: 51-8

35. Chang Su-Hsin, Stoll C R T, Song J, Esteban J, Eagon Ch J, Colditz G H. Bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *JAMA Surg.* 2014; 149: 275 - 87.
36. Luján J A, Parrilla P. Selección del paciente candidato a cirugía bariátrica y preparación preoperatoria. *Cir Esp.*2004; 75:232-5.
37. Pujol-Ràfols J. Técnicas restrictivas en cirugía bariátrica. *Cir Esp.* 2004; 75:236-43.
38. Mesejo A, A. S. Serrano A, Juan M. Complicaciones postoperatorias del paciente obeso. En García de Lorenzo y Mateos A, editor *El paciente obeso en situación crítica. Medicina Crítica Práctica. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC). EdikaMed S L; 2011.p. 85.*
39. Abeles D, Shikora S A. Bariatric Surgery: Current Concepts and Future Directions. *Aesthetic Surgery Journal.* 2008; 28: 79-84.
40. Sánchez-Pernaute A, Herrera MA, Pérez-Aguirre ME, Talavera P, Cabrerizo L, Matía P, Díez-Valladares L, Barabash A, Martín-Antona E, García-Botella A, García-Almenta EM, Torres A. Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S). One to three-year follow-up. *Obes Surg.* 2010; 20:1720-6.
41. Sánchez-Pernaute A, Rubio MÁ, Cabrerizo L, Ramos-Levi A, Pérez-Aguirre E, Torres A. Single-anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S)

for obese diabetic patients. *Surg Obes Relat Dis.*[revista electrónica].2015; [Consultado 30 May 2015]. Disponible en: [http://dx. Doi.org/10.1016/j.soard.2015.01.024](http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2015.01.024).

42. Cartagena R. Evaluación preoperatoria de los pacientes con obesidad y apnea obstructiva del sueño. En Rock P, editor. *Obesidad y apnea del sueño. Clínicas Anestesiológicas de Norteamérica*. Masson. Elsevier Saunders; 2005. p 463.

43. Gonzalez H, Minville V, Delanoue K, Mazerolles M, Concina D, Fourcade O. The Importance of Increased Neck Circumference to Intubation Difficulties in Obese Patients. *Anesth Analg*. 2008;106:1132–6.

44. Brodsky Jay B, Lemmens H J M, Brock-Utne G J, Vierra M, Saidman L J. Morbid Obesity and Tracheal Intubation. *Anesth Analg*. 2002; 94:732–6.

45. Rich J M. Use of an Elevation Pillow to Produce the Head-Elevated Laryngoscopy Position for Airway Management in Morbidly Obese and Large-Framed Patients. *Anesth Anal*. 2004; 98: 264 – 79.

46. Brodsky, Jay B. Lemmens, Harry J M, Brock-Utne, John G; Saidman, Lawrence J; Levitan, Richard .Anesthetic considerations for bariatric surgery: proper positioning is important for laryngoscopy. *Anesth Anal* .2003; 96: 1841–2.

47. Ballester M, Lloréns J, Silva V. Ventilación mecánica en la anestesia del paciente obeso. En Belda F V, Lloréns J, editores. *Ventilación mecánica en anestesia y cuidados críticos*. Madrid. Arán ediciones; 2009. p.741.

48. Jones S B, Schumann R, Jones D B. Post-anesthesia care unit: Management of anesthetic and surgical complications. En Álvarez A ,Brodsky Jay B, Lemmens H J M, Morton J M, editors. Morbyd Obesity. Peri-operative Management. 2ª ed. Cambridge University Press; 2010. p.155.
49. Porras Mª del C, Monitorización de la profundidad hipnótica: Electroencefalografía y BIS. En de Borja de la Quintana F, editor. Monitorización en anestesia, cuidados críticos y medicina de urgencias. Ed. Elsevier. 2004; p.341.
50. Vakkuri A. Anestesia Adecuada: Entropía [ponencia]. Anestesia Adecuada: Entropía Aula. 2002, noviembre 13; Madrid Datex- Ohmeda.
51. Fábregas N, Rama-Maceiras P, Ingelmo I, Iturri F, Grupo Ad Hoc de la Sección de Neurociencia de la Sociedad de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Situación de la monitorización de la profundidad hipnótica durante la anestesia y del despertar intraoperatorio en España. Resultados de la encuesta realizada en 2011. Rev Esp de Anestesiol Reanim. 2014; 61:355-6.
52. Schmidt G N, Bischoff P, Standl Th, Hellstern A, Teuber O, Schulte am Esch J. Comparative Evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index® Monitor during Propofol–Remifentanil Anesthesia. Anesthesiology. 2004; 101:1283–90.

53. Bruhn J, Bouillon T H, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer S L . Correlation of Approximate Entropy, Bispectral Index, and Spectral Edge Frequency 95 (SEF95) with Clinical Signs of “Anesthetic Depth” during Coadministration of Propofol and Remifentanil. *Anesthesiology*. 2003; 98:621–7.
54. Gruenewald M, Zhou J, Schloemerkerper N, Meybohm P, Weiler N, Scholz H T, Bein B. M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanil anaesthesia: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2007; 62: 1224–9.
55. Vanluchene A L G, F. Struys M M R, Heyse B E K, Mortier E P. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanil. A comparison with the bispectral index. *British Journal of Anaesthesia*. 2004; 93: 645–54.
56. Puri G D, Mathew P J, Madhavan J S, Hegde H V, Fiehn A. Bi-spectral index, entropy and predicted plasma propofol concentrations with target controlled infusions in indian patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2011; 25:309–14.
57. White P F, Tan J, Romero G F, Wender R H, Naruse R, Sloninsky A , Kariger R . A Comparison of State and Response Entropy Versus Bispectral Index Values During the Perioperative Period. *Anesth Analg*. 2006; 102:160–7.
58. Bonhomme V, Deflandre E, Hans P. Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia, *British Journal of Anaesthesia*. 2006; 97: p340–6.

59. Jian-dong G, Yu-jie Z, Chen-shi X, Jing Z, Yu-guang Z, Tian-long W, et al. Evaluation of entropy for monitoring the depth of anesthesia compared with bispectral index: a multicenter clinical trial. *Chinese Medical Journal*. 2012; 125:1389-92.
60. Musialowicz T, Lahtinen P, Pitkaˆnen O, Kurola J, Parviainen I. Comparison of spectral entropy and bis vistatm monitor during general anesthesia for cardiac surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2011; 25: 95–103.
61. Martorano P P, Falzetti G, Pelaia P. Biespectral Index and Spectral Entropy in Neuroanesthesia. *J. Neurosurg. Anesthesiol*. 2003; 18:205-10.
62. Balci C, Karabekir H S, Kahraman F Sivac R G. Comparison of Entropy and Bispectral Index during Propofol and Fentanyl Sedation in Monitored Anaesthesia Care. *The Journal of International Medical Research*. 2009; 37: 1336 – 42.
63. Mahon P, Greene B R, Lynch E M, McNamara B., Shorten G D. M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentaniil anaesthesia: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2007; 62: 1224–9.
64. Baulig W, Seifert B, Schmid, E R, Schwarz U. Comparison of spectral entropy and bispectral index electroencephalography in coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2010; 24:544-9.
65. Palaz3n J H. Entropía del electroencefalograma y monitorizaci3n de la hipnosis. En De Borja de la Quintana Gordon, Chamorro C, Planas A, L3pez E, editores.

Monitorización en anestesia, cuidados críticos y medicina de urgencias. 1ª ed. Elsevier; 2004. p.381.

66. Martínez I. Entropía Espectral y Profundidad Anestésica [ponencia]. Anestesia Adecuada: Entropía Aula. 2002, noviembre 13; Madrid Datex- Ohmeda.

67. Kawaguchi M, Takamatsu I, Kazama T. Rocuronium dose-dependently suppresses the spectral entropy response to tracheal intubation during propofol anaesthesia . Br J Anaest. 2009; 102 : 667–72.

68. Mahon P, Greene B R, Lynch E M, McNamara B, Shorten G D. Can state or response entropy be used as a measure of sleep depth? Anaesthesia. 2008; 63: 1309–13.

69. Guerrero J L, Matute E, Alsina E, Del Blanco B, Gilsanz F. Response entropy changes after noxious stimulus. J Clin Monit Comput. 2012; 26:171–17.

70. Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 2006; 96: 620–6.

71. Torrent A A. Introducción a la Anestesia Total Endovenosa [ponencia]. II Simposium de Anestesia total endovenosa (TIVA); 2007, febrero 28; Hospital de Viladecans, Barcelona.

72. Schuttler J, Ihmsen H. Population Pharmacokinetics of Propofol. A Multicenter Study. *Anesthesiology*. 2000; 92:727–38.

73. Servin F, Cazalaá J B, Levron J C .Conceptos de TCI. En Fresenius Vial, editor. Propofol, sufentanilo y remifentanilo en TCI. Revisión bibliográfica sobre los agentes anestésicos empleados en la Base Primea®, Fresenius Vial. Ed. Fresenius Vial ©. 2004;p.7.

74. Telletxea S, Martín A, Aznarez B. Aplicación clínica de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos en anestesia total intravenosa. *Act Anest Reanim* 2005; 15: 59-64.

75. Uriarte A A. Anestesia intravenosa adecuada. *Anestesia Adecuada: Entropía* [ponencia]. *Anestesia Adecuada: Entropía Aula*. 2002, noviembre 13; Madrid Datex-Ohmeda.

76. Varvel J R, Donoho D L, Shafer S L. Measuring the Predictive Performance of Computer- Controlled Infusion Pumps. *Journal of Pharmacokinetics*. 1992; 20:63-94.

77. Gambús P. Influencia del peso corporal en la farmacocinética y farmacodinamia aplicada a técnicas de anestesia intravenosa. [ponencia]. II Symposium de Anestesia total intravenosa (TIVA); febrero 28; Hospital de Viladecans, Barcelona; 2007.

78. Abat A. Introducción a la Anestesia Total Endovenosa. [ponencia]. II Simposium de Anestesia total envovenosa (TIVA); febrero 28; Hospital de Viladecans, Barcelona; 2007.
79. La Colla L, Albertin A, La Colla G, Cerianid V, Lodid T, Portad A, Aldegherib G, Manganoe A, Khairallahc I Fermof I. No adjustment vs. adjustment formula as input weight for propofol target-controlled infusion in morbidly obese patients. *European Journal of Anaesthesiology*. 2009; 26:362-9.
80. Absalon A R, Mani V, De Smet T, Struys M. M.R.F . Farmacokinetic models of propofol- defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth*. 2009; 103: 26-37.
81. Ficha técnica de la especialidad propofol. Diprivan. Agencia estatal de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado 3 Feb 2015]. Disponible en: [http://www.imedicinas.com/pfw\\_files/tpl/tm/data/gpt/fichas/714337.pdf](http://www.imedicinas.com/pfw_files/tpl/tm/data/gpt/fichas/714337.pdf).
82. Bryson M H, Fulton B, Faulds D. Propofol. An Update of its Use in Anaesthesia and Conscious Sedation. *Drugs*. 1995; 50: 513-59.
83. Criado A, Castillo J, Suárez L, Seiz A, Navia J. Anestésicos intravenosos: barbitúricos, propofol, etomidato y ketamina. En Castillo J, Carrero E, Gomar C, Villalonga a editores. *Farmacología en Anestesiología*. Fundación Europea para la enseñanza de la Anestesiología en la Formación Continuada (FEEA). 2ª edición. Ed. Ergon.; 2003. p.105.

84. Olmos M. Hipnóticos: Propofol, Ketamina, Benzodiazepinas. En: Aguilera L editor. Anestesia Total Intravenosa. Principios Básicos. Ed. Springer. 2002; p.55.
85. Revés J G, Glass P S A, Lubarsky D A, McEvoy M D, Martínez-Ruiz R. Intravenous Anesthetics. En: Miller R D editor. Miller Anesthesia. 7<sup>a</sup> Edition. Vol 1. Ed. Churchill Livingstone; 2010. p. 719.
86. Venegas Saavedra A. Anestésicos intravenosos. En: Venegas Saavedra A, editor. Anestesia Intravenosa. 3<sup>a</sup> ed. Editorial Médica panamericana; 2014. p.182.
87. Lemmens H J M. Perioperative pharmacology in morbid obesity. Current Opinion in Anaesthesiology. 2010; 23:485–91.
88. Ingrande J, Brodsky Jay B, and Lemmens H J M. Lean Body Weight Scalar for the Anesthetic Induction Dose of Propofol in Morbidly Obese Subjects. Anesth Analg. 2011; 113:57-62.
89. Brodsky Jay B, Lemmens H J M. General Considerations. Pharmacologic considerations. En: Brodsky Jay B, Lemmens H J M editors. Anesthetic Management of the obese surgical patient. Ed. Cambridge University Press; 2012. p.36.
90. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. Clin Pharmacol Ther. 2007; 82:505–8.

91. Ogunnaike B O, Whitten Ch. Anesthesia and Obesity. En: Barash P G. Cullen, Bruce F, Stoelting Robert K, Cahalan Michael K, Stock M. Christine, editors. Clinical Anesthesia, 6th edition Ed. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams &Wilkins; 2009. p.1230.
92. Serra G, Delgado O, Martínez I, Pérez O. Recomendaciones para la dosificación de fármacos en la obesidad mórbida. Med Clin (Barc). 2008; 130:778-82.
93. Erstad B.L. Which weight –based dosage regimens in obese patients? Am J Health Syst Pharm. 2002; 59: 2105-10.
94. Lemmens H J M. Brodsky Jay B. Anesthetic drugs and bariatric surgery. Expert Rev. Neurotherapeutics. 2006; 6:1107-13.
95. Servin F, Farinotti R, Haberer J.P., Desmonts JM. Propofol infusion of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. Anesthesiology 1993; 78:657-65.
96. De Baerdemaeker L E C, Mortier E P, Struys M M R F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamiks: essential guide for anesthetic drugs administration. En Álvarez A, editor. Morbid obesity. Peri-operative management. 1 ed. Ed. Cambridge University Press.; 2004.p.211.
97. Janmahasatian S, Duffull S B, Ash S, Ward L C, Byrne N M, Green B. Quantification of lean body weight. Clin Pharmacokinet. 2005; 44:1051-65.

98. Lemmens H J M, Brodsky Jay B, Bernstein D P. Estimating ideal body weight—a new formula. *Obes Surg.* 2005; 15:1082-3.
99. Hirota K, Ebina T, Sato T, Ishihara H, Matsuki A. Is total body weight an appropriate predictor for propofol maintenance dose? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999; 43: 842-4.
100. Albertin A, Poli D, La Colla L, Gonfalini M, Turi S, Pasculli N et al. Predictive performance of ‘Servin's formula’ during BIS®-guided propofol-remifentanyl target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Br J Anaesth.* 2007; 98:66-75.
101. Lemmens H J M, Ingrande J. Effects of obesity on anesthetic agents. . En Álvarez A ,Brodsky Jay B, Lemmens H J M, Morton J M, editors. *Morbyd Obesity. Peri-operative Management.* 2<sup>a</sup> ed. Cambridge University Press; 2010. p.100.
102. Ingrande J, Lemmens H J M. Dose adjustment of anesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth.* 2010; 105(Suppl.1):i16-i23.
103. Lemmens H J M. Pharmacologic considerations. En: Brodsky Jay B, Lemmens H J M editors. *Anesthetic Management of the obese surgical patient.* Ed. Cambridge University Press; 2012.p.36.
104. Pavan I, Buglione E, Massiccio M. Monitoring Propofol Serum Levels by Rapid and Sensitive Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography During Prolongued Sedation in ICU Patients. *J Chromatogr Sci.* 1992; 30:164-6.

105. Dawidowicz A.L., Fijalkowska A. Possibilities of propofol analysis in various blood components by means of HPLC. *J.Liq.Chrom. & Rel.Technol.*1996; 19:1423-35.

106. Dawidowicz AL, Fijalkowska A. Determination of Propofol in Blood by HPLC. Comparison of the Extraction and Precipitation Methods. *J Chromatogr Sci.* 1995; 33:377-82.

107. Cussonneau X, De Smet E, Lantsoght K, Salvi JP, Bolon-Larguer M, Boulieu R. A rapid and simple HPLC method for the analysis of propofol in biological fluids. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2007; 44: 680-2.

108. Plummer G.F. Improved method for the determination of propofol in blood by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography.* 1987; 421:171-6.

109. Ficha técnica de la especialidad remifentanilo. Última. Agencia estatal de medicamentos y productos sanitarios. [Consultado 3 Feb 2015]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61488/FT\\_61488.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61488/FT_61488.pdf).

110. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: II. Model application. *Anesthesiology.* 1997; 86: 24-33.

111. Gan Tong J, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral Index Monitoring Allows Faster Emergence and Improved Recovery from Propofol, Alfentanil, and Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesthesiology*. 1997; 87: 808–815.
112. Peters FT, Drummer OH, Musshoff F. Validation of new methods. *Forensic Science International*. 2007; 165: 216-24.
113. Surendra B, De Stefano A. Key elements of Bioanalytical Method Validation for Small Molecules. *The AAPS Journal*. 2007 ;9: E109–E14.
114. Mertens MJ, Engbers FHM, Burn AGL, Vuyk J. Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanil during propofol/remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2003; 90:132-41.
115. Cortínez L I, De La Fuente N, Eleveld D J, Oliveros A, Crovari F, Sepulveda P et al. Performance of propofol target-controlled infusión models in the obese: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anest & Analg*. 2014; 119:302-10.
116. Bouillon T, Shafer SL. Does size matter? *Anesthesiology*. 1998; 89: 557-8.
117. Schuttler J, Kloos S, Schwilden H, Stoeckel H. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesthesia*. 1988; 43(Suppl): 2–7.

118. Glass PSA, Shafer SL, Reves JG. Intravenous drug delivery systems. En :Miller RD, editor. Anesthesia, 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2010. p 825-858.

119. Echevarría Ch C, Elgueta M F, Donoso M T, Buggedo D A, Cortínez L I, Muñoz H R. The effective effect-site propofol concentration for induction and intubation with two pharmacokinetic models in morbidly obese patients using total body weight. Anest Analg. 2012; 115: 823-9

120. Hoymork S C, Raeder J. Why do women wake up faster than men from propofol anesthesia? Br J Anaesth 2005; 95:627-33.

## 9. ANEXOS

### 9.1. Anexo 1. Informe del Comité de Investigación Clínica

**AGENCIA VALENCIANA DE SALUT**  
Departament de Salut de Castelló

**INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ**

**Estudio observacional "Dosificación de propofol en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica laparoscópica".**

Servicio: Anestesia, reanimación y tratamiento del dolor.  
Investigador principal: Rocio Ramos Aparici

**El Comité Ético de Investigación Clínica del HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ en su reunión del día 25 de octubre de 2010** tras la evaluación realizada de la propuesta de la investigadora relativa al estudio especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

Emite un **INFORME FAVORABLE con las siguientes aclaraciones:**

En la Hoja de Información al Paciente, en el primer párrafo, se debe introducir el término "habitualmente". De esta forma el paciente es informado de que va a ser tratado conforme a la práctica clínica habitual:  
*Su médico/a le ha invitado a participar en un trabajo que se centra en medir los niveles sanguíneos de un medicamento utilizado habitualmente para producir la pérdida de conciencia o hipnosis durante la anestesia general, llamado propofol.*

En el segundo párrafo de la Hoja de Información al Paciente eliminar la expresión "para no pasarnos ni quedarnos cortos" y sustituirla por otra del tipo "necesidades individuales".

Lo que firmo en Castellón a 25 de octubre de 2010

LA SECRETARIA DEL CEIC

Fdo. Amparo Casanova Monroig

**HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ**  
**C.E.I.C.**  
**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**DEPARTAMENT DE SALUT DE CASTELLÓ. HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ**  
Avgda. Benicàssim, s/n. 12004 CASTELLÓ - Tel. 964 7 26500 - Fax 964 7 26645/3

## 9.2. Anexo 2. Consentimiento Informado paciente.

### INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO: Farmacocinética del propofol en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.

Su médico/a le ha invitado a participar en un trabajo que se centra en medir los niveles sanguíneos de un medicamento utilizado habitualmente para producir la pérdida de conciencia o hipnosis durante la anestesia general, llamado propofol.

Se trata de un estudio que pretende ver como varía en el tiempo, la concentración de propofol en la sangre, en relación con la dosificación que se realiza en la práctica médica habitual. Con ello pretendemos mejorar la calidad anestésica sin correr ningún riesgo añadido; pues se pretende ajustar la dosis a las necesidades individuales; En todo momento Vd. va estar controlado, con medios suficientes, para disponer de información clínica que ayude a garantizar su seguridad.

El medicamento se le administra por vía endovenosa, a las dosis necesarias para la obtención de la hipnosis y durante ese periodo se le realizará la extracción de 2.5 ml de sangre.

Para dicha extracción será necesaria la punción de la arteria radial. Esta punción es una técnica habitual en la práctica anestésica, tanto si el paciente está dormido como si no lo está. En nuestro estudio es necesario realizarla antes de producirle la hipnosis, por tanto, y para disminuir las molestias que pueda sentir, se le administrará previamente a la punción, un anestésico local.

Si no desea participar, seguirá recibiendo exactamente la misma calidad en la asistencia médica.

Sus datos personales así como los resultados de las pruebas que se le efectúen, serán tratados de manera confidencial.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO:

Farmacocinética del propofol en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.

Yo, \_\_\_\_\_  
(Nombre y apellidos del participante)

Declaro bajo mi responsabilidad que:

- He recibido la hoja de información sobre el trabajo
- He podido hacer preguntas
- He recibido suficiente información

- He sido informado/a por: \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Y expreso libremente mi conformidad para participar

Firma del paciente

### 9.3. Anexo 3. Listado de figuras y tablas.

#### FIGURAS

**Figura 1.** Distribución de la prevalencia de obesidad (%) por áreas geográficas y sexo.

**Figura 2.** Banda gástrica ajustable.

**Figura 3.** Gastrectomía tubular (Sleeve Gastrectomy).

**Figura 4.** Bypass gástrico en Y de Roux.

**Figura 5.** Derivación biliopancreática y derivación biliopancreática con cruce duodenal.

**Figura 6.** La elevación de cabeza, hombros y parte superior de la espalda facilita la alineación de los ejes laríngeos, faríngeos y orales.

**Figura 7.** Posición de la cabeza elevada para intubación.

**Figura 8.** Modelo tricompartmental abierto de comportamiento farmacocinético del propofol.  $V$ , volúmenes de distribución aparentes;  $K$ , constantes de primer orden de transferencia entre compartimentos o eliminación.

**Figura 9.** Ejemplo de un informe de administración de propofol en el sistema TCI, con indicación de los parámetros de administración del propofol, como la edad y el peso, así como de las cantidades de propofol perfundidas en cada intervalo de tiempo.

**Figura 10.** Esquema de preparación de los calibradores y de los controles de calidad de propofol en plasma. AcN: acetonitrilo; rpm: revoluciones por minuto.

**Figura 11.** Esquema de preparación de las muestras de suero de los pacientes. AcN: acetonitrilo; rpm: revoluciones por minuto.

**Figura 12.** Histograma de distribución de frecuencias de la edad de los 48 pacientes incluidos en el estudio. La edad se encuentra presenta un valor medio de  $44,6\pm 9,9$  años. En la figura se superpone la línea de distribución normal.

**Figura 13.** Distribución porcentual, por sexos, de los 48 pacientes incluidos en el estudio. Un 65% fueron mujeres.

**Figura 14.** Histograma de distribución de frecuencias del peso total de los 50 pacientes incluidos en el estudio. El peso total presenta una media de  $118,4\pm 21,5$  Kg. En la figura se superpone la línea de distribución normal.

**Figura 15.** Histograma de distribución de frecuencias de la altura de los 48 pacientes incluidos en el estudio. La altura presentó una media de  $163,2\pm 9,3$  cm. En la figura se superpone la línea de distribución normal.

**Figura 16.** Histograma de distribución de frecuencias del Índice de Masa Corporal (IMC) de los 50 pacientes incluidos en el estudio. El IMC presenta una media de  $44,9\pm 6,8$  Kg/m<sup>2</sup>. En la figura se superpone la línea de distribución normal.

**Figura 17.** Histograma de distribución de frecuencias del peso ideal (IBW) de los 48 pacientes incluidos en el estudio. El peso ideal se encuentra entre 44 y 75 Kg, con una media de  $58,2\pm 6,7$  Kg. En la figura se superpone la línea de distribución normal.

**Figura 18.** Histograma de distribución de frecuencias del peso corregido de los 48 pacientes incluidos en el estudio. El peso corregido se encuentra entre 63 y 113 Kg, con una media de  $82,3\pm 11,7$  Kg. En la figura se superpone la línea de distribución normal.

**Figura 19.** Cromatograma perteneciente a propofol en plasma a una concentración de  $1\mu\text{g/ml}$ . El tiempo de retención del propofol ha sido de 6,1 minutos.

**Figura 20.** Cromatograma perteneciente a propofol en plasma a una concentración de  $1\mu\text{g/ml}$  en presencia del patrón interno.

**Figura 21.** Cromatograma perteneciente a plasma blanco en ausencia de propofol y del patrón interno.

**Figura 22.** Representación gráfica de la curva de calibración propofol en plasma, con el correspondiente intervalo de confianza del 95%.

**Figura 23.** Concentraciones experimentales de propofol, representadas en un diagrama de cajas de SPSS en función del número de muestra practicada al paciente. Los tiempos de muestreo han sido presentados anteriormente. La propia caja recoge el 50% de los casos centrales y está caracterizada por una línea gruesa central, la mediana, y dos límites superior e inferior que señalan los percentiles 25 y 75. Las líneas de valor mínimo y máximo señalan los límites en que se mueven los valores de la variable, excluidos los valores atípicos y extremos (*outliers*). Los valores atípicos están representados por un círculo; y, los valores extremos, por una estrella.

**Figura 24.** Concentraciones de propofol (media e IC95%) en las cohortes de estudio.

**Figura 25.** Concentraciones de propofol experimentales y concentraciones objetivo seleccionadas en el sistema TCI a lo largo del periodo de muestreo, para cada una de las cohortes. Se determinó la concentración de propofol en un total de 325 muestras; 146 muestras en el grupo de peso corregido y 179 muestras en el grupo de pacientes dosificados en función de su peso total.

**Figura 26.** Análisis de regresión lineal (líneas azules) entre la concentración experimental, como variable dependiente y la concentración objetivo, como variable independiente. Las líneas negras punteadas indican la línea de identidad.

**Figura 27.** Representación gráfica de los valores de concentración media en cada tipo de dosificación y en cada agrupador de tiempos de muestreo. Las concentraciones experimentales de propofol son mayores en el periodo de inducción que en el periodo de mantenimiento, en ambos grupos de dosificación. Asimismo, la concentración de mantenimiento es mayor en el grupo de dosificación por peso total.

**Figura 28.** Representación gráfica del *performance error* (%) frente a la concentración de propofol predicha por el modelo farmacocinético implementado en el sistema TCI. Las líneas negras corresponden a las medianas del *performance error* en cada grupo de dosificación.

**Figura 29.** Porcentaje de *performance error* de la concentración de Propofol frente al tiempo, para cada uno de los grupos. Las líneas horizontales representan las medianas de los respectivos *performance error* y las líneas azules representan las rectas de regresión de *performance error* frente al tiempo.  $PE = -0,13\text{tiempo} - 29,57, R^2 = 0,08$ , para el grupo de peso corregido y  $PE = 0,14\text{tiempo} - 10,28, R^2 = 0,02$ , para el grupo de peso total.

**Figura 30.** Diferencias entre el *performance error* y la mediana del *performance error* frente al tiempo, para cada paciente y para cada uno de los grupos de dosificación estudiados.

**Figura 31.** Evolución de la entropía de estado, representada en un diagrama de cajas de SPSS en función del número de muestra practicada al paciente. Los tiempos de muestreo han sido presentados anteriormente. La propia caja recoge el 50% de los casos centrales y está caracterizada por una línea gruesa central, la mediana, y dos límites superior e inferior que señalan los percentiles 25 y 75. Las líneas de valor mínimo y máximo señalan los límites en que se mueven los valores de la variable, excluidos los valores atípicos y extremos (*outliers*). Los valores atípicos están representados por un círculo; y, los valores extremos, por una estrella.

**Figura 32.** Valores de ES (media e IC95%) en las cohortes de estudio.

**Figura 33.** Gráfico de medias de la entropía de estado por cada tiempo de muestreo en cada uno de los dos grupos: peso total y peso corregido, las líneas corresponden a las desviaciones típicas de los datos en cada tiempo individual.

**Figura 34.** Representación gráfica del análisis de regresión lineal entre la concentración experimental de propofol (mcg/ml), como variable independiente, y la entropía de estado (ES).

**Figura 35.** Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra hipotensión tomando en cuenta los dos grupos de pacientes a la vez, las cruces rojas representan los pacientes que no presentaron hipotensión en ningún momento durante el tratamiento con Propofol, y en esos casos, el tiempo representa el máximo en minutos antes de dejar de administrar el Propofol. Las líneas discontinuas representan bandas de confianza del 95%.

**Figura 36.** Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra hipotensión durante el tratamiento con propofol tomando en cuenta cada grupo de pacientes, las cruces rojas representan los pacientes que no sufrieron hipotensión, en esos casos, el tiempo representa el máximo en minutos antes de dejar de administrar el propofol.

**Figura 37.** Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra hipotensión severa tomando en cuenta los dos grupos de pacientes a la vez, las cruces rojas representan los pacientes que no presentaron hipotensión severa en ningún momento durante el tratamiento con propofol, y en esos casos, el tiempo representa el máximo en minutos antes de dejar de administrar el propofol. Las líneas discontinuas representan bandas de confianza del 95%.

**Figura 38.** Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra hipotensión severa durante el tratamiento con propofol tomando en cuenta cada grupo de pacientes, las cruces rojas representan los pacientes que no sufrieron hipotensión, y en esos casos, el tiempo representa el máximo en minutos antes de dejar de administrar el propofol.

**Figura 39.** Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra bradicardia tomando en cuenta los dos grupos de pacientes a la vez, las cruces rojas representan los pacientes que no presentaron bradicardia en ningún momento durante el tratamiento con propofol, y en esos casos, el tiempo representa el máximo en

minutos antes de dejar de administrar el propofol. Las líneas discontinuas representan bandas de confianza del 95%.

**Figura 40.** Función de supervivencia que representa la probabilidad de que un paciente no sufra bradicardia durante el tratamiento con propofol tomando en cuenta cada grupo de pacientes, las cruces rojas representan los pacientes que no sufrieron bradicardia, y en esos casos, el tiempo representa el máximo en minutos antes de dejar de administrar el propofol.

**Figura 41.** Boxplot de las observaciones de los tiempos de calidad para cada uno de los dos grupos, los puntos negros representan los pacientes, apertura de ojos en realidad significa el tiempo que pasa desde que la bomba se para hasta la apertura de ojos y extubación es el tiempo que pasa desde la parada de la bomba hasta la extubación.

## TABLAS

**Tabla 1.** Criterios de la SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos.

**Tabla 2.** Clasificación de la obesidad (OMS, 1997).

**Tabla 3.** Clasificación de la obesidad (ASBS 1997), (IFSO), (SECO).

**Tabla 4.** Resumen de las alteraciones más comúnmente asociadas a la obesidad.

**Tabla 5.** Prevalencia de obesidad en la población española por grupos de edad y sexo.

**Tabla 6.** Número de intervenciones de cirugía bariátrica por año en el Hospital General Universitario de Castellón desde el año 2002.

**Tabla 7.** Principales características de las técnicas analíticas cromatográficas recogidas de la revisión bibliográfica.

**Tabla 8.** Distribución de la clasificación ASA por sexos. Esta distribución muestra diferencias estadísticamente significativas en la prueba Chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2 = 5,8$ ;  $p=0.016$ ). En hombres la distribución del ASA es homogénea, pero en mujeres existe una mayor proporción (78,1%) con valores ASA 2.

**Tabla 9.** Parámetros estadísticos de la recta de calibración de propofol obtenidos mediante análisis de regresión lineal entre área del pico cromatográfico del propofol y el área del pico cromatográfico del timol, utilizado como patrón interno ( $\text{Área}_{\text{propofol}}/\text{Área}_{\text{timol}}$ ), como variable dependiente y la concentración del fármaco en los patrones de plasma como variable independiente.

**Tabla 10.** Límite de detección y límite de cuantificación de la técnica cromatográfica de determinación de propofol.

**Tabla 11.** Precisión y exactitud intradía del método cromatográfico para la determinación de propofol en muestras plasmáticas. Se ha valorado mediante el coeficiente de variación (CV) en % la precisión y mediante el error relativo (ER) en % la exactitud.

**Tabla 12.** Precisión y exactitud interdía del método cromatográfico para la determinación de propofol en muestras plasmáticas. Se ha valorado mediante el coeficiente de variación (CV) en % la precisión y mediante el error relativo (ER) en % la exactitud.

**Tabla 13.** Recuperación de propofol en las muestras plasmáticas, con relación a las correspondientes muestras en acetonitrilo, debido a la baja solubilidad del propofol en agua. [Recuperación (%) =  $(\dot{A}_{propofol}/\dot{A}_{timol})_{plasma}/(\dot{A}_{propofol}/\dot{A}_{timol})_{AcN} * 100$ ]. Se presenta el porcentaje de recuperación para cada concentración de los controles de calidad.

**Tabla 14.** Parámetros estadísticos básicos de la distribución de concentraciones, en función del momento de toma de muestra.

**Tabla 15.** Comparación de las concentraciones experimentales de propofol, en cada tiempo de muestreo. Parámetros estadísticos básicos de la distribución de concentraciones, en función del momento de toma de muestra. Para la comparación se ha utilizado la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. NS= no significativo.

**Tabla 16.** Valores medios ( $X \pm SD$ ) y proporciones de las variables analizadas en el estudio de cohortes. En la cohorte cuya dosis fue ajustada según la fórmula de Servin (95), se incluyeron 21 pacientes; y, en la cohorte de pacientes dosificada según su peso total (TBW), se incluyeron 28 pacientes.

**Tabla 17.** Análisis de la varianza de dos vías para analizar la influencia del tipo de dosificación y el periodo de muestreo en las concentraciones de propofol. Las

concentraciones difieren significativamente en los dos periodos muestrales y también en los dos grupos de dosificación; asimismo, existen efectos de interacción medianamente significativos.

**Tabla 18.** MDPE, mediana del *performance error*; MDAPE, mediana en valor absoluto del *performance error*; Divergence; y, Wobble. Los datos se presentan como las medianas (percentil 25 y percentil 75).

**Tabla 19.** Parámetros estadísticos básicos de la distribución de la entropía de estado (ES), en función del momento de toma de muestra.

**Tabla 20.** Comparación de los valores de entropía de estado (ES), en cada tiempo de muestreo. Parámetros estadísticos básicos de la distribución de ES, en función del momento de toma de muestra y el tipo de dosificación. Para la comparación se ha utilizado la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. NS= no significativo.

**Tabla 21.** Distribución del número (N) y porcentaje (%) de muestras con valor de ES inferior a 40, en función del tipo de dosificación utilizado en el paciente, peso corregido por la fórmula de Servin o peso total. Las diferencias son estadísticamente significativas, con un  $X^2$  de 9,4 ( $p= 0,002$ ) y una fuerte asociación con un OR= 2,0 (IC95% 1,3-3,3).

**Tabla 22.** Análisis de regresión lineal entre la concentración experimental de propofol y la entropía de estado, tanto para el conjunto de los datos como para cada tipo de dosificación.

**Tabla 23.** Pruebas estadísticas que muestran la significación del análisis de regresión de Cox.

**Tabla 24.** Evaluación de covariables en el análisis de regresión de Cox. La interpretación del modelo de Cox se hace a través del exponencial de la estimación del coeficiente ( $e^{\beta_i}$ ). En las variables categóricas se indica el valor de referencia para la interpretación

**Tabla 25.** Pruebas estadísticas que muestran la significación del análisis de regresión de Cox.

**Tabla 26.** Pruebas estadísticas que muestran la significación del análisis de regresión de Cox.

**Tabla 27.** Evaluación de las covariables que influyen en la aparición de bradicardia. La interpretación del modelo de Cox se hace a través del exponencial de la estimación del coeficiente ( $e^{\beta_i}$ ). En las variables categóricas se indica el valor de referencia para la interpretación.

**Tabla 28.** Resultados del análisis de la varianza para contrastar la hipótesis de igualdad de medias de la variable que representa el tiempo desde la parada de bomba hasta la apertura de ojos, entre los dos grupos de pacientes.

**Tabla 29.** Resultados del análisis de la varianza para contrastar la hipótesis de igualdad de medias de la variable que representa el tiempo desde la parada de bomba hasta la extubación, entre los dos grupos de pacientes.

**Tabla 30.** Análisis de la varianza para evaluar la influencia de las covariables del estudio en el tiempo transcurrido desde el final de la administración del propofol y la extubación del paciente.

**Tabla 31.** Valores de los parámetros de predicción de las concentraciones experimentales de propofol mediante el modelo farmacocinético de Mash, obtenidos en el presente estudio, en comparación con los publicados por La Colla et al (79) y Albertin et al (100). PE, performance error; MDPE, median performance error; MDAPE, median absolute performance error; PC, peso corregido; PT, peso total.

