

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Variación en la motilidad del esfínter esofágico superior  
durante la inducción anestésica**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Elena Sanz Sanjosé**

**Directores**

**Antonio José Torres García**  
**Pedro Amadeo de la Calle Elguezábal**  
**Andrés Sánchez Pernaute**

**Madrid**

**© Elena Sanz Sanjosé, 2021**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**VARIACIÓN EN LA MOTILIDAD DEL ESFINTER ESOFÁGICO SUPERIOR  
DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

ELENA SANZ SANJOSÉ

DIRECTOR

DIRECTOR: PROF. DR. D. ANTONIO JOSÉ TORRES GARCÍA

Catedrático y Jefe de Servicio de Cirugía General

DIRECTOR: PROF. DR. D. PEDRO AMADEO DE LA CALLE ELGUEZÁBAL

Jefe de Sección del servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del  
Dolor

DIRECTOR: PROF. DR. D. ANDRÉS SÁNCHEZ PERNAUTE

Jefe de Sección en el servicio de Cirugía General



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



**VARIACIÓN EN LA MOTILIDAD DEL ESFINTER ESOFÁGICO SUPERIOR  
DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA**

**ELENA SANZ SANJOSÉ.**

DIRECTOR: PROF. DR. D. ANTONIO JOSÉ TORRES GARCÍA

Catedrático y Jefe de Servicio de Cirugía General.

DIRECTOR: PROF. DR. D PEDRO AMADEO DE LA CALLE ELGUEZÁBAL

Jefe de Sección del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del dolor

DIRECTOR: PROF. DR. D ANDRÉS SÁNCHEZ PERNAUTE

Jefe de Sección en el Servicio de Cirugía General.

MADRID 2021.





**A mi marido Antonio, y a nuestros niños Irene y Antonio.**

## AGRADECIMIENTOS

Al prof Dr. D. Andrés Sánchez Pernaute, por abrirme los ojos a este proyecto. De ahí surgiría posteriormente el objetivo, más elaborado ya, de esta tesis.

Al prof. Dr. D. Antonio José Torres García, por su trato cercano y amable cada vez que he necesitado de sus consejos.

Al prof Dr. Pedro Amadeo de la Calle Elguezábal, por ayudarme en todas las etapas de este trabajo. Ha sido gran apoyo moral y académico en cada una de las dificultades, siempre encontrando la mejor manera de solucionarlas. Siendo como es un referente de la anestesiología para mí, no he podido tener mejor guía en este trabajo. He aprendido y sigo aprendiendo de él cada día.

Al prof Dr. D Antonio Ruiz de León San Juan, por todas las mediciones de manometría; estando siempre disponible para venir a realizarlas, aunque ello le supusiera un sacrificio importante para compaginarlo con su práctica clínica diaria. Por haberme acompañado en cada letra y en cada coma de esta tesis y por haber sido tan generoso de dedicarme tiempo incluso después de jubilarse. Gracias por toda su labor, imprescindible para llevar a cabo este estudio.

A mis padres por preparar un terreno sobre el cual todo podría crecer. Gracias por inculcarme los valores que tengo y la constancia en el trabajo, base fundamental sin la cual nunca habría llegado a conseguir nada.

A mi marido, por soportar estoicamente los sacrificios que este reto ha supuesto y por ayudarme con los aspectos informáticos. Es mi apoyo fundamental ante cualquier dificultad. Gracias por tu comprensión y tu cariño.

A toda mi familia por tantos ratos con los niños, gracias a los cuales he podido dedicarme a la tesis.

A mi amiga Lara Cristóbal por todos sus sabios consejos desde la experiencia y por su sincera amistad. De una forma u otra, me ha ayudado muchísimo.

A todos mis compañeros del Servicio de Anestesiología y Reanimación, por permitirme inmiscuirme en sus programaciones de quirófano e interferir en el curso habitual de los quirófanos. Muchas gracias por vuestra comprensión y vuestra colaboración. Especial agradecimiento a Gino Alberto Gambini Muro, por su esfuerzo y colaboración en la ejecución de este proyecto de investigación.

Al personal de quirófano: auxiliares, enfermero/as, cirujano/as por todas las molestias que haya podido ocasionar. Les agradezco la paciencia que han tenido.

A la unidad de investigación, y en particular a Irene Serrano, por el estudio estadístico y su amabilidad para conseguirme siempre un hueco en su agenda.

A los pacientes que, sin obtener ningún beneficio a cambio, participaron en este estudio y lo hicieron posible. Tiene especial valor el hecho de que se sometieran voluntariamente a un procedimiento que puede ser molesto y que no tenía relación alguna con el motivo de su ingreso en el hospital. Fue un gesto desinteresado y generoso que merece todo mi agradecimiento.



## **CONTENIDO**

<b>1. ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>13</b>
<b>2. ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>17</b>
<b>3. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS POR ORDEN ALFABÉTICO.....</b>	<b>21</b>
<b>4. RESUMEN/ SUMMARY .....</b>	<b>25</b>
<b>5. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>5.1 ANATOMÍA/MICROSCOPIA/HISTOQUÍMICA/INERVACIÓN EES.....</b>	<b>34</b>
<b>5.2 MANOMETRÍA ESOFÁGICA.....</b>	<b>41</b>
5.2.1. BREVE RESEÑA HISTÓRICA .....	42
5.2.2. TIPOS DE MANOMETRÍA .....	42
5.2.3. VALORES MANOMÉTRICOS DE LA PRESIÓN DE REPOSO DEL EES EN LA BIBLIOGRAFÍA RECIENTE.....	45
<b>5.3 PRESIÓN DE REPOSO DEL EES.....</b>	<b>50</b>
5.3.1. ASIMETRÍA EN LA PRESIÓN DE REPOSO DEL EES .....	50
5.3.2. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA PRESIÓN DE REPOSO DEL EES.....	54
<b>5.4 REFLEJOS EN LOS QUE PARTICIPA EL EES .....</b>	<b>58</b>
<b>5.5 IMPLICACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL CONTROL DEL EES .....</b>	<b>64</b>
5.5.1 CONTROL NEURAL DE LAS FASES DE LA DEGLUCIÓN .....	65
5.5.2 RELACIÓN ENTRE ICTUS Y DISFAGIA.....	67
<b>5.6 HIPNÓTICOS .....</b>	<b>68</b>
<b>5.6.1. PROPOFOL .....</b>	<b>69</b>
5.6.1.1 ESTRUCTURA .....	69
5.6.1.2 MECANISMO DE ACCIÓN.....	69
5.6.1.3 FARMACOCINÉTICA .....	70
5.6.1.4 FARMACODINÁMICA .....	72
5.6.1.5 EFECTOS ADVERSOS.....	74
<b>5.6.2. ETOMIDATO .....</b>	<b>75</b>
5.6.2.1 ESTRUCTURA .....	75
5.6.2.2 MECANISMO DE ACCIÓN.....	76
5.6.2.3 FARMACOCINÉTICA .....	76
5.6.2.4 FARMACODINÁMICA .....	78

5.6.2.5 EFECTOS ADVERSOS.....	80
<b>5.6.3. TIOPENTAL.....</b>	<b>81</b>
5.6.3.1 ESTRUCTURA.....	81
5.6.3.2 MECANISMO DE ACCIÓN.....	82
5.6.3.3 FARMACOCINÉTICA.....	82
5.6.3.4 FARMACODINÁMICA.....	84
5.6.3.5 EFECTOS ADVERSOS.....	86
<b>5.7 MONITORIZACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA.....</b>	<b>89</b>
5.7.1. MÉTODOS PARA MONITORIZAR EL NIVEL DE CONCIENCIA.....	90
5.7.2. ENTROPÍA ESPECTRAL.....	95
5.7.3. CÁLCULO DE LA ENTROPÍA ESPECTRAL.....	97
5.7.4 ENTROPÍA ESPECTRAL TIEMPO-FRECUENCIA BALANCEADA.....	102
5.7.5. ESTUDIOS PREVIOS DE LA MONITORIZACIÓN ANESTÉSICA MEDIANTE BIS Y ENTROPÍA.....	103
<b>5.8 ESTUDIOS PREVIOS SOBRE EL EFECTO DE LOS HIPNÓTICOS SOBRE EL EES .....</b>	<b>107</b>
<b>5.9 PROTECCIÓN DE LA VIA AÉREA Y BRONCOASPIRACIÓN.....</b>	<b>114</b>
<b>6. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>119</b>
<b>6.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>120</b>
<b>6.2 HIPÓTESIS .....</b>	<b>122</b>
<b>6.3 OBJETIVOS.....</b>	<b>123</b>
6.3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	123
6.3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	123
<b>7. PACIENTES Y MÉTODOS. ....</b>	<b>125</b>
<b>7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>126</b>
<b>7.2 VARIABLES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>127</b>
<b>7.2.1 VARIABLES DE RESULTADO .....</b>	<b>127</b>
7.2.1.1. VARIABLE PRINCIPAL.....	127
7.2.1.2. VARIABLES SECUNDARIAS.....	127
<b>7.2.2. VARIABLES INDEPENDIENTES.....</b>	<b>128</b>
<b>7.3. POBLACIÓN EN ESTUDIO.....</b>	<b>128</b>
<b>7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....</b>	<b>129</b>

<b>7.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....</b>	<b>130</b>
<b>7.6. CRITERIOS DE RETIRADA.....</b>	<b>131</b>
<b>7.7. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA .....</b>	<b>132</b>
7.7.1 APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA.....	132
7.7.2 ESTUDIOS PREOPERATORIOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	133
7.7.3 MONITORIZACIÓN DURANTE LA INDUCCIÓN.....	136
7.7.4 MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA .....	141
7.7.5 TÉCNICA ANESTÉSICA Y RECOGIDA DE DATOS .....	142
7.7.6 ENCUESTA EN EL POSTOPERATORIO .....	150
7.7.7 MANEJO DE DATOS DEL PACIENTE, CONFIDENCIALIDAD .....	153
<b>7.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>156</b>
<b>8. RESULTADOS.....</b>	<b>157</b>
<b>8.1 ANALISIS DEMOGRÁFICO.....</b>	<b>158</b>
<b>8.2 HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS DE LA MUESTRA.....</b>	<b>161</b>
<b>8.3 EFECTO DE LOS HIPNOTICOS SOBRE LA MUESTRA GLOBAL.....</b>	<b>161</b>
8.3.1. ASPECTOS GENERALES DE LA RESPUESTA A HIPNÓTICOS.....	161
8.3.2. CAMBIOS EN LA ENTROPÍA, EN LONGITUD Y PRESIÓN DEL EES.....	162
8.3.3 VARIACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS Y RESPIRATORIOS .....	163
<b>8.4 EFECTOS DE LOS HIPNÓTICOS POR GRUPOS .....</b>	<b>165</b>
8.4.1. CAMBIOS EN LA ENTROPÍA Y EN LA PRESIÓN Y LONGITUD DEL EES.....	165
8.4.2. VARIACIÓN EN LOS PARAMETROS HEMODINÁMICOS.....	168
8.4.3. MAGNITUD DEL CAMBIO SEGÚN EL HIPNÓTICO ADMINISTRADO .....	170
<b>8.5 ASOCIACIÓN ENTRE DESCENSO DE ENTROPÍA Y DESCENSO DE LA PRESIÓN EN EES .....</b>	<b>173</b>
<b>8.6 VISIÓN GLOBAL DE LOS REGISTROS DE MANOMETRÍA BAJO EL EFECTO DE LOS HIPNÓTICOS.....</b>	<b>174</b>
<b>8.7 ANÁLISIS DE CAUSAS DE SUSPENSIÓN .....</b>	<b>178</b>
<b>8.8 EFECTOS NO DESEADOS DE LOS HIPNÓTICOS EMPLEADOS .....</b>	<b>179</b>
<b>8.9 CONSIDERACIONES FINALES .....</b>	<b>179</b>
<b>9. DISCUSIÓN .....</b>	<b>181</b>
<b>10 CONCLUSIONES .....</b>	<b>191</b>

<b>11. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>193</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>217</b>
<b>ANEXO1: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO (propofol) .....</b>	<b>219</b>
<b>ANEXO2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO (etomidato) .....</b>	<b>227</b>
<b>ANEXO 3: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO (tiopental) .....</b>	<b>235</b>
<b>ANEXO 4: CUESTIONARIO GERDQ.....</b>	<b>243</b>
<b>ANEXO 5: CUESTIONARIO EAT 10.....</b>	<b>245</b>
<b>ANEXO 6: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA propofol .....</b>	<b>247</b>
<b>ANEXO 7: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA etomidato .....</b>	<b>249</b>
<b>ANEXO 8: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA tiopental .....</b>	<b>251</b>
<b>ANEXO 9: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....</b>	<b>253</b>
<b>ANEXO 10: TABLA RESUMEN ESTUDIOS PREVIOS.....</b>	<b>255</b>



## **1. ÍNDICE DE TABLAS**

**Tabla A. Resumen de bibliografía reciente sobre mediciones en la presión del EES.**

**Tabla B. Análisis demográfico por grupos, según el hipnótico administrado.**

**Tabla C. Efecto de los hipnóticos sobre la muestra global.** Presiones máxima, mínima y media; entropía y longitud del EES antes y después del hipnótico.

**Tabla D. Efecto de los hipnóticos sobre la muestra global.** Presión arterial media (PAM), frecuencia cardiaca (FC) y saturación de oxígeno antes y después del hipnótico.

**Tabla E. Efecto sobre el EES de los hipnóticos por grupos.** Presión media; entropía y longitud del EES antes y después del hipnótico.

**Tabla F. Porcentaje de pacientes que presentan descenso de la presión del EES (presión de EES < 24,25 mmHg) o de la entropía (entropía < 60) o de la longitud del EES (> 5 mm) por grupos según el hipnótico administrado.**

**Tabla G. Efecto sobre los parámetros hemodinámicos y respiratorios de los hipnóticos por grupos.** Presión arterial media (PAM), frecuencia cardiaca (FC) y saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) antes y después del hipnótico.

**Tabla H. Magnitud de cambio en la longitud y en la presión media del EES así como en la entropía según el hipnótico administrado.**

**Tabla I. Efecto de los hipnóticos sobre las variables hemodinámicas y respiratorias por grupos de hipnótico.** Magnitud del cambio experimentado en la presión arterial media (PAM), saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ) y frecuencia cardiaca (FC).

**Tabla J. Porcentaje de pacientes que presentan descenso de presión del EES respecto a aquellos que presentan descenso de la entropía.**

**Tabla K. Cambio en la presión media del EES y en la entropía, por grupos de hipnótico (asociado a figura 21).**

**Tabla L. Resumen de bibliografía reciente sobre mediciones en la presión del EES resaltando las características en común con estudios previos.**



## **2. ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1. Relaciones anatómicas del esófago.**

**Figura 2. Anatomía del EES.**

**Figura 3. Representación topográfica de manometría esofágica de alta resolución.**

**Figura 4. Asimetría en la zona de alta presión del EES.**

**Figura 5. Representación de la distribución de presiones en el EES.**

**Figura 6. Monitor esofágico Lectron 302.**

**Figura 7. La función FFT (Fast Fourier Transform).**

**Figura 8. Cálculo de la entropía espectral.**

**Figura 9. Monitor de parámetros hemodinámicos y respiratorios: PANI, FC, SatO<sub>2</sub>.**

**Figura 10. Equipo de manometría de alta resolución.**

**Figura 11. Registro de manometría de alta resolución con línea isobárica a 10 mm Hg activada.**

**Figura 12. Sensor de entropía y su módulo.**

**Figura 13. Registro de PAM, FC, SatO<sub>2</sub> y SE mediante S5 Collect.**

**Figura 14. Registro de manometría en un paciente al que se administró propofol.**

**Figura 15. Registro de manometría en un paciente que recibió etomidato**

**Figura 16. Registro de manometría en un paciente al que se le administró tiopental**

**Figura 17. Respuesta incompleta del esfínter al hipnótico.**

**Figura 18. La presión media basal del EES y la edad en función del género.**

**Figura 19. Tendencia de los valores de presión media del EES durante el registro.**

**Figura 20. Tendencia de los valores de entropía de todos los pacientes de la muestra durante el registro.**

**Figura 21. Cambio en la presión media del EES y en la entropía, por grupos de hipnótico.**



### **3. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS POR ORDEN ALFABÉTICO.**

- **AAGA:** Accidental Awareness during General Anesthesia
- **AAI:** Índice de línea A Autorregresivo
- **ACTH:** Hormona adrenocorticotropa
- **ARDS:** Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto.
- **ASA:** American Society of Anesthesiologists
- **AEP:** Potenciales Evocados Auditivos
- **BIS:** Bispectral Index Scale
- **BMI:** Body Mass Index.
- **CAM:** Concentración Alveolar Mínima.
- **Ce 50:** Concentración Plasmática Efectiva 50.
- **CPG:** Generador Central de Patrones
- **CSI:** Cerebral State Index
- **Ds:** Desviación estándar
- **EAT:** Eating Assessment Tool
- **EEG:** Electroencefalograma o Electroencefalografía
- **EEl:** Esfínter Esofágico Inferior
- **EES:** Esfínter Esofágico Superior.
- **EMG:** Electromiograma.
- **ERGE:** Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
- **FFT:** Fast Fourier Transform
- **FC:** Frecuencia Cardíaca
- **GABA:** Gamma Amino Butyric Acid
- **GERDQ:** Gastresophagic Reflux Disease Questionnaire
- **HR:** Heart rate
- **HRM:** High Resolution Manometry
- **IQR:** Interquartile Range
- **IMC:** Índice de Masa Corporal.
- **Kg:** kilogramo
- **Lpm:** latidos por minuto

- **m:** metro
- **MAC:** Mínima Concentración Alveolar
- **mmHg.** Milímetros de mercurio.
- **MOAA/S:** Modified Observer's Assesment of Alertness/Sedation Scale
- **NTS:** Núcleo del Tracto Solitario.
- **DMV:** Núcleo Motor Dorsal del Vago
- **OAA/S:** Observer's Assessment of Alertness and Sedation Score
- **PAM:** Presión Arterial Media
- **PANI:** Presión Arterial NoInvasiva
- **PBr:** Presión Barrera
- **PEEP:** Positive End Expiratory Pressure
- **RE:** Entropía de respuesta (Response Entropy)
- **REM:** Rapid Eye Movement
- **RGE:** Reflujo GastroEsofágico
- **RSI:** Rapid Sequence Induction
- **s:** segundo
- **SatO<sub>2</sub>:** saturación de oxígeno
- **SE:** Entropía de estado (State Entropy)
- **SERD:** Supraesophageal Reflux Disease
- **TAC.** Tomografía Axial Computerizada
- **TCI:** Target Controlled Infusion
- **TLOSRS:** Transit Lower OEsoophageal Sphincter Relaxations
- **TM:** Tipo de Manometría
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **UES:** Upper Esophageal Sphincter
- **UES-CI:** Upper Esophageal Sphincter- Contractile Index



## **4. RESUMEN/SUMMARY**

## VARIACIÓN EN LA MOTILIDAD DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO SUPERIOR DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA

**Introducción.** El esfínter esofágico superior (EES) es una zona de alta presión que se encuentra en la parte inferior de la faringe y protege la vía aérea de la entrada de contenido esofágico. Se compone del músculo constrictor inferior de la faringe (que a su vez consta de los músculos cricofaríngeo y tirofaríngeo) y del esófago cervical. El EES se compone de fibras de músculo estriado distribuidas en dos zonas: la zona de fibras oblicuas de contracción rápida correspondiente al músculo tirofaríngeo; y la zona de fibras dispuestas horizontalmente, de contracción rápida pero sobre todo lenta, que pertenecen al músculo cricofaríngeo. De esta manera, el EES puede mantener un tono basal constante pero a la vez relajarse rápidamente en respuesta a determinados reflejos. Existen áreas supra e infratentoriales relacionadas con el proceso de deglución que influyen en la motilidad del esfínter esofágico superior. En el tronco del encéfalo existe una red de interneuronas gracias a las cuales se consigue una comunicación constante entre dichas áreas y cuya lesión genera disfagia. La presión del EES se distribuye de forma asimétrica: es mayor en dirección anteroposterior que lateral; y la presión pico anterior se localiza más craneal que la presión pico posterior. Esta característica ha supuesto una dificultad para el registro manométrico, lo que conlleva que se haya investigado menos acerca del EES que del esfínter esofágico inferior. Además, la presión del EES es bastante lábil. Estudios previos han concluido que dosis subhipnóticas de propofol y sevoflorano, midazolam, tiopental y propofol, así como el atracurio, producen un descenso en la presión del EES. Por otro lado, el isoflurano, la ketamina y el protóxido parece que no afectan

de forma significativa. Muchas de estas investigaciones han empleado sedación o anestésico local para introducir la sonda de manometría. En nuestro estudio hemos evaluado el efecto que producen sobre la presión del EES, tres hipnóticos: propofol, etomidato y tiopental. Los tres potencian el efecto inhibitor del neurotransmisor GABA. Para medir cómo afectan al nivel de conciencia estos fármacos se ha empleado la entropía, un parámetro que se obtiene resultado de analizar la señal electroencefalográfica.

**Objetivos:** El objetivo principal es medir el efecto de los hipnóticos propofol, etomidato y tiopental sobre la presión del EES, con la intención de hallar cuál de ellos podría ofrecer mayor protección a la vía aérea. Objetivos secundarios son: Cómo afectan los hipnóticos empleados a las variables hemodinámicas y respiratorias medidas ( presión arterial media – PAM-, frecuencia cardíaca –FC- y saturación de oxígeno- SpO<sub>2</sub>); cómo afectan a la longitud del esfínter; cómo afectan a la entropía; comprobar si existe relación entre las variaciones en la presión del EES y la entropía.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron 50 pacientes que iban a ser intervenidos mediante anestesia general de cirugía programada, de los cuales: en 7 casos no se llegaron a realizar los registros por falta de acuerdo entre el anestesista titular del quirófano y el resultado obtenido de la tabla de números aleatorios; 15 pacientes rechazaron participar el estudio; y 3 no superaron los test de disfagia o reflujo gastroesofágico. Los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en tres grupos según el hipnótico administrado. Durante el progreso de la investigación, dada las dificultades para conseguir incluir pacientes en el estudio, la comparativa se redujo a tan sólo dos fármacos: propofol y etomidato. Los pacientes quedaron finalmente distribuidos de la siguiente

manera: en el grupo de propofol (P) 8 pacientes; en el de etomidato (E) 9 pacientes y, en el de tiopental (T) 3 pacientes. Los pacientes accedieron voluntariamente a participar firmando un consentimiento informado. El protocolo fue como sigue: una vez monitorizado el paciente, se introdujo la sonda de manometría de alta resolución en estado sólido sin sedación ni anestésico local, y se objetivó la presión del EES basal y una vez que había descendido el nivel de conciencia consecuencia de la administración del hipnótico (momento que se identificaba con el descenso de la entropía a un valor inferior a 60 o, en su defecto, guiado por la clínica). Posteriormente, se analizaron los datos combinando los manométricos con los de la entropía y los parámetros hemodinámicos y respiratorios, manteniendo la confidencialidad de los datos.

**Resultados:** De los 25 pacientes incluidos en el estudio, 5 fueron retirados por diversas causas: 2 no toleraban la sonda, en 2 casos falló el protocolo de actuación, en 1 de ellos se produjo un sesgo en las mediciones manométricas. Con lo cual, el estudio se redujo a 20 casos válidos. Tanto la presión del EES como la entropía descendieron de forma estadísticamente significativa tras la administración de propofol y etomidato, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La longitud del EES no descendió de forma estadísticamente significativa. No se hallaron diferencias significativas entre el grupo de propofol y etomidato en cuanto al efecto sobre la PAM, FC, o SatO<sub>2</sub>. No se ha visto asociación estadísticamente significativa entre el descenso de la presión del EES y la caída de la entropía.

**Conclusiones:** Tiopental, propofol y etomidato ocasionan un descenso en la presión del EES, los dos últimos de forma estadísticamente significativa. El

etomidato ha mostrado una tendencia a presentar menor porcentaje de caída de presión media del EES y a presentar menor número relativo de pacientes con presión del EES posterior al hipnótico inferior a la mediana, que quizá en estudios con mayor tamaño muestral podría mostrar diferencias estadísticamente significativas respecto a los otros hipnóticos. Los tres grupos de hipnóticos (propofol, etomidato, tiopental) han mantenido estabilidad hemodinámica y respiratoria durante todos los registros. No se ha observado asociación estadísticamente significativa entre la caída de la entropía y la caída de la presión del EES. Esto podría ser debido a que el EES se ve influido principalmente por el tronco del encéfalo; por ello el análisis de la corteza cerebral no parece un método acertado para la monitorización del EES.

## UPPER ESOPHAGEAL SPHINCTER PRESSURE VARIATION DURING ANESTHESIA INDUCTION

**Introduction.** Upper esophageal sphincter (UES) is a high pressure zone located at the bottom of the pharynx and protects the airway from the entrance of esophageal content. It is constituted by the inferior constrictor muscle of the pharynx (which is composed of thyropharyngeal and cricopharyngeal muscles) and cervical esophagus. UES consists on striated muscle fibers distributed in two zones: rapid twich oblique fibers correspondent to thyropharyngeal muscle and rapid but mostly slow twich horizontal fibers belonging to cricopharyngeal muscle. This permits UES maintain a constant basal tone and respond quickly to reflexes. Supratentorial and infratentorial areas are implicated in swallowing process and influence on upper esophageal sphincter motility. The brainstem contains a network of interneurons which enable constant communication between those areas and its lesion causes dysphagia. UES pressure is distributed asymmetrically: it is greater anteroposteriorly than laterally; and peak anterior pressure is located more cranially than peak posterior pressure. This attribute has induced difficulty for manometric measurements, leading to a lesser investigation in UES than in lower esophageal sphincter. Also, UES pressure is very labile. Previous studies concluded that subhypnotic doses of propofol and sevoflurane, midazolam, thiopental, propofol and atracurio lower UES pressure. On the other hand, isoflurane, ketamine and protoxide seem not to affect it in a significative manner. Sedation or local anesthetics have been frequently employed to facilitate introducing the manometric probe. In our study we have evaluated the effect that three hypnotics produce on UES pressure:

propofol, etomidate, and thiopental. All of them potentiate the inhibitory effect of GABA. To measure level of consciousness, entropy, which is a parameter obtained from electroencephalic signal registration, has been used.

**Objectives:** Main objective is measurement of UES pressure under the effect of hypnotics such as propofol, etomidate and thiopental with the aim of finding out which of them could mostly protect upper airway. Secondary objectives are: how are the hemodynamic and respiratory parameters measured (mean arterial pressure- MAP-, heart rate –HR-, oxygen saturation -SpO<sub>2</sub>) affected by the hypnotics employed; how do these drugs affect UES length; what is the repercussion of these hypnotics on entropy; check if there is any association between UES pressure and entropy variations.

**Patients and methods:** 50 patients to be going under general anesthesia for surgery were included, of which: in 7 cases registration did not take place due to disagreement between the anesthesiologist owner of the surgery room and the result from the table of random numbers; 15 patients rejected taking part of the study; 3 did not pass dysphagia or reflux tests. Finally the study was reduced to only 25 patients. Patients were randomly allocated in 3 groups depending on the hypnotics receiving. During the progress of the investigation, given the difficulties to get people to enter the study, the comparative was reduced to only 2 groups: propofol and etomidate. This explains why patients were finally distributed in this manner: 8 in propofol group; 9 in etomidate group; 3 in thiopental group. Patients agreed to participate in the study and signed an informed consent. Protocol was as follows: once patients were monitored, a manometric probe was introduced using neither sedation, nor local anesthetics and UES pressure was objectified initially and once level of consciousness had

decreased as a consequence of the hypnotic (identified by an entropy value under 60 or otherwise through clinical parameters). Later, data was analyzed combining manometric, entropy, hemodynamic and respiratory measurements.

**Results:** Out of 25 patients finally entering the study, 5 patients were lost due to different causes: 2 patients did not tolerate the probe, in 2 cases protocol failed, in 1 case there was a bias in manometric measurements. So the study was reduced to 20 valid cases. UES pressure and entropy significantly descended after propofol and etomidate, not being found a statistically significant difference between both drugs. UES length did not descend significantly. Effect on MAP, HR and  $SO_2$  was not statistically different between propofol and etomidate. It has not been found statistically significant association between entropy and UES pressure decline.

**Conclusions:** Propofol and etomidate lower UES pressure in a statistically significant way. Not being statistically differences between propofol and etomidate, it can be appreciated in our study a tendency of etomidate to show less percentage of decline in UES pressure and also, less relative number of patients presenting after the hypnotic an UES pressure smaller than median. This might result in a statistically significant difference with respect to other hypnotics if further studies with bigger samples were undertaken. Propofol, etomidate and thiopental have all maintained hemodynamic and respiratory stability. No statistically significant association has been found between entropy and upper esophageal sphincter pressure descents. This may be related to upper esophageal sphincter being mainly influenced by brainstem; thus cortex analysis does not seem to be an appropriate method for monitoring UES sphincter.

## **5. INTRODUCCIÓN**

## **5.1. ANATOMÍA, MICROSCOPIA ELECTRÓNICA, HISTOQUÍMICA E INERVACIÓN DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO SUPERIOR (EES).**

El esófago reúne una serie de características que le permiten ser de particular interés en el área de anestesia: es un órgano de fácil acceso, del que se tiene un amplio conocimiento de su anatomía y fisiología, con componentes de fibra muscular lisa y estriada y con implicaciones funcionales relacionadas con algunos riesgos anestésicos.

### **Aspectos generales del esófago**

El esófago es un órgano túbulo-membranoso, con una compleja estructura muscular de unos 25 cm de longitud, que conecta la faringe y el estómago. Es el tramo del tubo digestivo con menos capacidad de absorción y secreción. Tiene una localización intratorácica a excepción de sus 2-4 cm distales. El esófago, a diferencia de otros tramos del aparato digestivo, no tiene cubierta serosa excepto en pequeño segmento intrabdominal. El borde superior del cuerpo esofágico se localiza aproximadamente a 18 cm de los incisivos y el inferior a 40 cm. Es el único órgano interno que atraviesa tres cavidades corporales y sus funciones principales son: el transporte del alimento hasta la cavidad gástrica y evitar el reflujo del contenido gástrico a tramos digestivos superiores y a las vías respiratorias.

Estructuralmente, el esfínter esofágico superior (EES) y los primeros centímetros del cuerpo esofágico están constituidos por fibra muscular estriada;

mientras que el resto del cuerpo esofágico (2/3 inferiores) y el EEI, están formados por fibra muscular lisa. En condiciones normales todo el esófago actúa de forma coordinada<sup>1</sup>.

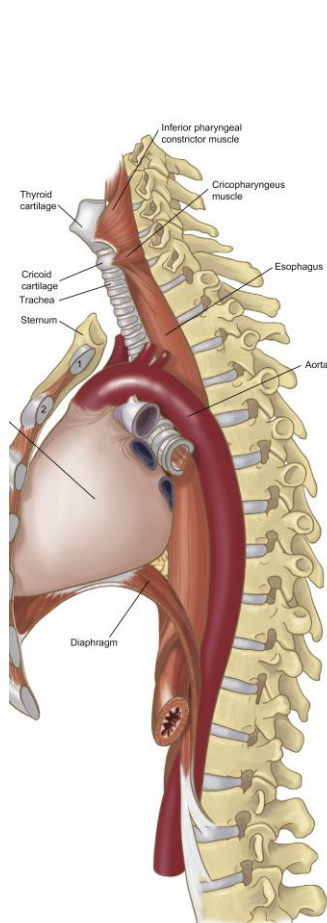
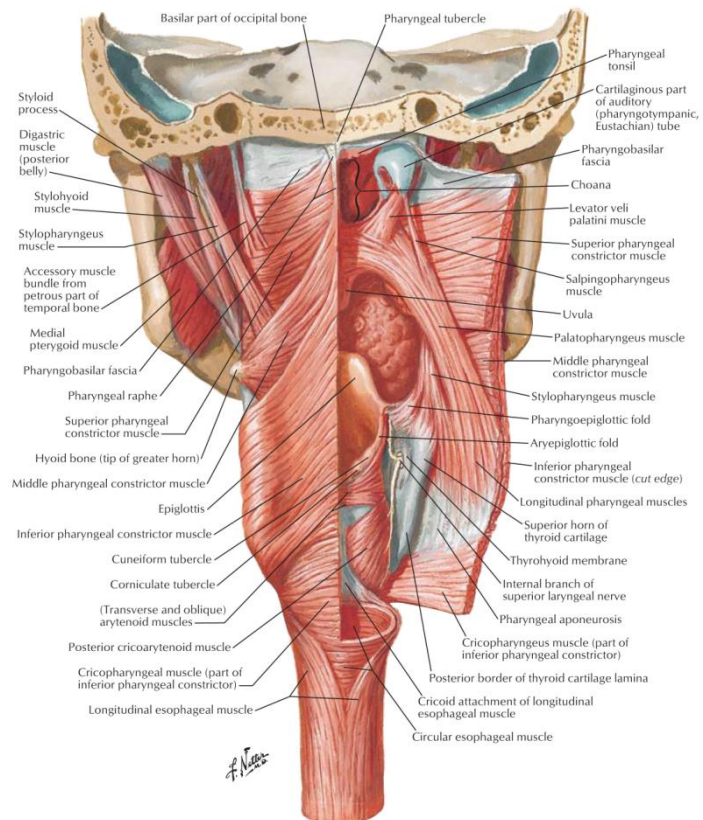


Figura 1



© Elsevier, Inc. - Netterimages.com

Figura 2

**Figuras 1 y 2. Figura 1: Relaciones anatómicas del esófago.** Oezcelik A, DeMeester SR. General anatomy of the esophagus. Thorac Surg Clin. 2011 May;21(2):289–97. **Figura 2: Anatomía del EES.**

## **El Esfínter Esofágico Superior**

El EES se encuentra en la parte baja de la faringe y tiene dos funciones fundamentales: prevenir la entrada de aire en el esófago durante la respiración y proteger la vía aérea de la entrada de contenido esofágico, evitando así la aspiración. Funcionalmente se trata de una zona de alta presión que se extiende a lo largo de 3-4 cm verticalmente, detrás del cartílago cricoides, a la altura de la quinta y sexta vértebras cervicales. Se compone del constrictor inferior de la faringe (que a su vez consta de los músculos cricofaríngeo y tirofaríngeo) y del esófago cervical.

Estudios recientes en cadáveres revelan la siguiente distribución anatómica de los componentes del EES:

- El músculo tirofaríngeo cubre la mitad superior del músculo cricofaríngeo.
- A nivel de la unión faringo-esofágica la musculatura circular del esófago se halla por debajo del cricoides, mientras que las fibras longitudinales del esófago alcanzan la parte posterior del mismo cartílago.
- Aproximadamente a 5-10 mm por debajo del cricoides las fibras musculares del cricofaríngeo van desapareciendo comenzando por la parte anterior y a continuación por la parte posterior; donde serán finalmente reemplazadas por la musculatura circular del esófago.

El EES se compone de fibras de músculo estriado de pequeño diámetro, que no están orientadas de forma paralela, distribuidas en dos zonas:

- La pars obliqua, fibras musculares del tirofaríngeo que presentan una orientación oblicua.

- La pars fundiformis, fibras del músculo cricofaríngeo que se disponen horizontalmente.

Las fibras musculares del tirofaríngeo son de contracción rápida, de tal forma que empujan el bolo hacia el esófago. Las fibras musculares del cricofaríngeo son de contracción rápida (glicolíticas, esenciales para las contracciones fásicas) y lenta (oxidativas, relevantes para la contracción tónica), predominando estas últimas. La presencia de tanto fibras de contracción rápida como lenta permite a este músculo (que es el principal componente del EES) mantener un tono basal constante pero a la vez relajarse rápidamente en respuesta a la deglución por ejemplo.

El músculo cricofaríngeo se origina en el cartílago cricoides, rodea a la faringe y se inserta finalmente de nuevo en el cartílago cricoides. El 40% de su masa muscular está compuesta de tejido endomisial (formado por colágeno y fibras elásticas), lo cual dota al EES de una elasticidad que permite mantener un tono basal incluso sin distensión o influencia neural. Además, existe una fascia gruesa con alto contenido en fibras elásticas en la superficie interna de los músculos constrictores de la faringe. La submucosa faríngea se encuentra separada de la musculatura estriada por esta lámina continua elástica que termina a la altura del cartílago cricoides. A pesar de que los músculos realizan la fuerza máxima cuando se encuentran en su longitud óptima, el cricofaríngeo normalmente trabaja a una longitud inferior a la dicha. Cuando se introduce una sonda, a mayor diámetro posee ésta, mayor presión genera el EES<sup>1-5</sup>.

Estudios de microscopía electrónica en animales muestran que las fibras del músculo tirofaríngeo son de un diámetro homogéneo entre ellas y se distribuyen de forma paralela a lo largo de toda la longitud del músculo;

mientras que las del cricofaríngeo son de grosor y longitud variables, emitiendo además prolongaciones para formar uniones musculares entre las fibras. Estas uniones son un hallazgo especialmente peculiar y funcionalmente muy relevantes, ya que permiten una contracción eficiente y sincrónica de todo el músculo. Además, la mayoría de las fibras del cricofaríngeo supuestamente terminan dentro del vientre muscular y se insertan directamente en el tejido conectivo de la pared faríngea, potenciando así un cierre más firme de la entrada al esófago<sup>6</sup>.

Trabajos de histoquímica realizados en músculo cricofaríngeo humano nos revelan que ciertamente se trata de musculatura estriada y, de hecho, se pueden apreciar los núcleos periféricos y las estrías; sin embargo, comparándolo con el cuádriceps, se pueden apreciar ciertas diferencias:

- El músculo cricofaríngeo posee un tejido conectivo endomisial abundante y no se aprecian husos musculares en él.

- El tamaño de las fibras es variable.

- Las placas motoras se diseminan por todo el músculo, a diferencia de la musculatura esquelética que las presentan agrupadas en la mitad del mismo<sup>7</sup>.

El EES presenta actividad electromiográfica continua, aparentemente debido a una liberación constante de acetilcolina en la unión neuromuscular por neuronas motoras del núcleo ambiguo. Se ha asociado a contracciones tónicas de la musculatura estriada del EES en reposo y se correlaciona con la magnitud de la presión basal del mismo. Se incrementa de forma fásica durante la inspiración. Disminuye durante el sueño profundo y la anestesia general; desaparece durante la deglución.

Aunque se suprima la actividad electromiográfica continua, las fuerzas elásticas y los factores anatómicos son responsables de cierta presión residual en el EES. Durante la deglución, dicha presión residual se consigue vencer mediante la contracción de los músculos suprahioides y la consiguiente elevación y desplazamiento anterior de la laringe, produciéndose finalmente la apertura del EES<sup>8</sup>.

Se han realizado estudios de manometría y sonografía endoluminal de alta resolución en cadáveres y en voluntarios sanos. Al comparar la presión del EES en ambos grupos se han objetivado diferencias: en el cadáver la presión es aproximadamente un 26% de la magnitud de presión registrada en el voluntario sano, pudiéndose atribuir por tanto, al componente estructural, elástico y mecánico, ya que en el cadáver no existe actividad electromiográfica<sup>5, 9,10</sup>.

Existen dos grupos de unidades motoras en el músculo cricofaríngeo humano. Las unidades motoras pequeñas, que descargan de forma continua basalmente; y las unidades mayores, que son reclutadas justo antes y posteriormente a la pausa de la deglución. Estos hallazgos electromiográficos son compatibles con los conocimientos histopatológicos del EES ya expuestos anteriormente.

La inervación del EES corre a cargo del asa cervical, los nervios glosofaríngeo y vago (ramas faríngeas, nervios laríngeo superior y recurrente laríngeo) y nervios simpáticos procedentes del ganglio cervical.

Para comprenderla en mayor profundidad, se expone a continuación cómo se distribuye la inervación según la función que desempeñan los componentes del EES:

- Los músculos responsables del cierre del EES son: cricofaríngeo, constrictor inferior faríngeo y esófago cervical.

- En el caso del músculo cricofaríngeo, la inervación motora la proporciona el plexo faríngeo, que comprende ramas del nervio vago, el nervio glosofaríngeo y fibras simpáticas. En un estudio reciente se ha comprobado que los nervios recurrente laríngeo y laríngeo superior o ambos inervan en un 90, 75 y 70% de los casos el músculo cricofaríngeo ipsilateralmente, respectivamente<sup>3</sup>.

- El músculo constrictor inferior recibe inervación motora de la rama faríngea del nervio vago.

- El esófago cervical, está inervado por el nervio recurrente laríngeo.

En cuanto a la inervación sensitiva, el epitelio faríngeo está inervado por ramas de los nervios glosofaríngeo, y vago; el epitelio laríngeo por encima de las cuerdas vocales, por la rama interna del nervio laríngeo superior; mientras que las cuerdas vocales y la región infraglótica, así como la tráquea y el esófago, están inervados por el nervio recurrente laríngeo<sup>8</sup>.

- Los músculos implicados en la apertura del EES contienen propioceptores y la inervación tanto sensitiva como motora corre a cargo de los mismos nervios, según la siguiente distribución:

- El nervio hipogloso inerva la musculatura de la lengua.

- El trigémino inerva el milohioideo, el músculo digástrico y el músculo tensor del paladar.

- El glosofaríngeo inerva el estilofaríngeo.

- Las primeras tres ramas cervicales inervan los músculos omohioideo, esternohioideo, y esternotiroideo.

- El nervio facial inerva el estilohioideo.

La inervación simpática se dirige a las glándulas de la mucosa y a los vasos sanguíneos.

Las fibras aferentes del vago provenientes del ganglio nodoso van, entre otros, a: paladar blando, faringe, laringe, esófago, epiglotis y tráquea. De ahí van al núcleo del tracto solitario, que se comunica, a través de la formación reticular o directamente, con las motoneuronas del núcleo ambiguo. Estas fibras motoras del nervio vago emergen hacia los músculos constrictores de la faringe, los músculos palatofaríngeo, salpingofaríngeo, palatogloso y los músculos laríngeos.

El mayor neurotransmisor implicado en la musculatura del EES es la acetilcolina, que actúa sobre los receptores nicotínicos de la placa motora<sup>11,12</sup>.

## **5.2 MANOMETRÍA ESOFÁGICA**

La manometría esofágica es una técnica que permite medir presiones en el esófago y se emplea para el diagnóstico de alteraciones de la motilidad esofágica. Dada la peculiar anatomía y distribución de presiones del EES, el tipo de técnica manométrica empleada puede influir significativamente en los resultados obtenidos. De hecho, este objetivo podía ser muy difícil con el tipo de manometría utilizada en el pasado. De ahí, la escasez bibliográfica al respecto, si comparamos por ejemplo, con la existente del esfínter esofágico inferior (EEI).

### **5.2.1 Breve reseña histórica.**

La manometría comenzó en 1883 cuando Kronecher y Meltzer emplearon globos rellenos de aire conectados a un manómetro. Más tarde, en 1940, Indelfinger y Abbott los sustituyeron por globos rellenos de agua. La manometría de perfusión comenzó en 1967 gracias a Winans y Harris. En 1977 Arndorfer introdujo el sistema de infusión por bomba hidroneumocapilar<sup>13</sup>. En los años 90 Ray Clouse desarrolló la manometría de alta resolución (High Resolution manometry, HRM), que aportaba un incremento en el número de sensores y se disminuía así el espacio entre ellos, de 5 cm en la manometría convencional a 1 cm en la manometría de alta resolución y utilizaba representación topográfica.

### **5.2.2. Tipos de manometría.**

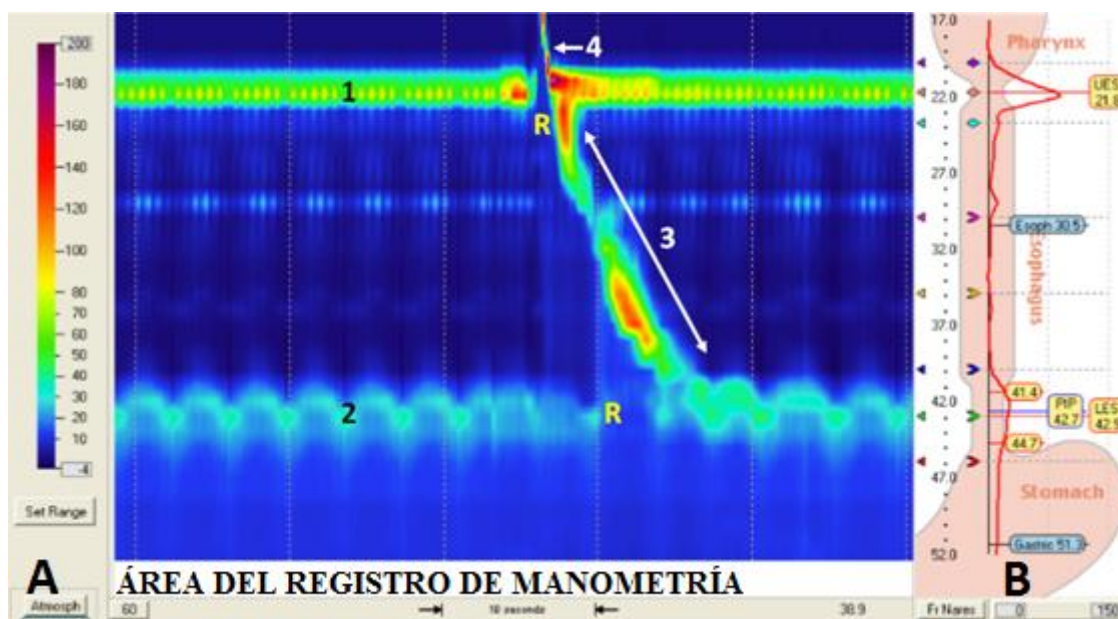
En la actualidad coexisten sistemas de manometría convencional (que consta de 4-8 canales) y de alta resolución (HRM). Ambas pueden ser de perfusión o de estado sólido.

La manometría de perfusión se basa en la transmisión de las variaciones de presión que se producen en la luz del esófago, por medio de un catéter a través del cual se mantiene perfusión continua de agua destilada a bajo flujo. Existe un transductor localizado en el extremo proximal del catéter, de donde parte la señal eléctrica hacia el aparato inscriptor. La manometría en estado sólido contiene sensores de presión electrónicos en el catéter.

La manometría convencional puede emplear la técnica de retirada rápida o estacionaria. En la primera, la sonda del registro se desplaza a lo largo del esfínter con ayuda de un dispositivo mecánico a una velocidad constante y conocida (1-2 cm/segundo). La retirada estacionaria consiste en el desplazamiento manual de la sonda de exploración en sentido oral, deteniéndose cada 0,5-1 cm, durante el tiempo necesario para conseguir una buena estabilidad del registro presivo tras la estimulación ocasionada por el movimiento de retirada. Esto generalmente obliga a mantener la sonda fija durante 3-5 ciclos respiratorios<sup>14,15</sup>.

En algún caso se emplea el “manguito de Dent”: Se trata de una modificación en la sonda de manometría, ideada para valorar en un área más amplia que el orificio de salida del catéter y minimizar errores por el desplazamiento del punto de toma de la presión. Existen otras herramientas alternativas para este fin más modernas como el “smart mouse”, empleado en nuestro estudio.

La manometría de alta resolución aporta dos grandes cambios. Por un lado, se produce un gran aumento en el número de sensores de presión intraluminal, salvando los sustanciales espacios que existen entre los sensores de la manometría convencional, y que suponen la ausencia de medición en esos tramos. Por otro, se desarrolla una tecnología que permite la visualización de la actividad manométrica en forma de representación lineal y topográfica (figura 3). Esto facilita la interpretación de los datos manométricos, que se pueden visualizar como las tradicionales líneas o en forma de mapas topográficos de presión, en los que en el eje X se representa el tiempo; el eje Y, la distancia desde la nariz; y el Z representa la presión con una escala de colores.



**Figura 3. Representación topográfica de manometría esofágica de alta resolución.**

1 Esfínter esofágico superior; 2 Esfínter esofágico inferior; 3 Desplazamiento de la onda peristáltica a lo largo del cuerpo esofágico; 4 Deglución (contracción faríngea); R Relajación del esfínter esofágico superior e inferior; A Escala colorimétrica de presiones; B Representación anatómica esquemática. En el eje y del registro de manometría se indica la posición anatómica; el eje x muestra el tiempo medido en segundos. En este registro en concreto se puede ver como, tanto el EES como el EEI, muestran una presión basal (intensidad de la misma según indica la escala de colores) que se ve interrumpida en ambos casos pero en distinto momento a lo largo del tiempo, por una deglución. Ello implica una relajación de ambos esfínteres que posteriormente se continúa con un incremento de presión mayor que la basal previa (detalles de lo cual exceden el propósito de nuestro estudio).

Al igual que en la manometría convencional, como se mencionaba anteriormente, en la manometría de alta resolución se pueden emplear dos tipos de catéteres: de perfusión y de estado sólido. Su diámetro varía de 2,7 a 4,7 mm y presentan hasta 36 puntos de medición de presiones.

Los catéteres de perfusión contienen múltiples luces de pequeño calibre que desembocan en orificios distribuidos radialmente en el catéter. El número de estos orificios y su localización varían según el tipo de catéter y su fabricante. El extremo proximal de la luces se encuentra conectado a transductores externos.

Los catéteres en estado sólido contienen microtransductores que convierten la presión esofágica en señal analógica. Los transductores pueden ser unidireccionales, que sólo pueden medir la presión en una dirección; y circunferenciales, que facilitan la media de la presión detectada en distintos puntos de medición simultánea.

Los catéteres de perfusión son menos adecuados para la manometría faríngea ya que detectan los cambios rápidos en las presiones con mayor dificultad que los catéteres en estado sólido<sup>16-18</sup>.

### **5.2.3. Valores manométricos de la presión de reposo del EES en la bibliografía reciente.**

Los valores de presión registrados en el EES varían en función del equipo de manometría y de la metodología utilizada (tabla A).

En la manometría convencional, las presiones obtenidas son mayores con la técnica de retirada rápida que con retirada estacionaria.

Al comparar los datos obtenidos tras aplicar manometría de alta resolución en los mismos sujetos, en un estudio se obtuvieron valores diferentes según se empleara manometría de perfusión o de estado sólido. El rango [P<sub>5</sub>; P<sub>95</sub>] para la presión basal del EES obtenido fue de [28,8; 199,3] mmHg frente a [34,6;137,7] mmHg con ambas técnicas, respectivamente<sup>17</sup>. Tseng et al.<sup>19</sup> en su estudio de manometría de alta resolución con impedancia de perfusión, obtuvieron un rango de presiones [P<sub>5</sub>; P<sub>95</sub>] del EES de [23,8; 165,9]. El hecho de que el percentil 95 sea mayor en la manometría de perfusión podría explicarse, según los autores, por el estímulo constante que sobre el EES puede generar la perfusión continua de agua, activando así el reflejo faringo-EES. Otra razón que podría justificar la discrepancia en los resultados de la HRM en estado sólido respecto a la HRM de perfusión sería que ésta última presenta sensores unidireccionales en lugar de circunferenciales. Es otro de los motivos por los que se considera que este tipo de manometría no es la más adecuada para la medición exacta de las presiones del EES<sup>16,17,20,21</sup>.

Incluso comparando estudios que han empleado HRM en estado sólido, los resultados obtenidos no coinciden necesariamente. Estas diferencias son probablemente debidas a las características del catéter empleado (diámetro, rigidez, orientación de los sensores...). Por ello, es comprensible que los valores obtenidos con HRM varíen según se midan mediante el catéter Unisensor (Starlet) respecto a aquellos medidos con ManoScan, que es el que nosotros hemos utilizado<sup>22,23</sup>.

En un estudio reciente empleando HRM con catéter Unisensor, se han hallado presiones medias de reposo del EES (sd) de 94,5 (52,4) mmHg<sup>24</sup>. En previos estudios usando el mismo catéter, Bogte et al.<sup>20</sup> registraron presiones medias

(sd) de reposo del EES de 81,63 (42,3) mmHg y una mediana de 73,50 mmHg, mientras que do Carmo et al.<sup>25</sup> una mediana [IQR] de 97,7 [67,4; 132,2] mmHg. Otros trabajos han arrojado los siguientes valores de presión de reposo del EES, utilizando el catéter Manoscan, en lugar de Unisensor: Takasaki et al.<sup>26</sup> hallaron presiones medias (sd) de 70,2 (30) mmHg en hombres y 61,8 (26,7) mmHg en mujeres; Matsubara et al.<sup>27</sup> reportaron presiones medias (sd) de 47 (16) mmHg en hombres, 42 (9) mmHg en mujeres, y 44 (13) mmHg en la muestra global. En un estudio previo, Lu et al. habían constatado menores presiones en el EES si se medían con sonda pequeña de 2,64 mm de HRM en estado sólido en lugar de la sonda estándar de 4,2 mm: la mediana [IQR] fue de 38 [15; 86] mmHg y de 68 [25; 87] mmHg, respectivamente<sup>28</sup>. Rezende et al.<sup>29</sup> registraron una presión media (sd) de 70,7 (31,2) mmHg. Salvador et al.<sup>30</sup> hallaron también presiones medias (sd) de reposo del EES semejantes, en concreto 73,8 (25,48) mmHg, y una mediana de 70,4 mmHg. Silva et al.<sup>21</sup> obtuvieron una mediana de presión del EES [IQR] de 76,3 [58,2; 109,1] mmHg. Chitose SI et al.<sup>31</sup> empleando manometría de alta resolución en 3D, objetivaron presiones medias (sd) globales de 36,5 (11,5) mmHg; 32,5 (9,1) mmHg en hombres; 42,1 (19,2) mmHg en mujeres (tabla A).

Como se puede apreciar, el rango de normalidad encontrado en la bibliografía es muy variable, y cada rango publicado suele ser bastante amplio.

En 2008 surgió un grupo de trabajo dedicado a la HRM con el objetivo de adaptar los hallazgos encontrados en los estudios de topografía esofágica a la evaluación clínica de la motilidad esofágica. Se creó la “Clasificación de Chicago”, que hace referencia a una serie de parámetros de motilidad esofágica y propone unos rangos de normalidad con objeto de poder relacionar

ESTUDIO	TIPO MANOMETRÍA	datos DEMOGRÁFICOS	MEDIA	SD	MEDIANA	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>95</sub>
Kessing et al. <sup>17</sup>	HRM estado sólido Manoscan	15 M; 35 H 21-64 años (media:35) Países Bajos	75,8	32,2	72			34,6	137,7
	HRM perfusión		91,8	55,5	76			28,8	199,3
Tseng et al. <sup>19</sup>	HRIM perfusión	32 M; 34 H 21- 64 años Taiwan	69,3	42,6	58,9	37,7	80,8	23,8	165,9
Morozov et al. <sup>24</sup>	HRM estado sólido Unisensor	38 M; 17 H Media: 51,6 (11,8) años	94,5	52,4					
Bogte et al. <sup>20</sup>	HRM estado sólido Unisensor	33 M; 22H 18-64 años (media: 36) Países Bajos	81,63	42,3	73,50			19,5	165,1
Do Carmo et al. <sup>25</sup>	HRM estado sólido Unisensor	38 M; 31 H 19-67 años Brasil y Reino Unido			97,7	67,4	132	45,2	186,9
Takasaki et al. <sup>26</sup>	HRM estado sólido Manoscan	14 M; 19 H. 22-29 años. Japón	H: 70,2	30					
			M: 61,8	26,7					
Matsubara et al. <sup>27</sup>	HRM estado sólido Manoscan	15 M; 15 H. Media: 25,3 (3,6) años Japón	H:47	16					
			M:42	9					
			G:44	13					
Lu et al. <sup>28</sup>	HRM estado sólido Manoscan	9 M; 15 H. 18- 50 años.			SE:68			25	87
					SP:38			15	86
Rezende et al. <sup>29</sup>	HRM estado sólido Manoscan	20 M; 16 H. 18-63 años Media: 31(10)	70,7	31,2					
Salvador et al. <sup>30</sup>	HRM estado sólido Manoscan	22 M; 28 H 20-52 años (Media: 27)	73,8	25,5	70,4			35,5	113
Silva et al. <sup>21</sup>	HRM estado sólido Manoscan	20M; 20H (23-34) años			76,3	58,2	109		
Chitose et al. <sup>31</sup>	3D-HRM	7 M; 10 H Media: 27,9 (4,3) años Japón	H: 32,5	9,1					
			M: 42,1	19,2					
			G: 36,5	11,5					

**Tabla A. Resumen de bibliografía reciente sobre mediciones en la presión del EES.** Se puede apreciar la alta variabilidad en los valores obtenidos según la técnica manométrica y el tipo de catéter empleados. HRM: High Resolution Manometry. HRIM: High Resolution Impedance Manometry. H: Hombres, M: mujeres, SE: Sonda Estándar. SP: Sonda Pequeña. En los datos demográficos se incluye: la proporción de hombres y mujeres en cada estudio, la edad (expresado como intervalo en años o como media+- desviación estándar), el origen de los de los participantes del estudio.

patrones anormales de motilidad con un diagnóstico. Desde su creación se realizan revisiones de esta clasificación con cierta regularidad para optimizarla. Entre dichos parámetros no se encuentra, sin embargo, el esfínter esofágico superior<sup>32-38</sup>.

Recientemente se ha creado otro grupo de trabajo esta vez dirigido a consensuar la metodología, el protocolo y los resultados de la manometría de alta resolución faríngea. Se trata del "High-Resolution Pharyngeal Manometry International Working Group". Por el momento se ha llegado a acuerdo acerca de 8 parámetros entre los cuales no se hallan la presión de reposo ni la longitud del EES, objeto de nuestro estudio. En cualquier caso, se trata del primer paso en la estandarización de la manometría de alta resolución faríngea, que podría dar lugar a crear un sistema para clasificar alteraciones en la deglución, entre otros<sup>39</sup>.

### 5.3. PRESIÓN DE REPOSO DEL EES.

#### 5.3.1 Asimetría en la presión de reposo del EES.

El estudio manométrico de la presión de reposo del EES ha puesto al descubierto una distribución asimétrica. La presión del EES es mayor en dirección anteroposterior que lateral; la presión pico anterior se localiza más craneal que la presión pico posterior<sup>1,31,40</sup>.

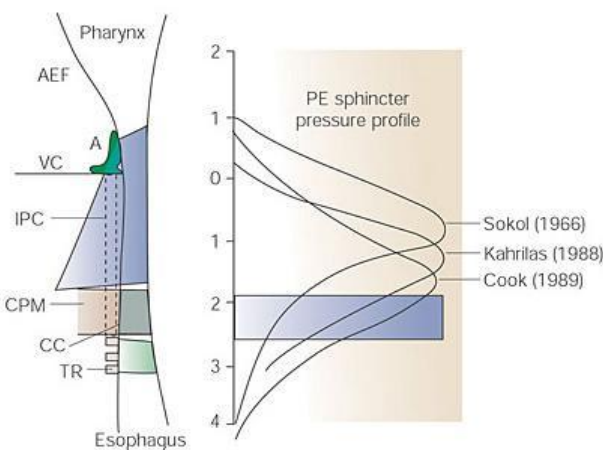


Figura 4 A.

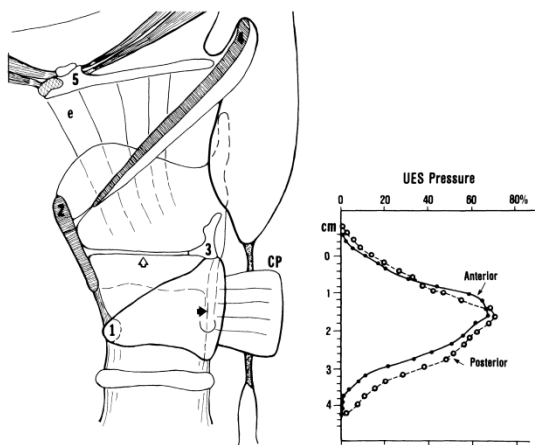


Figura 4 B.

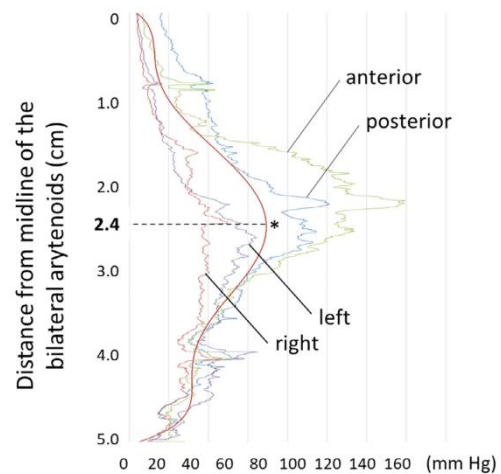


Figura 4 C.

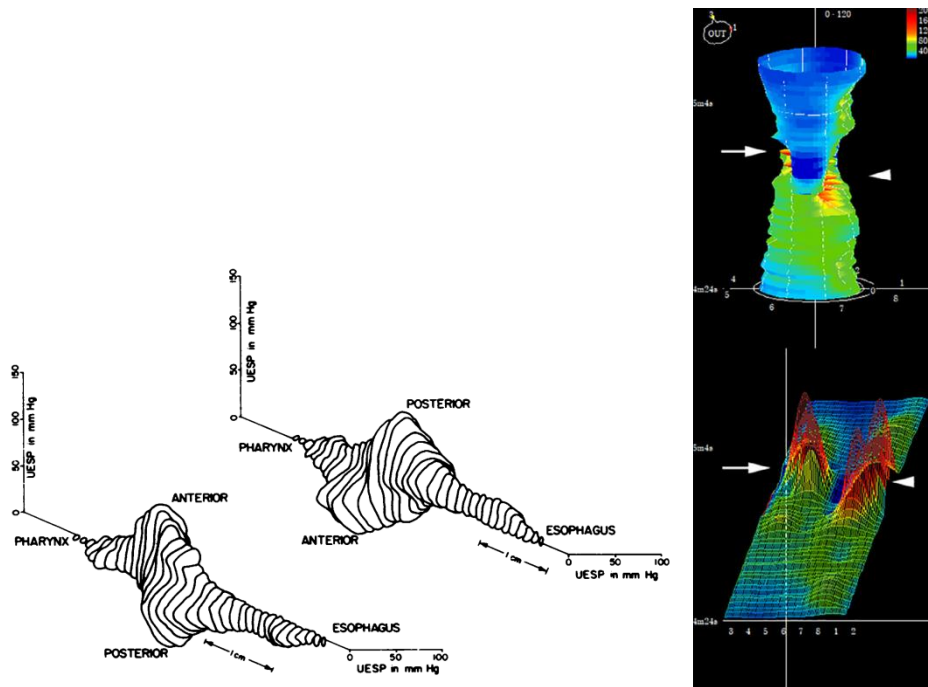
**Figura 4. Asimetría en la zona de alta presión del EES. Figura 4 A:** Distribución anatómica de la zona de alta presión en el EES, basado en los estudios de Sokol, Kahrilas y Cook. Goyal R, Martin S, Shapiro J, Spechler, S. The role of cricopharyngeus muscle in pharyngoesophageal disorders. *Dysphagia* 1993; 8:253–8.

**Figura 4 B:** Se expone el registro de la zona de alta presión del EES, según la distancia que existe desde las cuerdas vocales, que se corresponden anatómicamente con el borde superior del músculo cricofaríngeo. Cook IJ, Dodds WJ, Dantas RO, Massey B, Kern MK, Lang IM, Brasseur JG, Hogan WJ. Opening mechanisms of the human upper esophageal sphincter. *Am J Physiol.* 1989 Nov; 257(5 Pt 1):G748-59.) 1: cartílago cricoides, 2: cartílago tiroideos, 3: aritenoides, 4: epiglotis, 5: hioides.

**Figura 4 C:** Se representan las curvas de presión en las 4 direcciones (anterior, posterior, izquierda, derecha) en función de la distancia desde los aritenoides. El pico de presión registrado en la zona anterior se encuentra cefálico respecto al pico de presión posterior. El punto de máxima presión media se halla a 2,4 cm de los aritenoides. Chitose SI, Shin Y, Sato K, Hamakawa S, Fukahori M, Ono T, Umeno H. Three-dimensional imaging of upper esophageal sphincter resting pressure. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019 Nov 11;4(6):645-652.

Estos hallazgos ya se conocían con anterioridad<sup>41-44</sup> aunque algún estudio lo había puesto en duda, atribuyendo lo descrito a la posible morfología del catéter empleado para medir el EES<sup>45</sup>. Así Bardan et al, afirmaban que, en función de si el catéter era cilíndrico o plano se hallaban o no diferencias en las presiones anteroposteriores respecto a las laterales (tanto en población joven

como anciana); tiene la limitación su estudio que emplearon manometría de perfusión con técnica de retirada estacionaria, lo que resta fiabilidad a los resultados.



**Figura 5. Representación de la distribución de presiones en el EES.** La imagen de la izquierda se corresponde con un estudio realizado en 1979 empleando manometría de perfusión con técnica de retirada rápida y una sonda compuesta por 8 sensores dispuestos radialmente (Welch RW, Luckmann K, Ricks PM, Drake ST, Gates GA. Manometry of the normal upper esophageal sphincter and its alterations in laryngectomy. J Clin Invest.1979 May; 63(5):1036–1041). La imagen de la derecha se ha obtenido empleando manometría de alta resolución tridimensional en un estudio de 2019 (Chitose SI, Shin Y, Sato K, Hamakawa S, Fukahori M, Ono T, Umeno H. Three-dimensional imaging of upper esophageal sphincter resting pressure. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2019 Nov 11;4(6):645-652).

Estudios realizados con sensores unidireccionales no representan verdaderamente presiones máximas o mínimas en esta región ya que los datos manométricos obtenidos reflejan una sola dirección dentro de la zona del EES.

La mayor parte de la presión pico de la zona de alta presión del EES se debe al músculo cricofaríngeo mientras que el músculo constrictor inferior y parte del esófago se corresponden con los extremos proximal y distal de la zona de alta presión respectivamente<sup>46</sup>.

Estudios realizados con manometría de alta resolución tridimensional revelan que la asimetría del EES se mantiene en la deglución: Durante el paso del bolo a través del EES, se midieron presiones cercanas o inferiores a cero en las zonas más inferiores y laterales, mientras que en zonas superiores y en dirección anteroposterior se mantuvieron presiones positivas durante la máxima apertura del EES. La causa es una apertura asimétrica del EES dominada por una expansión lateral y con ello, presiones más bajas en esa zona.

El patrón de presión obtenido en estos estudios sugiere que las mediciones hechas durante el reposo en esta región son, en parte, presiones pasivas generadas por la columna y el cartílago cricoides. De hecho, la transición anatómica del cartílago cricoides a la membrana posterior de la tráquea, podría ser la justificación de la ligera asimetría vertical que existe por la cual, la parte inferior presenta presiones medias inferiores respecto a la parte superior. Las presiones laterales representarían la actividad del músculo cricofaríngeo<sup>40</sup>.

### 5.3.2 Factores que influyen sobre la presión de reposo del EES.

La presión de reposo del EES se modifica en función de múltiples factores: Disminuye con la edad, el deterioro del nivel de conciencia, y casi desaparece con el sueño o la anestesia. El estrés, la ansiedad, la inspiración y la fonación aumentan la presión del EES. Dado que la manipulación de la sonda de manometría genera cierto estrés, las mediciones manométricas siempre deberían realizarse después de un periodo de adaptación del paciente a la sonda con objeto de obtener presiones fiables<sup>24,47-49</sup>. En este proceso están implicados el sistema límbico y la corteza cerebral a través de la médula. La estimulación experimental de estas regiones da lugar a una descarga simpática asociada a la respuesta al estrés, aumento de la actividad cortical y, en paralelo, un aumento del tono de la musculatura estriada<sup>50</sup>.

Ciertos fármacos también pueden alterar la motilidad esofágica: procinéticos, sedantes, antagonistas de los canales del calcio, nitratos, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, teofilina, antipsicóticos y toxina botulínica<sup>13,51</sup>.

Varios estudios han demostrado la influencia de la edad en las presiones del EES. Meier-Ewert et al emplearon manometría en estado sólido con retirada estacionaria y compararon la presión de reposo en pacientes atendiendo a la edad. Aquellas personas mayores de 60 años presentaban una media (ds) de 52,2 (5,8) mmHg respecto a una media (ds) de 85,8 (9,1) mm Hg que se midió en los menores de 60 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa<sup>52</sup>.

Van Herwaarden et al ampliaron el rango de edad de los integrantes de la muestra, incluyendo participantes de entre 18 y 91 años, y corroboran los

hallazgos previos: existe una diferencia estadísticamente significativa en la presión de reposo del EES en función de la edad, siendo ésta significativamente menor en los pacientes mayores de 60 años. Añadido a esto, señalan que las mujeres presentaron mayor presión de reposo tanto en la muestra global como en los grupos según la edad (mayores de 60 años; menores de 60 años) <sup>53</sup>.

En otro estudio, realizado esta vez con HRM y valorando también la edad de los participantes, compararon un grupo de pacientes jóvenes (27+-5 años) con otro grupo de edad avanzada (73+-4 años). Hallaron presiones basales del EES mayores en los de menor edad (42+- 14 mmHg) que en los de edad avanzada (24+-9 mmHg) <sup>54</sup>.

Hay ciertas patologías que producen secundariamente alteraciones del EES. Tal es el caso, por ejemplo, de los pacientes con globus, en los que la presión del EES durante la inspiración alcanza valores de mayor magnitud de lo habitual, siendo la variación normal de la presión del EES durante la respiración de 10,6–13,0 mmHg. Esto es debido a que asocian un EES hiperdinámico. Corso et al<sup>55</sup> corroboran este hallazgo. En otro estudio compararon la presión del EES en pacientes con globus, respecto a pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) y a un grupo control. La media de presión del EES fue homogénea en todos los pacientes, con un límite superior de 85 mmHg salvo excepciones. La presión del EES efectivamente ascendía durante la inspiración salvo en un 13% de los casos en cada grupo que aumentaba durante la espiración. La magnitud del aumento de la presión era mayor en los pacientes con globus, llegando a alcanzar valores de más de 35 mmHg. Se objetivó un EES hiperdinámico en más del 60% de los pacientes

diagnosticados de globus; y en menos del 15% de los controles<sup>56</sup>. En otra ocasión<sup>57</sup>, se compararon pacientes sanos, pacientes con disfagia, y pacientes con globus. Hallaron presiones basales del EES elevadas más frecuentemente en pacientes con globus (16,7%) que en aquellos con disfagia (0%) o sanos (9,5%). La presión basal del EES se encontraba disminuida sobre todo en pacientes con disfagia (16,7%), comparado con los pacientes con globus (8,3%) o los pacientes sanos (0%).

La obesidad también puede alterar la presión basal y las respuestas del EES. Alex de Leon et al<sup>58</sup> estudiaron cómo afectaba a la presión del EES, del esfínter esofágico inferior (EEI) y a la presión barrera (PBr) la inducción anestésica con remifentanilo y propofol en dos grupos de pacientes en función de si tenían un IMC (Índice de Masa Corporal) mayor de 35 kg/m<sup>2</sup> o menor de 30 kg/m<sup>2</sup>. Tras la inducción anestésica, la presión del EES descendió significativamente en ambos grupos sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos. La presión del EEI y la presión barrera también descendieron, y lo hicieron en mayor medida en el grupo de pacientes obesos.

En cuanto a los pacientes con disfagia, pueden presentar alteraciones manométricas tales como: aumento de la presión residual del EES, disminución del grado de contracción faríngea, incoordinación entre EES y faringe, etc. Se ha asociado mayor presión residual del EES (y una falta de incremento compensatorio de la presión pico faríngea) en los pacientes más jóvenes (< 60 años); mientras que en aquellos mayores de 60 años se ha observado una menor presión faríngea<sup>52</sup>. Xue et al<sup>59</sup> concluyeron que el 71% de los pacientes con disfagia tenían al menos una alteración en el registro de manometría del EES y faríngeo.

En el caso concreto de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson aunque se ha visto que la presión basal del EES no necesariamente difiere entre pacientes y controles, sí que existen alteraciones en la relajación y/o en la apertura del EES<sup>60,61</sup>.

En cuanto a la relación entre las presiones del EES y el reflujo gastroesofágico (RGE), se han obtenido resultados contradictorios. En un estudio antiguo<sup>62</sup> comparaban la presión del músculo cricofaríngeo en pacientes agrupados según presentaran RGE, RGE asociado a disfagia a nivel cervical, hernia de hiato operada, constricción distal esofágica, divertículo faríngeo o ninguna de ellas (pacientes control). Hallaron el tono del músculo cricofaríngeo incrementado en aquellos con RGE y postulaban que podría ser debido a un mecanismo de defensa para proteger la vía aérea. Posteriormente, en otro trabajo, se compararon las presiones basales del EES en pacientes con esofagitis por reflujo con pacientes control. La media de presión basal del EES en los pacientes con esofagitis era mayor que la de los pacientes control aunque no de forma estadísticamente significativa. Al monitorizar la respuesta del EES a la presencia de ácido, bien por los episodios de reflujo espontáneo o bien inducido por la administración de una infusión continua de ácido, no se halló un cambio significativo en la presión del EES en ninguno de los dos grupos de pacientes<sup>63</sup>.

En un estudio reciente se valoró la presión del EES en tres grupos de pacientes según presentaran enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) asintomática controlada con su medicación habitual; ERGE con síntomas faríngeos a pesar de seguir un tratamiento médico (Supraesophageal Reflux Disease, SERD); y pacientes control. Se instiló una solución líquida (bien

solución salina de forma rápida o bien solución ácida de forma lenta) en el tercio distal del esófago y se midió la respuesta del EES. La proporción de pacientes con SERD que presentaron una respuesta contráctil del EES fue significativamente menor que en los otros dos grupos. La consecuencia de esto podría ser una predisposición a la aspiración esófago-faríngea en aquellos pacientes con SERD<sup>64</sup>. Estudios posteriores encuentran relación entre ERGE y la presencia de un EES de menor longitud e hipotónico<sup>65</sup>.

Con el fin de identificar pacientes con disfagia y/o reflujo que no necesariamente están diagnosticados pero que pueden presentar síntomas, se han diseñado diferentes tipos de test y pruebas complementarias<sup>66-70</sup>.

A pesar de que, como se ha expuesto, la presión de reposo del EES puede variar en función de múltiples factores, no es frecuente hallar anomalías en los registros de manometría realizados rutinariamente en el EES. Es conveniente emplear esta herramienta diagnóstica en casos en los que exista al menos sospecha clínica<sup>71</sup>.

#### **5.4. REFLEJOS EN LOS QUE PARTICIPA EL EES.**

La presión de reposo del EES tiene un comportamiento dinámico acomodándose a las circunstancias, coordinándose con la respiración, la postura del cuerpo, el grado de vigilia; velando por la seguridad de la vía aérea gracias a los reflejos en los que participa.

Durante la deglución el EES juega un papel fundamental. Este proceso consta de varias fases: Inicialmente el paladar blando y la úvula se elevan para cerrar el paso hacia la nasofaringe; la faringe se eleva hacia delante; la lengua empuja la comida hacia la parte posterior de la faringe y hacia abajo. A continuación las cuerdas vocales se acercan, la respiración se interrumpe, los músculos laríngeos se contraen para que la epiglotis se pliegue sobre la vía aérea y así, se dirige el contenido alimenticio hacia el esófago. Entonces el EES se relaja, las contracciones faríngeas empujan el bolo hacia el esófago y, una vez que el contenido ha pasado, el EES se contrae para impedir que retroceda hacia la faringe. Las ondas peristálticas esofágicas llevan el contenido alimenticio al EEI, que se relaja para permitir el paso a su través. Las fases faríngea y esofágica de este proceso se llevan a cabo gracias al sistema parasimpático a través del nervio vago<sup>5,72</sup>.

En síntesis, lo que respecta al EES durante la deglución se resume en:

1. Cese de descargas tónicas de motoneuronas del núcleo ambiguo, que conlleva que la presión residual del EES se reduzca a 10-15 mmHg, magnitud atribuible a las fuerzas viscoelásticas de los músculos y a las estructuras que rodean el EES.
2. Elevación hacia anterior del hioides, cricoides y EES gracias a la contracción de los músculos suprahioides, minimizando la presión residual del EES y favoreciendo así su apertura, cuya magnitud estará relacionada con el volumen y presión del bolo.

Existe “feedback” en la modulación de la deglución: Tanto el grado de apertura del esfínter como la velocidad de flujo a su través son directamente proporcionales al volumen del bolo. Aunque la gravedad se ha visto que no

influye en la velocidad de paso del bolo a través del esfínter, cuando la deglución se realiza en posición de decúbito, se asocia con un aumento de la presión intrabolo y aumento también del diámetro de apertura del EES, con lo que el paso se produce más rápido<sup>2,12,73,74</sup>.

El reflejo faringo-EES, se desencadena por la estimulación del nervio glosofaríngeo y consiste en un aumento de la presión del EES mediado por el nervio vago. Evita la entrada de aire en el esófago durante la inspiración profunda. Esta circunstancia puede verse asociada también por estímulo de la faringe, al reflejo faringo-glótico, por la activación del nervio laríngeo superior. La respuesta motora implica tanto a este nervio como al recurrente laríngeo.

El mecanismo de la tos se puede desencadenar por la activación de sus receptores, que se encuentran en la laringe y en la tráquea y se relacionan con fibras aferentes y eferentes del nervio vago; responden a estímulos tanto químicos como mecánicos. Durante la tos, el hueso hioides realiza un movimiento hacia superior y anterior, lo cual podría acompañarse de relajación del EES como ocurre durante la deglución por ejemplo, y potencialmente producirse aspiración del contenido que haya en el esófago; sin embargo, durante la tos, el EES reacciona contrayéndose de forma refleja.

El reflejo esófago-EES, genera una contracción del EES ante el reflujo de contenido gástrico hacia el esófago, y se asocia con un incremento en la peristalsis esofágica jugando un papel importante en la protección de la vía aérea, ya que previene la llegada del contenido a la faringe. Ante un aumento de presión en el esófago, si ésta es lenta y más proximal que distal, ocasiona un aumento de la contracción del EES; mientras que si es rápida, produce relajación del EES. El objetivo de la primera de las respuestas del EES es

evitar el reflujo del bolo durante su propagación a través de la peristalsis esofágica; la segunda respuesta se da al eructar. En este contexto se puede dar asimismo el reflejo esófago-glótico, que produce aducción de las cuerdas vocales por medio del nervio recurrente laríngeo, desencadenado por la distensión esofágica abrupta detectada por los receptores esofágicos.

También existe un reflejo del EES en que está implicado el sistema vestibular: En determinadas circunstancias en las que la cabeza se encuentra en una posición en contra del sentido de la peristalsis esofágica, como por ejemplo, en ausencia de gravedad, se genera un aumento del tono del EES<sup>11,54,75,76</sup>.

Existe controversia sobre cómo responde el EES ante el reflujo de contenido ácido. Estudios preliminares postulaban que dicho esfínter ejercía un efecto protector frente a la aspiración basándose en que, al recrear un potencial RGE de contenido ácido mediante la instilación de ácido clorhídrico en el esófago, la presión del EES aumentaba. No respondía de la misma manera si se instilaba agua destilada o concentraciones crecientes de una solución de cloruro sódico<sup>77</sup>.

Otro trabajo se realizó en pacientes a los que no se les administraba ninguna medicación y se les realizaba manometría de perfusión a lo largo de varias horas en que podían permanecer despiertos, dormidos o incluso en periodo postprandial. Se asociaron las mediciones realizadas con el sueño (monitorizado mediante electroencefalograma) y con el RGE (monitorizado mediante pHmetría) y se objetivó que así como la presión del EES aumentaba durante las inspiraciones, lo cual es consistente con la prevención de entrada de aire en el esófago; la presión del EES no aumentaba durante el periodo postprandial ni durante los episodios de reflujo gastroesofágico<sup>78</sup>.

McGrath et al<sup>79</sup> en pacientes sometidos a anestesia general, incluso en aquellos que no recibieron relajante muscular, tampoco hallaron cambios en el tono del EES en relación al reflujo del contenido gástrico en esófago o en hipofaringe.

Pandolfino et al analizaron la respuesta del EES ante episodios de relajación transitoria del EEI (transient Lower Oesophageal Sphincter Relaxation, tLOSRS). Sólo el 33% de estos episodios se asociaban al reflujo de contenido ácido. La mayoría de los tLOSRS (79%) se asociaron a relajación del EES. El reflujo de contenido ácido no parecía que influyera en los cambios de presión del EES ante los episodios de relajación transitoria del EEI. De hecho, 34% de estos episodios que se acompañaban de relajación del EES se asociaban a reflujo de contenido ácido. Sin embargo, ninguno de los eventos de reflujo ácido no asociados a los tLOSRS cursó con relajación del EES, sino con mantenimiento del tono del EES (en la mayoría de los casos) o con contracción del mismo<sup>80</sup>. En un trabajo posterior, se analizaron los tLOSRS en posición tumbada e incorporada. Apreciaron que existía una correlación entre la postura, el tipo de contenido refluido, y la respuesta del EES. Cuando los pacientes se encontraban tumbados, el reflujo gastroesofágico solía ser de predominio líquido, lo que causaba un aumento en la presión del EES y la consiguiente contracción como mecanismo de protección de la vía aérea. Sin embargo, en la posición incorporada los episodios transitorios de relajación del EEI se asociaban a un predominio de contenido gaseoso en el reflujo, lo que provocaba una relajación del EES, una respuesta propia del reflejo que se produce al eructar<sup>81</sup>.

Estudios más recientes realizados con el objetivo de valorar cómo afecta la

edad a la respuesta del EES ante el reflujo de contenido ácido midieron la variable UES-CI (UES high-pressure zone Contractile Integral) que es la presión media en un espacio e intervalo de tiempo concretos y se determina multiplicando la presión en mmHg, el tiempo en s. y el espacio en cm. Ante la infusión lenta (1 ml/s) de contenido (ácido o suero) en el esófago, el EES mostró una respuesta contráctil similar independientemente de la edad: el EES se contraía no sólo durante la infusión sino también posteriormente. Cuando la administración era ultralenta (0,05 ml/s) sin embargo, no se elevaba la presión durante el periodo de infusión; sí hacia el final y sólo en el caso de los pacientes jóvenes, independientemente del tipo de contenido. En cuanto a la peristalsis esofágica secundaria, ésta se producía durante la infusión lenta independientemente del tipo de contenido y de forma más frecuente en los pacientes jóvenes; no así durante la infusión ultralenta<sup>76</sup>.

Otro elemento que se ha asociado al efecto protector del EES frente al reflujo de contenido ácido ha sido el “tiempo de restitución”, refiriéndose con ello al intervalo de tiempo que transcurre desde que se inicia la onda peristáltica en el EES durante la deglución hasta que se retorna a los valores basales de presión de reposo. Se ha objetivado una prolongación de este parámetro en aquellas situaciones en las que se produce una exposición a contenido ácido. Miller et al evaluaron al respuesta del EES en pacientes sanos que realizaron varias degluciones de contenido ácido variable. Observaron que tal exposición conllevaba un esfuerzo mayor, consistente en presiones máximas del EES post deglución de mayor magnitud y prolongación en el tiempo de restitución; todo ello en aras de ayudar al aclaramiento del ácido. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, en cuanto a la presión de reposo

del EES, en función de la acidez del bolo deglutido<sup>82</sup>.

## **5.5 IMPLICACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL CONTROL DEL EES.**

Como se ha explicado previamente, el mecanismo de la deglución consta de tres fases, que son independientes: oral, faríngea y esofágica. La fase faríngea consiste en una serie de eventos dirigidos a transportar el bolo protegiendo la vía aérea de la aspiración e incluye la relajación del EES así como el cierre de la glotis<sup>83</sup>.

Existen áreas supra e infratentoriales relacionadas con el proceso de deglución. La musculatura faríngea y laríngea implicadas se encuentran representadas de forma bilateral en la corteza motora frontal. Según estudios con PET (Tomografía con Emisión de Positrones), se encuentran localizados en la parte inferior del surco precentral, cerca de las áreas del habla y de la musculatura facial y lejos de la corteza de los miembros. Ambos hemisferios son interdependientes y, debido a que la representación es asimétrica, uno de ellos es dominante sobre el otro. Los músculos de la deglución reciben inervación bilateral. Otras áreas posiblemente relacionadas con la deglución son: la corteza cingulada anterior, la ínsula derecha, el putamen, el área motora suplementaria, y el cerebelo<sup>84</sup>.

El tronco de encéfalo está formado por el bulbo raquídeo, el puente y el mesencéfalo. Contiene los núcleos de los pares craneales implicados en la

deglución. Los núcleos sensitivos se localizan en la región posterior; mientras que los motores están situados en la zona anterior. Gracias a interneuronas y a la formación reticular existen conexiones entre los núcleos motores y sensitivos del tronco encefálico<sup>85</sup>. Esta red de interneuronas coordina e integra todos los elementos implicados en la deglución. Es conocido como “Generador Central de Patrones (CPG) para la deglución”. Consiste en dos hemicentros (uno en cada lado del tronco encefálico) interconectados que, en condiciones fisiológicas, sincroniza y organiza la contracción bilateral de la musculatura orofaríngea.

El Núcleo del Tracto Solitario (NTS) recibe información de impulsos periféricos generados por estímulos deglutorios y de la corteza cerebral. El cerebelo está relacionado con los pares craneales determinando la secuencia temporal de la contracción sinérgica de la musculatura estriada; también coordina la secuencia de la actividad motora iniciada por la corteza cerebral gracias a la conexión que establece entre el tálamo y la corteza.

### **5.5.1 Control neural de las fases de la deglución.**

La fase oral es voluntaria. El área cortical implicada ha sido identificada en la parte inferior del giro precentral (corteza frontal) y giro poscentral (corteza parietal), donde las cortezas somatosensorial y somatomotora están separadas por el surco central. Los circuitos neuronales implicados son: el complejo solitario rostral, la formación reticular del rombencéfalo, y sus proyecciones a los núcleos motores de los pares craneales trigémino, facial e hipogloso. Las vías aferentes de los pares V, VII y IX llegan a la corteza cerebral. De ahí las

vías eferentes conectan con los núcleos motores de los pares V y VII así como con las motoneuronas del IX par en el núcleo ambiguo, modulado por el cerebelo.

La fase faríngea se inicia por el estímulo que genera un aumento de presión en dicha región anatómica. Las fibras aferentes implicadas son aquellas del plexo faríngeo (pares craneales IX, X, XI). El nervio glossofaríngeo (IX par) inerva la orofaringe, mientras que el vago y el accesorio (pares X y XI) la laringofaringe. Se dirigen a la región dorsal del tronco encefálico, en concreto al núcleo del tracto solitario. Las interneuronas del sistema reticular conectan las regiones dorsal y ventral del tronco encefálico. El núcleo ambiguo genera una respuesta motora refleja que, gracias a la modulación del cerebelo será de tipo secuencial, con un tiempo de retraso concreto entre diferentes músculos implicados. No hay influencia cortical directa en la fase faríngea; sin embargo, sí puede tener alguna influencia moduladora sobre ciertos movimientos deglutorios, lo que implica que la corteza precentral recibe aferencias somatosensoriales<sup>85, 86</sup>.

Los circuitos neuronales de la fase esofágica están constituidos por el NTS, vías aferentes del nervio vago y motoneuronas del núcleo ambiguo que inervan la musculatura estriada del esófago. Las conexiones que se dan entre el NTS y la formación reticular del rombencéfalo permiten al CPG generar inhibición y excitación secuenciales de las motoneuronas y asegurar la coordinación bilateral de los dos hemicentros. Las conexiones entre el NTS y el núcleo Motor Dorsal del Vago (DMV) intervienen en el acoplamiento de las etapas oral, faríngea y esofágica de la deglución así como regulan la actividad de la musculatura lisa del esófago y del esfínter esofágico inferior.

Estudios de inmunohistoquímica revelan una distribución extendida de neuronas GABAérgicas en el NTS de los gatos, ratas, conejos y ovejas. Esto significaría que existe una actividad GABA local que genera una inhibición tónica del CPG, manteniendo así las neuronas premotoras de las fases faríngea y esofágica en un estado inactivo. La retirada de dicha inhibición daría lugar a una autoexcitación sostenida, que daría como resultado un patrón motor rítmico<sup>87</sup>.

### **5.5.2. Relación entre ictus y disfagia.**

A partir de observaciones realizadas en pacientes con disfagia, se ha identificado el papel que desarrollan durante la deglución regiones concretas del sistema nervioso central.

Ciertos patrones han sido descritos a este respecto, tales como el déficit de atención o la apraxia bucofacial, asociados con el infarto parieto temporal izquierdo; o la alteración en la relajación del EES, relacionada con infartos a nivel bulbar lateral.

El músculo cricofaríngeo puede presentar hiperreflexia debido a la alteración de los mecanismos inhibitorios suprasegmentarios sobre el bulbo raquídeo como consecuencia de lesiones supratentoriales que afecten a tracto corticobulbar o el sistema extrapiramidal<sup>84, 86</sup>.

Steinhagen et al estudiaron la posible relación entre determinadas lesiones del sistema nervioso y su manifestación como patrones de disfagia específicos. Se realizaron estudios de deglución mediante endoscopia de fibra óptica en pacientes que habían sufrido un infarto cerebral. Hallaron una asociación

concreta entre los infartos medulares laterales y una apertura alterada del EES. La causa podría ser la afectación del núcleo ambiguo<sup>88</sup>.

Trabajos previos habían realizado estudios videofluoroscópicos de la deglución para evaluar la incidencia de disfagia en pacientes que habían sufrido un infarto medular puro y comparar las características de la disfagia en aquellos pacientes en los que el infarto medular era lateral respecto a aquellos en los que era medial. Concluían que la disfagia era más frecuente en los pacientes que presentaban un infarto medular medial. En el grupo de pacientes con infarto medular lateral, la disfagia era más común en aquellos que presentaban lesiones más profundas; y más frecuente y grave, en aquellos con lesiones más rostrales. Este dato está probablemente relacionado con la ubicación del núcleo ambiguo en la zona profunda de la médula y su mayor tamaño en la zona rostral que caudal<sup>89</sup>.

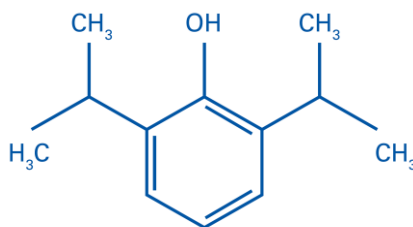
## **5.6 HIPNÓTICOS**

En este apartado se describen las principales características, los mecanismos de acción, y los efectos de los 3 hipnóticos objeto de estudio de la tesis: propofol, etomidato y tiopental.

## 5.6.1 PROPOFOL

### 5.6.1.1 ESTRUCTURA

Es un anestésico general intravenoso empleado tanto para sedación como para inducción y mantenimiento de anestesia general. Químicamente descrito como 2,6-diisopropilfenol. Está constituido por un anillo fenólico y dos grupos isopropilo fijos. Es sólo ligeramente soluble en agua, por ello su fórmula consiste en una emulsión lipídica. Otros componentes añadidos son: aceite de soja, glicerol, lecitina de huevo e hidróxido de sodio. Es isotónico respecto al plasma y tiene un pH de 7 a 8,5<sup>90</sup>.



### 5.6.1.2. MECANISMO DE ACCIÓN

La dosis de inducción es de 2 mg/kg a 2,5 mg/kg. Produce su efecto en unos 40 segundos desde que comienza a ser administrado. Como otros agentes anestésicos intravenosos, el tiempo necesario para alcanzar equilibrio entre la

concentración en sangre y en cerebro es aproximadamente de 1 a 3 minutos, dependiendo del ritmo de inducción anestésica.

El mecanismo de acción se cree es debido a la potenciación de la acción inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA) sobre los receptores GABA A. También es un antagonista del glutamato a nivel de los receptores NMDA<sup>90</sup>.

### **5.6.1.3 FARMACOCINÉTICA**

#### **Absorción**

Se encuentra disponible sólo para administración intravenosa.

#### **Distribución**

Se describe gracias a un modelo tricompartmental, representado por el plasma, los tejidos que alcanzan rápido el equilibrio y aquellos que lo alcanzan más lentamente.

Tras la administración de un bolo intravenoso de propofol, se produce una distribución rápida al cerebro gracias a su elevada liposolubilidad y se alcanza un equilibrio entre este tejido y el plasma, lo que clínicamente se aprecia como el comienzo del efecto anestésico. A continuación, los niveles en plasma descienden consecuencia tanto del metabolismo como de la distribución, siendo atribuible en mayor medida a ésta última cuando se trata de un bolo único de propofol. A medida que otros tejidos se van equilibrando con el plasma, la distribución va perdiendo protagonismo en el descenso de los niveles plasmáticos de propofol, dependiendo entonces en mayor medida del metabolismo.

La rapidez en alcanzar este equilibrio depende del ritmo y la duración de la infusión del fármaco. Una vez que los tejidos están saturados, ya no hay más movimiento de propofol entre el plasma y los órganos. Si continuara la infusión del fármaco, éste se acumularía y tendría como consecuencia mayor tiempo necesario para despertar al paciente una vez finalizáramos la infusión de propofol.

La dosis debería adecuarse a la edad. Parece que tiene su justificación en la farmacocinética: tras administrar un bolo de propofol se alcanzan mayores concentraciones pico en el plasma en los pacientes más mayores, lo que explica la necesidad de menor dosis. Esto refleja un menor volumen de distribución y aclaramiento intercompartmental<sup>90,91</sup>.

### **Excreción**

El metabolismo se produce a nivel hepático por conjugación (glucuroconjugación y sulfoconjugación), lo cual genera metabolitos inactivos hidrosolubles que se eliminan por el riñón fundamentalmente. La farmacocinética del propofol no parece modificarse por cirrosis moderada. No se requieren ajustes especiales en las dosis administradas en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Existe también metabolismo renal y, en menor medida, pulmonar. Los pulmones generan algunos metabolitos inactivos como el 2,6 diisopropil-1,4 quinol.

La vida media de rápida de distribución son tan sólo 3-6 minutos, mientras que la vida media de eliminación es de 4-7 horas<sup>90</sup>.

#### 5.6.1.4. FARMACODINAMIA

Las propiedades farmacodinámicas del propofol dependen de su concentración sanguínea, que está relacionada con el ritmo de infusión.

Sistema respiratorio. Inhibe el esfuerzo ventilatorio hipóxico y deprime la respuesta normal a la hipercapnia. Por ello, puede producir depresión respiratoria, más frecuentemente si se dan concentraciones altas de propofol en sangre, resultado de una dosis elevada en bolo o de incrementos rápidos en el ritmo de infusión. Se debería permitir un intervalo de 3 a 5 minutos entre ajustes de dosis para comprobar la repercusión clínica. La inducción anestésica frecuentemente se asocia con apnea.

Durante el mantenimiento de la anestesia, el propofol causa un descenso en la ventilación minuto normalmente asociado a un incremento en CO<sub>2</sub> espirado. Estos efectos también están relacionados con el ritmo de infusión y el uso concomitante de otros fármacos (opioides, benzodiazepinas, etc). La depresión de los reflejos de las vías respiratorias superiores inducida por propofol excede la de tiopental, lo que lo hace más favorable para la manipulación de la vía aérea<sup>92, 93</sup>.

Sistema cardiovascular. Parecen ser más acusados sus efectos que los que producen otros agentes inductores. La principal repercusión del propofol es una disminución de la presión arterial (causando descensos excepcionalmente mayores del 30%) debido a un descenso en la resistencia vascular general,

inhibición de la actividad simpática vasoconstrictora, contractilidad cardíaca y precarga. El propofol deteriora la respuesta barorrefleja a la hipotensión<sup>94-97</sup>.

Si el paciente está bajo ventilación mecánica controlada, hay una incidencia mayor de hipotensión y afectación más importante del gasto cardíaco. Si a la administración de propofol se le asocia un opioide, tanto los efectos respiratorios como los hemodinámicos se magnifican.

El descenso de la presión arterial y la frecuencia cardíaca tras la inducción anestésica con propofol puede ser mal tolerado en pacientes de edad avanzada o diagnosticados de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular importante<sup>91,98</sup>.

Sistema Nervioso Central. Disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. Se ha observado descenso en la presión intraocular. El propofol no afecta a la autorregulación cerebral y conserva la reactividad al CO<sub>2</sub>. También se le atribuyen efectos neuroprotectores en grado similar al tiopental. La recuperación de las funciones psicomotoras y cognitivas se ha visto que es más rápida en aquellos pacientes que han recibido una inducción con propofol que con tiopental<sup>95,99</sup>.

#### Otros efectos:

Los niveles de histamina no suelen elevarse consecuencia de la administración de propofol.

Tampoco suprime la respuesta adrenal a la ACTH.

El propofol se comporta también como un potente antiemético. Para este efecto se han propuesto distintos mecanismos como la disminución en la liberación de

neurotransmisores excitatorios o en la concentración de serotonina en el área postrema<sup>100,101</sup>.

#### **5.6.1.5. EFECTOS ADVERSOS**

Anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, eritema. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a propofol o a alguno de sus componentes y en pacientes con alergia al huevo o a la soja.

“Síndrome de infusión de propofol”: Se ha observado en unidades de cuidados intensivos donde los pacientes estaban recibiendo sedación con este fármaco, y en casos de anestesia quirúrgica donde se han administrado dosis altas durante infusiones de corta duración. Se caracteriza por una acidosis metabólica severa, hiperpotasemia, rhabdomiolisis, hepatomegalia, fallo renal, fallo cardíaco... en definitiva se produce un fallo multiorgánico y finalmente la muerte<sup>90</sup>.

Es importante prestar atención a los efectos cardiorrespiratorios. Se puede producir (como referíamos anteriormente): hipotensión, obstrucción de la vía aérea, desaturación y apnea, sobre todo siguiendo a un bolo rápido de administración de propofol. Es preferible una infusión continua que la administración de bolos consecutivos, con el objetivo de minimizar estos efectos indeseados.

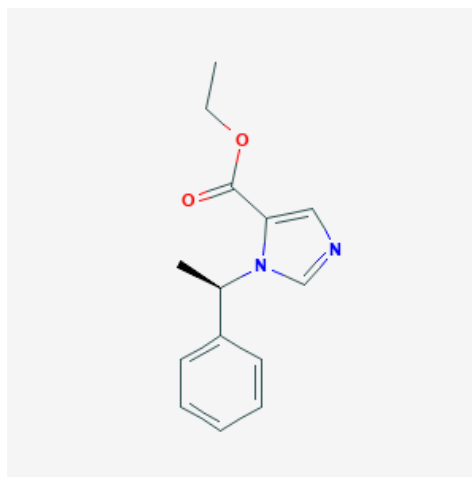
Propiedades pro-convulsivantes: Puede darse temblor, mioclonías y, raramente, convulsiones y opistótonos. Estos movimientos anormales tienen un origen subcortical y son más frecuentes durante la inducción y despertar anestésico, coincidiendo con niveles más bajos del fármaco. Aun así, el

propofol tiene propiedades anticonvulsivantes y se ha empleado para este fin. En un estudio que comparaba la incidencia de movimientos excitatorios en pacientes según recibieran propofol, etomidato o barbitúricos, se vio que la incidencia en el caso del propofol era baja<sup>102</sup>. Raramente, casos de pancreatitis postoperatoria<sup>90</sup>.

## 5.6.2 ETOMIDATO

### 5.6.2.1. ESTRUCTURA

Químicamente es etil 3-[(1R)-1-feniletil]imidazol-4-carboxilado. El anillo imidazol proporciona hidrosolubilidad en soluciones ácidas y liposolubilidad con pH fisiológico. El etomidato se disuelve en propilenglicol<sup>90</sup>.



### **5.6.2.2 MECANISMO DE ACCIÓN**

Deprime el sistema reticular activador y simula los efectos inhibidores del ácido gamma- aminobutírico. Se une a una subunidad del receptor GABA tipo A, con la que aumenta la afinidad por GABA<sup>103</sup>.

A diferencia de los barbitúricos, puede tener efectos desinhibidores sobre partes del sistema nervioso central que controlan la actividad motora extrapiramidal. Muy frecuentemente produce mioclonías<sup>104</sup>.

### **5.6.2.3. FARMACOCINÉTICA**

#### **Absorción**

Su vía de administración es intravenosa. La dosis de inducción es de 0,2 mg/kg a 0,6 mg/kg, que se administra en un periodo de 30- 60 s<sup>93</sup>.

#### **Distribución**

Se caracteriza por un volumen grande de distribución gracias a su gran liposolubilidad y a su aumentada fracción no ionizada a pH fisiológico.

Se trata de un anestésico general sin efecto analgésico. Su efecto hipnótico es de rápido comienzo de acción, normalmente en un minuto, a pesar de presentar una elevada fijación a proteínas (75%)<sup>103,104</sup>.

Sigue un metabolismo tricompartmental. La duración de su efecto es relativamente corta, normalmente de tres a cinco minutos, administrándose la dosis habitual. Esto es debido a la redistribución, que causa una disminución de la concentración plasmática.

Los pacientes geriátricos pueden necesitar dosis menores de etomidato debido a un menor aclaramiento plasmático y a una menor unión a proteínas<sup>91</sup>.

### **Excreción**

La hidrólisis del etomidato a un metabolito inactivo se produce con rapidez mediante las esterasas plasmáticas y en el hígado mediante enzimas microsomales (N-dealquilación). La velocidad de biotransformación del etomidato es cinco veces mayor que la del tiopental.

El 75% de la dosis administrada se excreta en orina durante el primer día de la administración. El 80% de lo excretado corresponde al metabolito ácido R-(+)-1-(1feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico, que es el resultado de la hidrólisis del etomidato.

El tiempo de recuperación tras una dosis única de etomidato es similar al de tiopental y a la de propofol, debido a la redistribución inicial. Su vida media de eliminación, sin embargo, es de 2-5 horas.

Los pacientes con cirrosis y varices esofágicas presentan un volumen de distribución y vida media de eliminación aproximadamente doble que otros adultos sanos.

En pacientes ancianos, existe una menor unión de etomidato a la albúmina sérica y menor volumen de distribución así como un menor aclaramiento de etomidato. Por ello pueden requerir dosis menores<sup>103</sup>.

#### 5.6.2.4. FARMACODINAMIA

##### Sistema cardiovascular:

Mantiene estabilidad hemodinámica. No inhibe el tono simpático ni la actividad miocárdica<sup>99</sup>.

Los efectos hemodinámicos del etomidato han sido, en la mayoría de los casos, equiparables a los de tiopental, a excepción de que este último, a diferencia del etomidato, produce cierto aumento de la frecuencia cardiaca mientras que el etomidato no<sup>96</sup>.

Estudios que comparan la inducción anestésica con propofol y etomidato sugieren que el primero facilita en mayor medida las condiciones de intubación; mientras que el etomidato posee un perfil cardiovascular más favorable<sup>93</sup>. Al comparar la inducción anestésica con propofol, etomidato o tiopental, se constata un descenso de la presión arterial sistólica de mayor magnitud en el grupo de propofol (15%) respecto al de tiopental (13%), seguido del de etomidato (8%). La presión arterial diastólica manifiesta descensos porcentualmente semejantes<sup>99,103</sup>.

Sistema respiratorio: El efecto más característico es la elevación ligera de dióxido de carbono arterial (PaCO<sub>2</sub>). La dosis de inducción no suele producir apnea.

Sistema Nervioso Central: Suele asociarse con un descenso transitorio de 20% a 30% en el flujo sanguíneo cerebral y una disminución proporcional en la utilización de oxígeno. Esto se refleja en una disminución de la presión

intracraneal, de varios minutos de duración. La presión de perfusión cerebral se mantiene o incluso asciende. En teoría también reduce la presión intraocular.

#### Otros efectos:

Supresión adrenal: Se produce supresión prolongada de la secreción endógena de cortisol y aldosterona. Se han detectado niveles bajos de cortisol con dosis de inducción de 0,3 mg/kg de etomidato. Este efecto se prolonga durante 6 a 8 horas y parece no responder a la administración de ACTH. Esto es debido a que la actividad de la 11- $\beta$ -hidroxilasa mitocondrial adrenal se inhibe transitoriamente por efecto del etomidato.

Después de una cirugía mayor se producen variaciones en el cortisol. Como éste actúa sinérgicamente con la adrenalina endógena y con la noradrenalina, la alteración en la síntesis de cortisol posiblemente contribuye a un incremento en las necesidades de vasopresores en el perioperatorio. En cualquier caso, una dosis única de etomidato no se ha relacionado directamente con un resultado adverso postquirúrgico<sup>105</sup>. Por tanto, el etomidato es un fármaco empleado habitualmente pero no se debe administrar en infusiones continuas, solo mediante bolo de inducción<sup>103,105</sup>.

Reduce levemente el flujo sanguíneo hepático, sin repercusión sobre la farmacocinética o el metabolismo de otros anestésicos.

### 5.6.2.5. EFECTOS ADVERSOS

El etomidato no es histaminoliberador, por lo que se considera un fármaco seguro en pacientes atópicos y asmáticos. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides al etomidato son raras, no está comprobada la implicación de otros fármacos, y en la mayoría de las ocasiones sólo presentan sintomatología mucocutánea<sup>106,107</sup>.

Movimientos musculares transitorios: Se ha reportado una incidencia variable de estos efectos adversos, notificándose entre un 22,7% y un 63%. La mayoría de estos movimientos han sido clasificados como mioclonías (74%), y en menor proporción de casos se han tratado de movimientos tónicos o movimientos oculares. Generalmente son de carácter leve a moderado. Atendiendo a las regiones del cuerpo implicadas, se ha constatado que en la mayoría de los casos se trata de movimientos bilaterales que afectan cuello, brazos, piernas, hombros, pared torácica y tronco; a veces sólo en una zona, a veces en varias a la vez. Estudios electroencefalográficos sugieren que son resultado de una desinhibición subcortical y no de actividad convulsiva. Por ello, algunas investigaciones al respecto, refieren que, administrando premedicación con fentanilo o benzodiazepinas, minimizaría la presentación de mioclonías ya estos fármacos inhiben la actividad neuronal subcortical<sup>102, 108</sup>.

El etomidato produce un aumento breve en la amplitud y frecuencia de la actividad cerebral medido a través de electroencefalograma (EEG), seguido de actividad delta generalizada de alto voltaje. Este último patrón electroencefalográfico se parece a aquél que tiene lugar durante el sueño no REM (Rapid Eye Movement). Se cree que este hallazgo puede estar

relacionado con el efecto agonista GABA que presenta el etomidato, ya que este neurotransmisor está implicado en la fase del sueño no REM<sup>104</sup>.

El etomidato también puede producir ocasionalmente:

- Hiperventilación, hipoventilación, apnea de corta duración (50-90 s.).
- Laringoespasma, obstrucción vía aérea superior.
- Hipertensión, hipotensión, taquicardia y bradicardia.
- Náuseas y vómitos en el postoperatorio<sup>90</sup>.

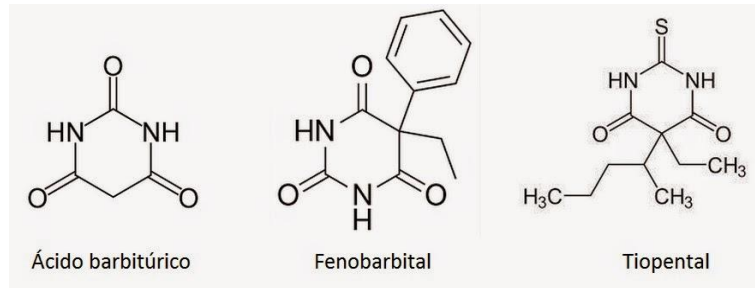
### **5.6.3 TIOPENTAL**

#### **5.6.3.1. ESTRUCTURA**

Los barbitúricos derivan del ácido barbitúrico. La sustitución del carbono número 5 (C<sub>5</sub>) determina la potencia hipnótica y la actividad anticonvulsiva. Por ejemplo, una cadena ramificada larga proporciona una potencia mayor que una cadena ramificada corta. Según se reemplacen los carbonos por distintos grupos químicos, la fórmula final posee determinadas propiedades. Por ejemplo, el grupo fenilo en el fenobarbital es anticonvulsivante; si se reemplaza el oxígeno en C<sub>2</sub> (oxibarbitúricos) con un átomo de azufre (tiobarbitúricos), aumenta la solubilidad en lípidos.

La fórmula del tiopental es 5 etil- 5-(1metilbutil)-2-ácido tiobarbitúrico. Como resultado, el tiopental tiene una potencia mayor, inicio de acción más rápido y

duración de acción más corta. Es hidrosoluble pero muy alcalino y bastante inestable<sup>109</sup>.



### 5.6.3.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Deprime el sistema reticular activador. Suprime la transmisión de neurotransmisores excitadores como la acetilcolina, y aumenta la transmisión de neurotransmisores inhibidores como el GABA. Interfiere con la liberación de transmisores (mecanismo presináptico) y la interacción con los receptores (mecanismo postsináptico)<sup>90,109</sup>.

### 5.6.3.3. FARMACOCINÉTICA

#### Absorción

Se administra por vía intravenosa para la inducción anestésica.

#### Distribución

La duración de acción es corta debido a la redistribución. Aunque el tiopental se une a proteínas en gran medida (80%), su elevada solubilidad en lípidos y

su fracción no ionizada (60%), causan captación encefálica máxima en un plazo de 30 s. La redistribución en el compartimento periférico (sobre todo en el muscular) disminuye las concentraciones en plasma y encéfalo al 10% de las concentraciones máximas en 20-30 min. La administración repetida de dosis de tiopental satura los compartimentos periféricos de tal manera que no puede producirse redistribución y la duración de acción depende en mayor medida de la eliminación.

Se debe administrar dosis más bajas en pacientes de edad avanzada debido a que, al presentar una redistribución más lenta, sus concentraciones plasmáticas máximas son más altas<sup>91</sup>.

Si el compartimento central se contrae o la albúmina sérica desciende o aumenta la fracción no ionizada, se alcanzarán concentraciones encefálicas y cardíacas mucho más elevadas para una dosis dada. Por ello, es preciso disminuir la dosis de inducción de tiopental en pacientes con shock hipovolémico, insuficiencia cardíaca, acidosis o hepatopatía grave<sup>90,109</sup>.

### **Excreción**

Se produce a nivel hepático mediante oxidación dando como resultado metabolitos hidrosolubles inactivos que se excretan a nivel renal.

La elevada unión a proteínas disminuye la filtración glomerular de los barbitúricos. La alta liposolubilidad, por otra parte, incrementa la reabsorción tubular renal.

Por lo anteriormente expuesto, se debe disminuir la dosis administrada de tiopental en pacientes que presenten hepatopatía y uremia<sup>109</sup>.

En contraste con la vida media de distribución inicial rápida de pocos minutos, la vida media de eliminación del tiopental es de 3 a 12 horas.

#### **5.6.3.4. FARMACODINAMIA**

##### Sistema respiratorio.

La depresión de los centros ventilatorios bulbares disminuye la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxemia.

En cuanto al efecto del tiopental tras la administración de la dosis de inducción, suele presentarse apnea, aunque no deprime completamente los reflejos de la vía aérea.

Al recuperar la conciencia, el volumen ventilatorio y la frecuencia respiratoria están disminuidos<sup>93</sup>.

##### Sistema cardiovascular.

Se produce descenso de la presión arterial y aumento de la frecuencia cardiaca. La depresión de los centros vasomotores bulbares produce una disminución de la resistencia vascular y disminuye la precarga. La taquicardia refleja y el incremento de la contractilidad miocárdica por activación del reflejo barorreceptor, permite el mantenimiento del gasto cardiaco.

En estudios comparando la inducción anestésica con propofol o con tiopental se han reportado mejores condiciones para la intubación con el propofol pero también mayor incidencia de hipotensión y bradicardia comparado con el empleo de tiopental.

Cuando se ha medido la repercusión hemodinámica mediante ecocardiografía transesofágica, se ha observado que tiopental se asocia a un efecto inotrópico negativo menor que propofol. Ambos pueden causar una disminución de contractilidad y consecuente disminución del gasto cardiaco; sin embargo, el propofol lo produce cuando se emplea incluso a dosis bajas de 1,5 mg/kg; mientras que el tiopental sólo a dosis altas (6,5 mg/kg). En el caso de este último, la disminución de la contractilidad no suele tener consecuencias gracias a la taquicardia acompañante, lo cual permite mantener el gasto cardiaco<sup>92,94,96,97,110,111</sup>.

#### Sistema Nervioso Central.

Produce vasoconstricción de los vasos cerebrales y así reducción del flujo sanguíneo a este órgano y, como consecuencia, descenso de la presión intracraneal. Este descenso excede el de la presión arterial de tal manera que, como resultado, la presión de perfusión cerebral aumenta. Además, produce una disminución en el consumo cerebral de oxígeno. Todo ello, protege al encéfalo de episodios transitorios de isquemia focal<sup>109</sup>.

#### Otros efectos

Podría tener cierto efecto antianalgésico, pues disminuye el umbral del dolor.

Dosis pequeñas en ocasiones originan un estado de excitación y desorientación.

Con algunos barbitúricos como el metohexital pueden producirse contracciones involuntarias de los músculos esqueléticos.

Anticonvulsivante: Dosis pequeñas de 50-100 mg iv controlan con rapidez la mayor parte de las convulsiones por epilepsia.

Ocasiona una reducción del flujo sanguíneo hepático. Induce enzimas hepáticas, lo que produce un aumento de la velocidad del metabolismo de algunos medicamentos; mientras que la combinación con el citocromo p-450 interfiere con la biotransformación de otros.

La inducción de la sintetasa del ácido aminolevulínico estimula la formación de porfirina que puede precipitar una porfiria intermitente aguda o porfiria variegata en individuos susceptibles<sup>90,109</sup>.

#### **5.6.3.5. EFECTOS ADVERSOS**

Reacciones anafilácticas: Son raras.

Liberación de histamina: es propio de los barbitúricos que, como el tiopental, contienen azufre.

Obstrucción de la vía aérea respiratoria superior.

Broncoespasmo durante la inducción: puede deberse a una estimulación colinérgica (que se previene con la administración de atropina), a la liberación de histamina o a la estimulación directa del músculo liso bronquial.

Tolerancia aguda y dependencia funcional al efecto sedante.

Naúseas y vómitos. Estudios previos han reportado en torno a un 10% de incidencia.

En aquellos pacientes con respuesta barorreceptora atenuada (aquellos que se encuentran hipovolémicos, con insuficiencia cardiaca congestiva o bajo el

efecto de bloqueantes beta adrenérgicos) el gasto cardiaco y la presión arterial pueden descender de forma notable<sup>90, 109</sup>.

En un estudio se realizó la inducción anestésica administrando los tres fármacos empleados en nuestro trabajo, y monitorizando simultáneamente el EEG. Se hallaron movimientos excitatorios en un 86,6% de los pacientes a los que se les había administrado etomidato; 16,6% de aquellos a los que se administró tiopental, y 5,5% de los que recibieron propofol. Los movimientos consistieron fundamentalmente en mioclonías, en el caso del etomidato; distonías, en aquellos pacientes que habían recibido tiopental; y temblor, en aquellos que recibieron propofol. Ni el temblor ni la distonía generaron cambios en el EEG; las mioclonías, sin embargo, aunque en su mayoría son de origen subcortical y por tanto no generaban cambios en el EEG, sí producían cierto artefacto en el mismo<sup>102</sup>.

Durante los registros de manometría, a fin de facilitar la introducción de la sonda y minimizar las molestias al paciente, en la mayoría de los estudios del EES se ha administrado bien sedación, bien anestesia tópica, previo al procedimiento.

Uno de los fármacos más frecuentemente empleados ha sido el propofol. Incluso a dosis mínimas de sedación se ha comprobado que afecta a las presiones del EES y, por tanto, no se recomienda su uso durante el estudio de este esfínter. El midazolam también ha sido expresamente desaconsejado<sup>47,112</sup>.

Existe bibliografía limitada en cuanto a la anestesia tópica que en ocasiones se administra antes de introducir la sonda de manometría. La información disponible sugiere que su uso no modifica la actividad motora del esófago, aunque podría alterar la dinámica de las primeras fases de la deglución. No

existe consenso en este aspecto ni en cuanto al beneficio que supone para el paciente el empleo de anestésico local. En esto último influye, además, una gran variabilidad interindividual.

Wahba et al realizaron un estudio prospectivo aunque no aleatorizado empleando o no lidocaína tópica, en el que se evaluaba la tolerancia de los pacientes que se realizaban tanto manometría como pHmetría: Observaron que el empleo de anestésico local suponía realmente un descenso significativo del dolor que se asociaba al procedimiento, pero sólo en determinados subgrupos de pacientes: género femenino, en aquellos sometidos a manometría y en los menores de 65 años. Aún así, el 80% de los pacientes refirieron malestar durante la introducción de la sonda.

Por otra parte, en otro estudio, aleatorio, doble ciego, en pacientes sometidos a manometría de alta resolución, donde se comparaba el empleo de lidocaína respecto a placebo, no se reportó un incremento de bienestar para el paciente durante la prueba y se objetivó, sin embargo, una reducción en la magnitud de la presión faríngea durante la deglución<sup>113-115</sup>.

Una revisión reciente de Cochrane investigó 8 ensayos clínicos, donde se empleaba anestésico local en la realización de FEES (Fiberoptic Endoscopic Examination of Swallowing). De ellos, 5 no demostraron ninguna ventaja en el empleo de anestésico local previo a la endoscopia; dos no realizaban comparación alguna con placebo o ausencia de tratamiento; 1 reportó incluso un aumento en el dolor asociado al procedimiento en aquellos que recibieron anestésico local. Añadido a esto, los participantes del estudio referían, en múltiples casos, sensación de malestar por el sabor desagradable del anestésico local.

En otro ensayo clínico, Kamarunas et al compararon el empleo de lidocaína respecto a placebo en pacientes sometidos a FEESST (Fiberoptic Endoscopic Examination of Swallowing with Sensory Testing). Exponen que la administración de anestésico local no interfirió con el proceso normal de la deglución, no facilitó tampoco el procedimiento, y no aumentó la sensación de bienestar del paciente. Bien es verdad que, según describen, emplearon dosis de anestésico local muy inferiores respecto a otros estudios previos, con el objetivo de evitar alteraciones en la sensibilidad de la faringe (quizá por ello la deglución no se vio afectada tampoco).

A este respecto, el recientemente creado en 2017 HRPM (High Resolution Pharyngeal Manometry) International Working Group, ha hecho ciertas recomendaciones: Dado el escaso consenso existente, consideran que se podría emplear la anestesia local de forma “prudente” durante la realización de manometría faríngea, teniendo en cuenta que no siempre es necesaria. Y explican que con ello se entiende emplear la mínima dosis posible y de manera que se evite, en todo lo posible, su diseminación a la mucosa faríngea<sup>39,114,116,117</sup>.

## **5.7. MONITORIZACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA.**

Para valorar el grado de profundidad anestésica derivada de la administración de los hipnóticos, es conveniente emplear un método de monitorización del nivel de conciencia.

### 5.7.1 Métodos para monitorizar el nivel de conciencia.

El comportamiento de la actividad motora del esófago bajo la acción de diferentes agentes anestésicos ha sido utilizado para valorar diferentes aspectos relacionados con la anestesia. Uno de ellos es la valoración de la actividad contráctil del esófago inferior como indicador de la profundidad hipnótica.

Surgió en los años 80 como una solución al problema de determinar el nivel de hipnosis en pacientes sometidos a anestesia general que recibían bloqueantes musculares, ya que éstos podían enmascarar muchos signos de anestesia inadecuada. Se basaba en asociar el número o la amplitud de las contracciones esofágicas espontáneas o provocadas, con respuestas autonómicas durante la cirugía, respuestas evocadas respiratorias o el movimiento aislado de un miembro, con objeto de proporcionar un límite a partir del cual, el paciente podría estar consciente. Durante la segunda mitad de los años 80 y principios de los 90 se realizaron estudios llegando incluso a comercializar equipos como el Lectron 302 Esophageal Monitor para facilitar su aplicación clínica<sup>118</sup>.



**Figura 6. Monitor esofágico Lectron 302.**

Rafferty S. et al. en concreto, registraron las contracciones esofágicas espontáneas y provocadas y demostraron gráficamente que las curvas dosis-respuesta para movimientos somáticos y contracciones esofágicas espontáneas en función de la concentración sanguínea de propofol eran paralelas y estaban cercanas. Esto sugería que la cantidad de contracciones esofágicas espontáneas estaba muy relacionada con la probabilidad de que un paciente sometido a anestesia general sin relajante muscular, presentara movimiento somático<sup>119</sup>. La variabilidad en los registros y las interacciones ocasionadas por los efectos anticolinérgicos sobre el esófago inferior (disminución de la actividad contráctil) llevaron progresivamente al abandono de esta técnica para valorar la profundidad de la anestesia.

Actualmente existen diferentes opciones para monitorizar el grado de hipnosis de los pacientes. Una posibilidad es hacerlo a través de escalas. Una de ellas es la Observer's Assessment of Alertness and Sedation Score (OAA/S): se desarrolló en 1990 para valorar el nivel de sedación bajo el efecto del midazolam. Un valor de 3-4 indica nivel moderado de sedación; un valor 1-2, pérdida de la conciencia<sup>120</sup>.

También se han desarrollado métodos de monitorización de la hipnosis basados en el análisis de la actividad cerebral empleando el electroencefalograma (EEG), el electromiograma (EMG) y los potenciales evocados auditivos (AEP). El análisis de la actividad eléctrica cerebral es procesado y genera un valor adimensional que representa el nivel de hipnosis del paciente. Normalmente este índice se encuentra en un rango de 0-100, donde 0 refleja estado de coma y 100 equivale a estado de vigilia.

Existen varios monitores que cumplen esta función, tales como Narcotrend, Índice de línea-A autorregresivo (AAI), índice de Estado Cerebral (CSI), Biespectral Index Scale (BIS) y entropía espectral (que se expresa mediante dos indicadores: RE, Entropía de Respuesta; y SE, Entropía de Estado, según el rango de frecuencias del EEG que abarcan).

El algoritmo de Narcotrend está basado en parte en el EEG que se da durante el sueño y clasifica así la señal que analiza en 6 etapas y 15 subetapas posibles en función de la profundidad de la hipnosis. También aporta un valor de 0-100.

El Índice de Estado Cerebral se consigue a través de un algoritmo en que se hallan el ratio  $\alpha$ , ratio  $\beta$  y ratio  $\alpha/\beta$ , sumado al registro de periodos de "burst-supression".

El Índice de línea-A autorregresivo (AAI), se obtiene fruto del análisis, por una parte, del EEG por medio de un algoritmo y, por otra parte, de los potenciales evocados auditivos. El monitor AEP-Monitor/2 muestra el valor de AAI así como algún otro parámetro del EEG.

Para el cálculo del Índice bispectral (Bispectral Index, BIS) se realiza análisis en el dominio temporal, hallando la tasa de supresión; y en el dominio frecuencia, realizando análisis bispectral y espectral.

Los rangos recomendados para mantener un nivel de profundidad anestésica adecuado varían según el método empleado: para BIS, CSI, SE y RE es de 40-60; para Narcotrend de 35-64; y para AAI de 15-25.

De los monitores de hipnosis más utilizados en la práctica habitual se encuentran BIS y entropía espectral. Nosotros hemos empleado éste último debido a que es el más extendido en nuestro hospital<sup>121-123</sup>.

Dossow et al. en su estudio en pacientes sedados con propofol en el postoperatorio de cirugía cardíaca demostraron una buena coincidencia entre AAI y BIS, así como una adecuada correlación con las escalas habitualmente utilizadas en la UCI para monitorizar el nivel de conciencia<sup>124</sup>.

También en otro estudio en el que se administraba propofol, se objetivó que tanto la SE como el AAI presentaban valores acordes a la situación clínica objeto de estudio (pérdida de la respuesta verbal, pérdida de la conciencia). Además, dicha situación clínica estaba correlacionada con una concentración efecto concreta de propofol (conocida gracias al empleo de bombas de TCI - Target Controlled Infusion)<sup>125</sup>.

En el estudio de Jensen et al., CSI, por su parte, mostró buena correlación con la concentración efecto de propofol (de la misma manera que BIS, que también era evaluado). En cuanto a la asociación del valor de BIS, AAI y CSI, con el estado clínico del paciente, los tres índices mostraron una buena correlación con la escala MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale), aunque sólo CSI fue capaz de distinguir entre la puntuación 0 y 1 de dicha escala<sup>126</sup>.

Existen múltiples estudios que avalan el empleo de Narcotrend en comparación con BIS objetivándose una correlación buena entre ambos índices. Asimismo se ha comprobado que la utilización de Narcotrend supone también una disminución de la necesidad de hipnótico empleado y una extubación más temprana<sup>127</sup>.

En un estudio en el que se administraba sedación basada en el empleo de propofol y fentanilo se monitorizó el nivel de conciencia mediante la escala MOAA/S, BIS y entropía espectral. Tras el inicio de la sedación, se registró un

descenso en los valores de RE y SE más rápido que aquellos de BIS; no existiendo diferencias significativas entre las mediciones de estos índices 5 min después. Durante la recuperación del nivel de conciencia los valores de la escala MOAA/S, BIS, y entropía espectral ascendieron paralelamente. Este último lo hizo con mayor rapidez aunque no de forma estadísticamente significativa. Concluyeron los autores que la entropía espectral es un método fiable de monitorización.

Thörn et al.<sup>128</sup> objetivaron un descenso estadísticamente significativo en la presión del EEI y en la presión barrera coincidiendo con la caída del valor de BIS a 40 bajo el efecto de la inducción con sevoflurano, con lo cual asociaban el efecto del hipnótico sobre el EEI y sobre el nivel de conciencia monitorizado con BIS.

En otro estudio, esta vez realizado con propofol y dexmedetomidina, se objetivó para ambos fármacos la asociación estadísticamente significativa entre el valor del BIS y la presión del EEI: Simultáneamente a la disminución del nivel de conciencia, disminuía el BIS y la presión del EEI. En caso de emplear la OAA/S, se apreciaba también una asociación con la presión del EEI para el caso del propofol, pero no así para la dexmedetomidina. Esto puede ser debido a que con éste último fármaco los pacientes permanecen en un nivel de profundidad hipnótica más superficial. Aún así la asociación entre OAA/S y la presión del EEI es muy débil y esto puede ser debido a la diferencia en los medios de control de hipnosis: el BIS es un método pasivo; mientras que la OAA/S precisa de la estimulación del paciente<sup>129</sup>.

En nuestro estudio se administran dosis de inducción de anestesia general, con lo cual se hace necesario emplear un medio de control de nivel de conciencia que no requiera la colaboración del paciente.

Por eso, hemos empleado un método pasivo para valorar la profundidad hipnótica. Hemos monitorizado la entropía espectral como registro fiable del EEG, que es la suma y registro en tiempo real de los potenciales postsinápticos originados en las células piramidales del cortex. Estos potenciales son recogidos por electrodos que convierten las corrientes iónicas en corrientes eléctricas.

### **5.7.2 Entropía espectral.**

El EEG es un conjunto irregular y caótico de ondas, totalmente impredecible, entre las cuales además puede haber relación, lo cual es propio de un sistema no lineal, como es el cerebro. Se obtienen las siguientes ondas atendiendo a su frecuencia:  $\alpha$  (8-12 Hz),  $\beta$  (12-30 Hz),  $\delta$  (0-4 Hz),  $\theta$  (4-8 Hz),  $\gamma$  (>30 Hz). En el paciente despierto las ondas más comúnmente encontradas son  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ , que son las de mayor frecuencia y menor amplitud. En el paciente bajo anestesia general, por el contrario, suelen predominar ondas de menor frecuencia y mayor amplitud ( $\delta$ ) frente a las ondas  $\beta$ , que disminuyen en número. En planos anestésicos muy profundos el patrón del EEG puede llegar a ser isoelectrico por periodos intermitentes o incluso de forma continua<sup>123,130</sup>.

Para poder analizar la señal del EEG matemáticamente es necesario captarla, digitalizarla y filtrarla previamente. El monitor de entropía cuantifica esta señal estocástica, considerando el grado de impredecibilidad e irregularidad como un

parámetro asociado a los distintos niveles de profundidad anestésica. La medida de entropía trata de identificar si se puede y en qué medida, predecir futuras características del EEG basándose en series previas. Durante la vigilia el EEG es caótico y por eso la entropía es alta; mientras que bajo anestesia general, el EEG se hace más homogéneo, de ahí que la entropía descienda. Así, el grado de profundidad anestésica es inversamente proporcional al grado de irregularidad y de entropía del sistema.

El concepto de entropía espectral aplicada al EEG parte del concepto de entropía termodinámica del siglo XIX. El término entropía fue acuñado por Clausius en el siglo XIX y es objeto de la segunda ley de termodinámica que postula que en un sistema termodinámico aislado la entropía puede bien permanecer constante, o incrementarse hacia el valor máximo pero no puede descender. Consecuencia de la ausencia de energía disponible para realizar trabajo, el sistema se irá haciendo cada vez más desordenado hasta alcanzar la máxima entropía, y así el equilibrio termodinámico<sup>131</sup>. Posteriormente, el físico Ludwig Boltzmann abordó el concepto de entropía desde otro punto de vista, incluyendo la probabilidad y centrándose en el concepto de microestados posibles para un sistema. La entropía es proporcional al logaritmo del número de microestados posibles en un sistema termodinámico. En el siglo XX, gracias a Claude E. Shannon, la entropía fue analizada desde el punto de vista de la teoría de la información o de la comunicación<sup>132</sup>. El valor H de Shannon (entropía) aplicado a una muestra con un número determinado de personas, y teniendo en cuenta un número de categorías para una variable y la probabilidad de estar incluido en una categoría determinada y no en las otras, mostraba la entropía como una medida de la uniformidad o dispersión de estos

datos. El valor mínimo de la variable H indicaba que todos los sujetos de la muestra pertenecían a la misma categoría; mientras que el valor máximo de la variable indicaba que cada sujeto pertenecía a una categoría<sup>133</sup>. Aplicado al análisis del EEG, la entropía de Shannon mide la previsibilidad de futuros valores de amplitud del EEG basándose en la distribución de los ya observados. Cuantifica la cantidad de valores de cada amplitud que se observan en la muestra de estudio y calcula la probabilidad de distribución de los valores en las siguientes muestras que se analicen<sup>132</sup>.

Existen dos métodos matemáticos para analizar la señal del EEG: los basados en el dominio tiempo, que interpretan cambios de voltaje en las ondas en función del tiempo; y los basados en el dominio frecuencia, que analizan la señal en función de ésta y de los componentes de las ondas.

El monitor de entropía combina ambos abordajes: el punto de partida del algoritmo que se aplica es la entropía espectral, que tiene la ventaja de identificar cualquier contribución a la entropía en un rango concreto de frecuencia; por otro lado, para optimizar el tiempo de respuesta, la duración de la ventana de análisis se individualiza según cada frecuencia en particular. Todo esto lleva al concepto de entropía espectral tiempo-frecuencia balanceada.

### **5.7.3. Cálculo de la entropía espectral.**

El cálculo de la entropía espectral se lleva a cabo a través de los siguientes pasos:

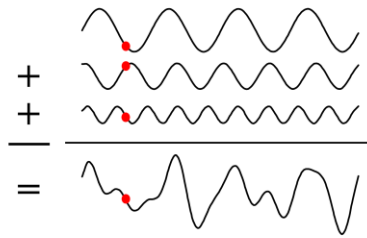
1. Se obtienen los componentes espectrales.

Mediante la Transformación de Fourier, partiendo de una serie de valores de señal ( $x_i$ ) tomados de una muestra en unos momentos concretos ( $t_i$ ), se obtienen valores complejos ( $X_i$ ) a una frecuencia determinada ( $f_i$ ), que son los componentes espectrales  $X(f_i)$ .

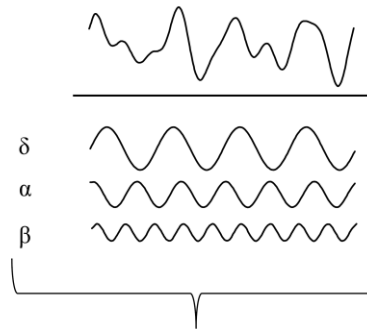
$$X(f_i) = \sum_{t_i} x(t_i) e^{-i2\pi f_i t_i}$$

Dichos componentes espectrales pueden ser evaluados mediante la técnica computacional llamada Transformación Rápida de Fourier (Fast Fourier Transform, FFT) (Fig. 7), que permite identificar los componentes sinusoidales de las ondas del EEG y asignar a cada frecuencia de la señal del EEG un valor de poder espectral asociado.

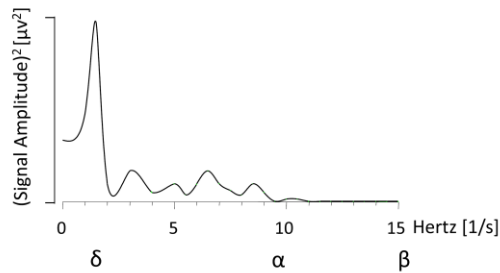
A Summation of Sinusoidal Waves:



B Decomposition into Sinusoidal Waves:  
(Fourier-Transformation)



: Power Spectrum:



**Figura 7. La función FFT (Fast Fourier Transform).** Ellerkmann RK, Soehle M, Kreuer S. Brain monitoring revisited: What is it all about? Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013 Jun;27(2):225–33. La función FFT descompone una oscilación periódica compleja en sus componentes sinusoidales. Esta información se puede transferir a un espectro de potencia, representando las diferentes frecuencias de las ondas en el eje de abscisas y el cuadrado de la amplitud de las mismas (poder espectral) en el eje de ordenadas.

2. Se calcula la entropía espectral para un intervalo de estudio determinado (epoch) de la señal en un rango de frecuencias concreto  $[f_1, f_2]$ .

2.1. Se calcula el poder espectral ( $P(f_i)$ ), elevando al cuadrado las amplitudes de cada elemento obtenido  $X(f_i)$  de la Transformación de Fourier.

$$P(f_i) = X(f_i) * X^*(f_i)$$

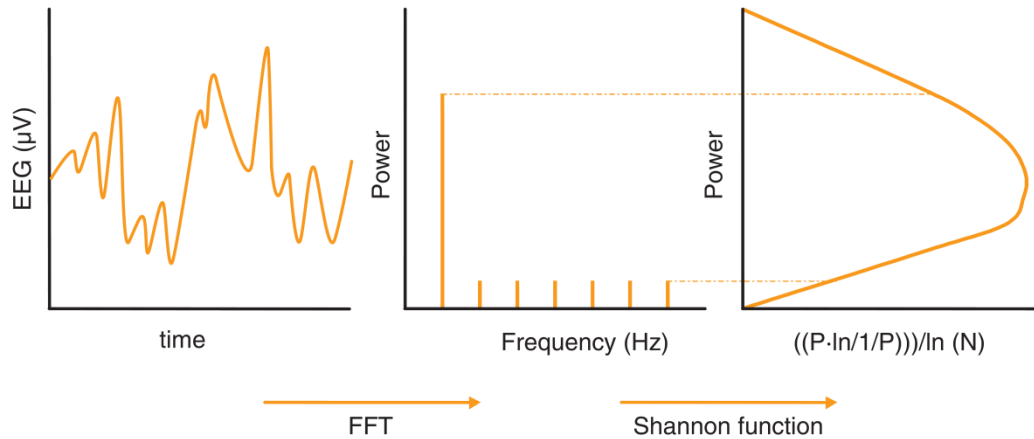
2.2 Se normaliza el espectro de potencia. Para ello, se multiplican los valores de poder espectral previamente obtenidos, por una constante de normalización ( $C_n$ ), de tal manera que la suma del poder espectral normalizado para ese determinado rango de frecuencias  $[f_1, f_2]$  sea igual a 1.

$$\sum_{f_i=f_1}^{f_2} P_n(f_i) = C_n \sum_{f_i=f_1}^{f_2} P(f_i) = 1$$

2.3 Se aplica la función de Shannon para cada una de las frecuencias correspondientes al rango establecido  $[f_1, f_2]$ : así se asigna a cada frecuencia un valor específico. Esto permite la representación gráfica.

Se calcula la entropía espectral correspondiente a un determinado rango de frecuencias  $[f_1, f_2]$  como la siguiente suma:

$$S[f_1, f_2] = \sum_{f_i=f_1}^{f_2} P_n(f_i) \log\left(\frac{1}{P_n(f_i)}\right)$$



**Figura 8. Cálculo de la entropía espectral.** Se obtiene el poder espectral tras la aplicación de la FFT a la señal del EEG. A continuación, a cada frecuencia se le asigna un valor específico mediante la aplicación de la función de Shannon. La suma de estos valores es la llamada “entropía espectral”. Bein B. Entropy. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006 Mar;20(1):101–9

2.4 El resultado de la suma anterior es normalizado respecto al número total de frecuencias del espectro ( $N [f_1, f_2]$ ) dividiéndolo entre el logaritmo de este número.

Así se obtiene un valor de entropía para un rango entre 0 (completa regularidad) y 1 (máxima irregularidad).

$$S_N[f_1, f_2] = \frac{S[f_1, f_2]}{\log(N[f_1, f_2])}$$

Posteriormente se expresa en el monitor de entropía como dígito de 0-100, que resulta más intuitivo que de 0-1. En la práctica se toma un intervalo en realidad

de 0-91 ya que, esta última es la cifra máxima de SE que suele presentar de forma basal en un paciente despierto el monitor de entropía, según el fabricante<sup>132,134-138</sup>.

#### **5.7.4. Entropía espectral tiempo- frecuencia balanceada.**

Durante el análisis de la señal en tiempo real, los valores  $x(t_i)$  son tomados durante una ventana (epoch) de una duración determinada, que se va desplazando paso a paso para proporcionar información actualizada del espectro en el momento. La duración de esta ventana se adecúa al rango de frecuencia en estudio, para poder estimar correctamente las variaciones de la señal.

El módulo de entropía espectral emplea una frecuencia de muestreo de 400 Hz. La ventana más corta dura 1,92 segundos y es la adecuada para medir rangos de frecuencia de 32-47 Hz. La ventana de duración máxima se utiliza sólo para aquellas frecuencias por debajo de 2 Hz. Para aquellas frecuencias entre 2 y 32 Hz, se emplean ventanas de duración intermedia entre las previas. Cuanto menos duración tiene una ventana de análisis, más rápido se obtiene el valor de entropía correspondiente. La señal del EEG se sitúa en frecuencias de hasta 30 Hz, mientras que la señal de EMG domina frecuencias mayores<sup>134</sup>.

Existen dos tipos de indicadores de entropía espectral diferentes: la entropía de estado (SE) que abarca un rango de frecuencias de 0,8 a 32 Hz, reflejando la actividad eléctrica del EEG; y la entropía de respuesta (RE), que abarca las frecuencias de 0,8 a 47 Hz, incluyendo tanto la actividad eléctrica del EEG como del EMG. Las señales de alta frecuencia requieren menos tiempo para

analizarlas que las de baja frecuencia, por eso la RE se obtiene con más celeridad que la SE: la duración de las ventanas para el análisis de SE son de 15-60 s. de duración, mientras que aquellas empleadas para el análisis de RE son de 1,92-15,36 s<sup>138,139</sup>.

#### **5.7.5. Estudios previos de la monitorización anestésica mediante BIS y entropía.**

La monitorización de la hipnosis mediante la entropía espectral ha sido validado tras la administración de diversos fármacos hipnóticos, comparándolo con otro tipo de registros encefalográficos, sobre todo con BIS.

Sundman et al.<sup>140</sup> al estudiar el efecto de concentraciones subhipnóticas de propofol y halogenados sobre la función faríngea y así la protección de la vía aérea, planteaban la duda de si lo que realmente determinaba el efecto era la concentración concreta del hipnótico en sangre o el nivel de conciencia que presentaba el paciente y, de acuerdo con esto, consideraron la posibilidad de emplear el BIS para comparar de forma equipotente distintos anestésicos generales, fijando un valor diana.

En un estudio posterior, se comparó la monitorización del EEG mediante BIS y entropía espectral en pacientes a los que se realizaba una inducción y mantenimiento anestésico con concentraciones variables de sevoflurano. No se hallaron diferencias en cuanto a la capacidad de ambos sistemas para monitorizar con éxito las concentraciones variables de este gas anestésico. Observaron además, una alta correlación en los valores de entropía espectral y BIS en el rango de 30-70<sup>141</sup>.

En otro estudio en el que se administraba anestesia general empleando exclusivamente propofol y monitorizaba el grado de hipnosis mediante entropía espectral y BIS, se concluyó que tanto la RE como la SE, comparadas con BIS, eran útiles como medidas del efecto del hipnótico administrado. Presentaban menor variabilidad de base respecto a BIS y una predicción precisa de los episodios de supresión. Los valores de BIS parecieron estar mejor correlacionados con la concentración de propofol que la entropía espectral de estado<sup>135</sup>.

Paolo Marterano et al.<sup>138</sup> midieron y correlacionaron la concentración prevista de propofol en la región de acción, la entropía espectral (RE y SE), y el BIS durante la anestesia total intravenosa. Observaron que la entropía espectral disminuía durante la inducción, presentaba una meseta durante el mantenimiento de la anestesia y volvía a valores previos a la inducción durante el despertar. La misma progresión seguía el BIS. La RE difería de la SE o del BIS en el proceso de despertar, cuando se recobraban los reflejos, siendo RE un predictor más rápido de la recuperación del nivel de conciencia. Este artículo concluía, corroborando otros estudios previos, que existía correlación entre estos índices y la concentración del fármaco en sitio de acción, lo cual implica que la RE, SE y BIS son capaces de detectar variaciones en la concentración del fármaco en el sitio de efecto, lo que nos permite monitorizar el nivel de conciencia.

Según Ellerkmann et al.<sup>142</sup>, a juzgar por los resultados de su estudio durante la inducción anestésica con propofol, BIS parecía ligeramente superior en la predicción de la concentración del fármaco en el sitio de efecto, comparado con SE y RE. Vakkuri et al.<sup>143</sup> por otro lado, al evaluar ambos métodos de

monitorización de la hipnosis durante la inducción anestésica con propofol o tiopental objetivaron que, aunque tanto el BIS como la entropía son válidos para monitorizar la profundidad anestésica, la entropía se recuperaba antes a valores basales que el BIS.

En un estudio de 2019 comparativo entre etomidato y propofol durante la inducción anestésica monitorizado con BIS, se halló que aquellos pacientes que habían recibido etomidato tardaban menos tiempo en perder la conciencia, y cuando esto ocurría, el valor de BIS era significativamente menor en este grupo. El 80% de los pacientes que recibieron etomidato mantuvieron la ventilación espontánea comparado con el 17,5% del grupo de propofol<sup>144</sup>.

En otro estudio en que también se realizaba inducción con etomidato, Kim et al.<sup>145</sup> compararon la monitorización con BIS y entropía espectral. Hallaron que la caída de BIS era más pronunciada que la de entropía espectral inmediatamente tras la pérdida de la conciencia (pérdida del reflejo palpebral). La presencia de mioclonías, que tuvieron lugar en el 60% de los participantes del estudio, interfirieron en las mediciones de la entropía espectral, causando diferencias en los valores registrados mediante BIS, SE y RE, sobre todo en esta última.

Aunque el electromiograma abarca frecuencias de 32-47 Hz y, en teoría, no debería afectar a la entropía de estado (SE), el poder espectral del electroencefalograma y electromiograma se solapan y, por tanto, la presencia de actividad muscular (como la que se da por ejemplo durante las mioclonías) puede afectar a la SE.

Otro de los elementos que puede generar alteraciones durante la monitorización del EEG es el electrocauterio, a pesar de que su reconocimiento

y eliminación del análisis está incorporado en los algoritmos de BIS y entropía espectral. En un estudio en el que se empleaban estos dos monitores del EEG y los pacientes recibían sedación mediante midazolam, fentanilo e infusión continua de propofol, se comparó la frecuencia con la que se detectaban artefactos durante las mediciones. Se halló que la entropía espectral era más resistente a los artefactos generados por el electrocauterio; mientras que BIS era más resistente para otro tipo de artefactos, tales como movimientos de músculos faciales u oculares por ejemplo, frecuentes en pacientes bajo sedación en lugar de anestesia general<sup>146</sup>.

Dado que BIS y entropía espectral se calculan por medio de algoritmos diferentes y tienen unos procesos de identificación y eliminación de artefactos diferentes, la información que aporta el EEG de base (antes de ser analizado por los distintos índices) es esencial a la hora de comparar ambos sistemas de monitorización<sup>147</sup>.

Teniendo esto en consideración, en un estudio reciente se comparó BIS y entropía espectral analizando la señal del EEG sin procesar en pacientes a los que se les administraba anestesia general con sevoflurano o propofol. Los autores notificaron que ambos sistemas de monitorización presentaron dificultades para indicar correctamente el nivel de conciencia en aquellos estados de transición, cuando el paciente pasaba de estar consciente a inconsciente sobre todo y viceversa. Esto ocurrió de forma más frecuente en el caso de la entropía y durante la anestesia con sevoflurano. Los artefactos más frecuentes fueron generados por la actividad del EMG que llegaba a interferir incluso con frecuencias del EEG tan bajas como 2 Hz; así como así como las señales de alta frecuencia (gamma, es decir, >30 Hz)<sup>148</sup>.

Como se ha expuesto, el nivel de profundidad anestésica se puede valorar a partir de datos obtenidos de la actividad cortical del cerebro. La actividad motora del EES, no obstante, está directamente relacionada con estructuras del tronco cerebral.

Por ello, determinar si los efectos ocasionados por los hipnóticos son similares a ambos niveles, y si están relacionados entre sí, son preguntas a contestar.

## **5.8. ESTUDIOS PREVIOS SOBRE EL EFECTO DE LOS HIPNÓTICOS SOBRE EL EES.**

La mayoría de los trabajos de investigación se han realizado acerca de cómo los hipnóticos afectan a la motilidad esofágica han empleado varios fármacos simultáneamente y se han limitado al estudio del esfínter esofágico inferior principalmente. Los estudios sobre el comportamiento del esfínter esofágico superior se han visto lastrados por las dificultades técnicas para lograr su adecuada monitorización, de tal manera que son escasos los estudios con una técnica adecuada y un solo fármaco.

A continuación se expone un resumen de investigaciones realizadas al respecto.

En un estudio se objetivó que dosis subhipnóticas de propofol y sevoflurano causan disfunción faríngea y ello predispone a la entrada del bolo a la vía aérea durante la deglución. Para llegar a esta conclusión, los autores practicaron series de degluciones de contraste bajo sedación con dosis de 0,25 y 0,5 de la

CP<sub>50</sub> de propofol (concentración plasmática necesaria para que el 50% de los pacientes no responda a un estímulo definido). También se realizó sedación con sevoflurano e isoflurano para conseguir una CAM (Concentración Alveolar Mínima que previene la respuesta motora en el 50% de los individuos) de 0,25 y 0,5. Se observó mediante fluoroscopia y videomanometría que el tono del EES descendía de forma estadísticamente significativa bajo el efecto de ambas concentraciones de propofol y, en el caso del sevoflurano, cuando la CAM objetivo era 0,5. También se apreció una disminución de la presión pico del EES durante la deglución y una alteración en la coordinación de la misma<sup>140</sup>.

La administración de dosis de sedación con midazolam también se ha comprobado que afecta al EES. Se comparó el registro de manometría convencional en pacientes varones sanos antes y después de administrar 0,02 µg/Kg de midazolam a cada participante del estudio. Se observaron varias alteraciones en la motilidad esofágica, entre ellas una disminución de la presión de reposo del EES estadísticamente significativa<sup>112</sup>.

Vanner et al.<sup>149</sup> realizaron una inducción anestésica con ketamina, tiopental o midazolam empleando manometría convencional con manguito de Dent para valorar cómo variaba la presión del EES desde el estado basal, durante la inducción y tras la pérdida de conciencia. Apreciaron un descenso estadísticamente significativo de la presión del EES bajo el efecto del midazolam y del tiopental; no así de la ketamina, que mantenía la presión inalterada respecto a la basal. Antes de iniciar las mediciones, los pacientes habían sido premedicados con hioscina y papaverina y habían recibido anestésico local intranasal para facilitar la colocación de la sonda.

Este mismo grupo de trabajo, analizó en otra ocasión como afectaba la inducción inhalatoria al EES respecto a la anestesia intravenosa. Se empleó la misma premedicación que la descrita anteriormente y se observó que en los pacientes a los que se administraba tiopental se producía un claro descenso en el tono del EES mientras que aquellos que recibieron inducción con N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (protóxido/oxígeno) al 67%/33% no se afectó de manera alguna la presión del EES y, al añadir dosis crecientes de halotano, no se produjeron cambios del tono del esfínter dosis dependiente, de hecho se mantuvo hasta incluso después de la pérdida de la conciencia<sup>150</sup>.

En otro estudio se comparó la presión media del EES en dos grupos de pacientes según recibieran o no relajante muscular no despolarizante. Uno de ellos recibió propofol 2-2,5 mg/kg, fentanilo 1 µg/Kg y suxametonio 1 mg/kg; mientras que el otro grupo fue administrado estos mismos fármacos y además, atracurio. Los pacientes habían recibido antes de introducir la sonda de manometría 10 mg de diazepam via oral. Los resultados obtenidos mostraron un descenso significativo en la presión del EES en el grupo que recibió atracurio<sup>79</sup>.

Estudios posteriores han corroborado estos hallazgos llegando a asociar el efecto residual de los relajantes musculares con la alteración de la deglución y del EES. Incluso con niveles de bloqueo neuromuscular límites con la normalidad se objetivó una reducción del intervalo de tiempo que existe entre la contracción del músculo constrictor inferior y la relajación del EES, así como una disminución en el tono del EES<sup>151</sup>.

También se han realizado estudios sobre el efecto que tienen los hipnóticos sobre el EEI.

El EEI constituye la frontera entre el esófago y el estómago. La parte intrínseca del esfínter está compuesta por músculo liso de la parte distal del esófago y es responsable del aumento de presión sostenida del EEI al final de la espiración; la parte extrínseca del esfínter consiste en músculo estriado procedente de la parte crural del diafragma<sup>48,152</sup>. La potencial regurgitación no depende del esfínter en sí mismo sino de la diferencia entre la presión gástrica y del esfínter, la “presión barrera”.

El tono del EEI y la presión barrera (PBr) cambian concomitantemente y en muchas ocasiones en respuesta a incrementos de la presión intragástrica. La presión del EEI es 20 mmHg superior a la presión en el fundus gástrico por lo que se ha establecido este valor en la presión intragástrica como umbral para favorecer el reflujo; sin embargo, es posible que ocurra por debajo de estos límites.

Ciertos fármacos como el propofol pueden disminuir el tono del EEI y facilitar el RGE. Este hipnótico induce la producción de óxido nítrico a través de la activación de la sintetasa de óxido nítrico y puede así reducir el tono del EEI; además, afecta a los canales de calcio y disminuye la contractilidad del músculo liso gastrointestinal<sup>153,154</sup>.

Atendiendo a si la presión de los esfínteres esofágicos superior e inferior variaba en función de la dosis de hipnótico, de León et al. administraron una dosis baja de propofol (0,3 mg/kg) y una alta (0,6 mg/kg al grupo de mayor edad o 0,9 mg/kg al grupo joven). Se observó que así como la presión del EES caía con ambas dosis independientemente del grupo de edad; la presión del EEI no sufría cambios estadísticamente significativos con la dosis baja de propofol e incluso aumentaba en el grupo joven tras la administración de la

dosis alta del hipnótico. Este último hallazgo lo atribuyen los autores a dos posibles causas: bien a una paradójica aunque posible elevación de la presión gástrica por efecto del propofol; bien a una elevación de la presión abdominal secundaria al patrón respiratorio propio de una profundización anestésica, ya que el EEI de forma refleja aumenta el tono ante un aumento de la presión intragástrica, que de hecho se documentó. Por otra parte, la PBr se mantuvo intacta independientemente de la edad<sup>47</sup>. Ya en un trabajo previo, este mismo grupo<sup>155</sup> había objetivado que el EES se afectaba con dosis incluso bajas de propofol mientras que ni el EEI ni la PBr se afectaban en ningún modo. Durante el aumento generado de presión abdominal, tanto el EES como el EEI aumentaban la presión incluso a dosis bajas de propofol.

En contraposición a estos trabajos, otros han demostrado la afectación del EEI bajo el efecto de los hipnóticos.

En un estudio realizado a pacientes a los que se sometía a anestesia general y se monitorizaba la PBr antes y después de la inducción anestésica y después de la relajación muscular, se observó que la inducción afectaba a la porción crural del EEI, impidiendo que éste se contrajera de forma característica durante la inspiración. El relajante, sin embargo, no causó alteraciones en la presión barrera. Esto implica que, ante un paciente al que se le administra anestesia general, el mayor riesgo de regurgitación se encuentra desde el momento en que se le administra el hipnótico hasta que ejerce su efecto el relajante muscular, ya que en esa etapa el paciente es capaz de aumentar la presión abdominal, por ejemplo si tose o presenta náuseas, pero tiene atenuado el reflejo protector de la parte crural del diafragma<sup>48</sup>.

Thorn et al. ya habían objetivado en un trabajo anterior empleando manometría de perfusión el descenso en la presión basal del EEI y la PBr coincidiendo con valores de BIS de 40 en pacientes sometidos a anestesia general mediante sevoflurano. No obstante, la PBr se mantenía positiva, en un rango de 6,4-18,4 mmHg, con lo que las posibilidades de regurgitación se minimizaban<sup>128</sup>.

Turan et al estudiaron también el EEI mediante manometría de perfusión pero empleando propofol y dexmedetomidina. Se observó una disminución significativa en la presión del EEI en dosis crecientes de ambos fármacos, pero en cualquier caso la afectación del esfínter fue leve. Los autores hallaron una asociación clara entre la profundidad anestésica y la presión del EEI, que disminuía a mayores dosis de propofol<sup>129</sup>. Concluyen que, dado que estos dos hipnóticos no afectaron al gradiente de presión gastroesofágica de forma significativa, no puede afirmarse que el riesgo de aspiración esté aumentado<sup>154</sup>.

Existe controversia en la literatura acerca del efecto que producen los opioides sobre el EEI. Estudios antiguos afirmaban que la morfina y la petidina descendían la presión del EEI<sup>156</sup>.

Ahlstrand et al., compararon los efectos de una inducción anestésica empleando 20 µg/kg de alfentanilo vs placebo previo a la administración de 2 mg/kg de propofol. La administración del opioide no supuso ninguna diferencia estadísticamente significativa en la presión barrera. Afirman que, dado que ésta mantuvo valores por encima de 2 mmHg, no se afectó suficientemente como para provocar la regurgitación<sup>49</sup>.

El EEI o la PBr tampoco mostraron afectación estadísticamente significativa en otro estudio, tras la administración de una infusión continua de 0,2 µg/kg/min de remifentanilo y posterior bolo de 1 mg/kg de propofol<sup>157</sup>.

Al comparar la respuesta de los esfínteres superior e inferior en pacientes obesos con no obesos tras administrar remifentanilo y propofol, ambos grupos se comportaron de la misma manera. Se administró remifentanilo mediante bomba de TCI para conseguir una concentración efecto de 8 ng/ml. Cuando llegó a 4 ng/ml, se inició la infusión continua intravenosa de propofol hasta lograr un BIS de 40; justo entonces se administró rocuronio, un relajante muscular. Las presiones del EES y del EEI descendieron de forma estadísticamente significativa al comparar el momento inicial con el posterior a la inducción anestésica y a la administración del relajante muscular. La PBr descendió respecto a la presión basal en el grupo de pacientes obesos tras administrar remifentanilo; mientras que en el grupo de pacientes no obesos, esto no ocurrió hasta que se les administró el relajante muscular. En todo momento, sin embargo, la PBr se mantuvo positiva<sup>58</sup>.

Otro estudio semejante pero solamente realizado en pacientes obesos, comparaba las presiones del EES y del EEI antes y después de una inducción anestésica con propofol, remifentanilo y rocuronio en tres posiciones: decúbito supino, trendelemburg y antitrendelemburg. De forma basal, la presión del EES era semejante en todas las posiciones. Tras la inducción anestésica, la presión del EES descendió, salvo en la posición de antitrendelemburg que se asoció a un incremento en la presión del EES. En cuanto a la presión del EEI, antes de la inducción se hallaba significativamente más alta en la posición de trendelemburg; después de la inducción anestésica la presión del EEI descendió en todas las posiciones respecto a los valores basales. La PBr también descendió de forma estadísticamente significativa en todas las posiciones tras la inducción anestésica, pero se mantuvo positiva. Concluyen

que el empleo de la posición de trendelemburg durante la inducción anestésica en pacientes con íleo puede contribuir a aumentar el tono del EEI y así servir de ayuda durante episodios de regurgitación. Esto sería en todo caso aplicable a pacientes no obesos ya que, en los que sí lo son, la posición de trendelemburg conlleva una disminución de la capacidad residual funcional y compromete la saturación arterial de oxígeno<sup>158</sup>.

De todo lo anteriormente expuesto se desprende la necesidad de analizar el efecto aislado de los hipnóticos más habituales (propofol, etomidato y tiopental) sobre la actividad motora del EES empleando manometría de alta resolución.

## **5.9. PROTECCIÓN DE LA VIA AÉREA Y BRONCOASPIRACIÓN.**

Como se ha visto, los hipnóticos causan alteraciones en el nivel de conciencia y pueden afectar al EES, impidiendo el correcto desempeño de su función y poniendo así en riesgo la vía aérea.

La protección de la misma frente a la aspiración es una suma de varios elementos: los reflejos de la vía aérea; el EES (aspecto en el que nos centramos en este estudio); y la presión barrera (que a su vez depende de la presión intragástrica y del EEI) <sup>153</sup>.

Cuando se administra anestesia general en una situación de vulnerabilidad de la vía aérea, se realiza una técnica llamada “inducción en secuencia rápida” (Rapid Sequence Induction, RSI), con la intención de minimizar los riesgos asociados. Para ello se planifica el proceso, administrando alto flujo de oxígeno

con antelación, teniendo disponible una fuente de aspiración, los instrumentos necesarios para llevar a cabo la intubación, y la medicación a administrar. Los fármacos que se emplean son, esencialmente, un hipnótico y un relajante muscular de corto inicio de acción. El objetivo es realizar la intubación orotraqueal rápidamente, con la intención de que la vía aérea se encuentre desprotegida el menor tiempo posible.

Durante el procedimiento asimismo se suele realizar la maniobra de Sellick: Consiste en aplicar una presión externa perpendicular al cartílago cricoides, lo cual genera un aumento en la presión intraluminal del EES, reforzando así este elemento en la protección de la vía aérea. No sólo se ha visto que se incrementa la presión del EES sino también la longitud de dicho esfínter. Estudios antiguos sugerían que la maniobra de Sellick, de forma secundaria, producía una relajación en la presión del EEI. Recientemente se ha rechazado esa hipótesis. Tal discrepancia puede explicarse por las diferencias en las técnicas de medición y los instrumentos empleados, con las limitaciones que conllevan<sup>46,159-161</sup>.

La consecuencia más temida de que quede la vía aérea expuesta en este contexto es la aspiración. Con ello se refiere a la entrada de material procedente de la cavidad oral o del tracto gastrointestinal superior en la vía aérea.

Se ha estimado una incidencia de aspiración en torno a 3 por cada 10000 procedimientos anestésicos, aunque estas cifras pueden ser muy superiores en situaciones de emergencia. En cualquier caso, la verdadera incidencia de broncoaspiración es difícil de precisar, ya que en muchos casos no es presenciada o es silenciosa.

Son factores predisponentes:

- Alteración de los reflejos de la vía aérea y de la motilidad de los esfínteres esofágicos superior y/o inferior. Disfagia. Pueden ser parte de la comorbilidad del paciente (ej. enfermedades neurodegenerativas, ictus, trastornos de la motilidad esofágica) o una consecuencia de un acto médico (ej. anestesia general o sedación).
- Aquellas circunstancias que implican la existencia de contenido gástrico: cirugía de urgencia, ausencia de ayuno, condiciones que interfieren con el vaciamiento gástrico (obesidad, gestación, diabetes, patología digestiva obstructiva...), etc.

Durante una cirugía de urgencia se dan, mínimo, dos factores de los referidos: el ayuno no está garantizado y los mecanismos de protección de la vía aérea se ven mermados por la anestesia general que se administra.

En caso de que se produzca broncoaspiración existen potenciales complicaciones asociadas tales como la neumonitis química y la neumonía aspirativa.

El primero de los casos se asocia al contacto del parénquima pulmonar con sustancias de pH inferior a 2,4, lo cual genera una inflamación importante; se produce una quemadura química del árbol bronquial y del parénquima pulmonar. Clínicamente se aprecia de forma precoz disnea, hipoxemia, taquicardia y fiebre; así como exploración pulmonar y radiografía anormales. El curso clínico de la neumonitis es más rápido que el de la neumonía y su resolución suele ser temprana.

En cuanto a la neumonía aspirativa, ésta se asocia a la aspiración de gran contenido de tracto digestivo superior u orofaríngeo. Muy frecuentemente el

contenido aspirado presenta un pH mayor de 2,5; lo cual desencadena una infección pulmonar aguda ya que es más probable que el residuo se encuentre colonizado por bacterias.

Tanto los pacientes que desarrollan neumonitis como neumonía son candidatos a desarrollar Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS)<sup>161-165</sup>.

El primer caso documentado de muerte por aspiración de contenido alimenticio durante un acto anestésico tuvo lugar en 1862, sin embargo no fue hasta 1946 cuando Mendelson describió la fisiopatología, las complicaciones y los factores de riesgo de la aspiración pulmonar. Desde entonces se ha convertido en una consideración extremadamente importante para la práctica anestésica<sup>164,166-168</sup>.

Dados los riesgos asociados a la aspiración pulmonar, es crucial la prevención.

Por ello consideramos necesaria la realización de este estudio: Las conclusiones obtenidas pretendemos que sean aplicables a las circunstancias más desfavorables, cuando conocer qué hipnótico emplear durante la inducción anestésica de urgencia puede ser definitivo para contribuir a preservar la seguridad de la vía aérea y así minimizar los riesgos.



## **6. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

## 6.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El EES está compuesto por fibras musculares tónicas y fásicas, así como por abundante tejido endomisial. Gracias a todo ello es capaz de mantener un tono basal pero a la vez comportarse como una estructura dinámica que se adapta a los cambios y participa en una variedad de reflejos para proteger la vía aérea de la broncoaspiración.

Estas cualidades, asociadas a la distribución asimétrica de las presiones que genera, han hecho del EES una estructura difícil de medir con manometría. Dicho esfínter cambia de posición ante los estímulos, como pueden ser por ejemplo los inherentes a la técnica empleada por la manometría convencional, al hacer retirada de la sonda de forma estacionaria o rápida. Por ello, hasta hace unos años, las mediciones manométricas eran mucho más frecuentes en el esfínter esofágico inferior que en el superior.

Hoy en día, gracias a la manometría de alta resolución, que posee muchos más sensores que la convencional y es más precisa, se está analizando más en profundidad el comportamiento del EES.

En casi todos los estudios publicados se emplean anestésicos locales o sedación para introducir la sonda. A juzgar por los hallazgos hasta la fecha acerca cómo estos fármacos afectan al EES, nos parece difícil creer que no influyan en las mediciones de la presión del EES y que por tanto, quizá puedan restar validez a los resultados.

Por ello, consideramos necesario este estudio, para conocer cómo afectan los hipnóticos al EES evitando posibles sesgos de medicación concomitante. Por

otra parte, la realización de mediciones de manometría sin sedación no implica riesgos ni grandes molestias para el paciente. De hecho, así se hace en la mayor parte de los estudios manométricos realizados en los servicios de aparato digestivo.

Los fármacos empleados han sido aquellos utilizados habitualmente, ya que pretendemos trasladar nuestras conclusiones a práctica diaria. Sería útil y seguro para el paciente conocer qué hipnótico, de los comúnmente empleados, contribuye en mayor medida a prevenir la broncoaspiración. Las conclusiones obtenidas tendrían mayor relevancia en la cirugía de urgencias, donde el ayuno no está garantizado y deberíamos administrar anestesia general. La falta de estudios previos evaluando como pretendemos el EES en este contexto, nos ha llevado a incluir en nuestra investigación este aspecto.

Por tanto, estudiaríamos el efecto de hipnóticos empleados en la práctica habitual como son propofol, etomidato o tiopental; administrados en un tiempo de 30 s. emulando una inducción de urgencias; sin sedantes ni otra medicación previa; con objeto de valorar cómo afectan a la presión de reposo del EES, medida con manometría de alta resolución en estado sólido. Y para monitorizar el grado de depresión del nivel de conciencia que estos hipnóticos generan, emplearíamos la entropía, que es una técnica monitorización de la actividad electroencefalográfica de amplio uso y no invasiva. Así podríamos relacionar posteriormente, como objetivo secundario, los valores asociados al nivel de conciencia con las presiones en el EES. Dado que el EES se ve influido por el tronco del encéfalo, consideramos interesante establecer la posible relación entre el grado de profundidad anestésica valorado por entropía y el descenso de la presión de reposo del EES valorado por HRM.

## 6.2 HIPÓTESIS

- Los hipnóticos producen una alteración del mecanismo de barrera del EES al disminuir la presión y la longitud del EES.
- Los hipnóticos producen una disminución de la entropía.
- La respuesta del EES es distinta para los diferentes hipnóticos
- Propofol y tiopental causan un descenso en las variables hemodinámicas y respiratorias, probablemente en mayor medida que el etomidato.
- Las alteraciones de la entropía y de la presión de reposo del EES ocasionadas por los hipnóticos están relacionadas entre sí.

## **6.3 OBJETIVOS**

### **6.3.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Analizar el efecto de los hipnóticos propofol, etomidato y tiopental sobre la presión de reposo del EES.

### **6.3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Analizar como afectan los hipnóticos a:
  - Las variables hemodinámicas y respiratorias.
  - La longitud del EES.
  - La entropía.
- Identificar la posible relación entre las variaciones de la presión de reposo del EES y de la entropía.



## **7. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se trata de un estudio de cohortes. En el estudio han participado tres anesthesiólogos (dos investigadores colaboradores además del investigador principal), así como un médico especialista en digestivo. Uno de los colaboradores realizó todas las inducciones anestésicas de los tres grupos y otro de los colaboradores se encargó de realizar los registros, entregando los datos al investigador principal tras finalizar la recogida de los mismos.

Los grupos fueron denominados por los colaboradores con un color cuya relación con el fármaco utilizado era desconocida para el investigador principal que posteriormente los analizó; la relación establecida por el anesthesiólogo que recogió los datos fue: grupo naranja – grupo P (propofol), grupo azul – grupo E (etomidato), y grupo morado – grupo T (tiopental). La decodificación correspondiente se realizó una vez finalizado el análisis de los datos.

El investigador principal realizó el análisis y comparativa de los tres grupos sin saber qué inductor había sido utilizado en cada uno de ellos. El protocolo de recogida de datos se realizó de manera exhaustiva para garantizar la reproducibilidad del estudio.

El objetivo del estudio era, de manera exploratoria, evaluar la respuesta del EES a los hipnóticos empleados aplicando una metodología novedosa en este tipo de análisis de la presión del esfínter: no se emplearía sedación ni anestésico local para introducir la sonda de manometría y se incluirían en la muestra pacientes mayores de 65 años.

Estos dos condicionantes muy probablemente dificultarían el reclutamiento de la muestra; sin embargo, se decidió asumirlo ya que podría aportar información útil incluso para potenciales estudios posteriores. El tamaño muestral finalmente fue similar a trabajos previos semejantes al nuestro: entre 8 y 50 pacientes fueron reclutados en estudios similares<sup>47,58,79,140,149,150,155,158</sup>.

## **7.2. VARIABLES DEL ESTUDIO.**

### **7.2.1. Variables resultado.**

#### 7.2.1.1. VARIABLE PRINCIPAL.

- Valores de la presión de reposo del esfínter esofágico superior en situación basal y tras la inducción con propofol, etomidato y tiopental.

-

#### 7.2.1.2. VARIABLES SECUNDARIAS.

- Parámetros hemodinámicos y respiratorios y su alteración tras la inducción anestésica:

- Saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>)

- Presión arterial media (PAM)

- Frecuencia cardíaca (FC)

- Otros efectos de los hipnóticos en el esfínter esofágico superior.

- Valor de entropía y su variación tras la administración de los hipnóticos.
- Clasificación de Michigan de la percepción intraoperatoria.
- Relación entre la variación de la presión del EES y de la entropía bajo el efecto de los hipnóticos.

### **7.2.2.- Variables independientes.**

- Sexo.
- Edad.
- Riesgo anestésico (ASA- American Society of Anesthesiologists).
- IMC.

### **7.3. POBLACIÓN EN ESTUDIO.**

La población en estudio estuvo constituida por pacientes adscritos a la atención del Servicio Madrileño de Salud, subsidiarios de cirugía general intervenidos quirúrgicamente de forma programada en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Se empleó una tabla de números aleatorios para asignar los pacientes a cada grupo de hipnótico. En el momento en que se sabía qué fármaco correspondía, se preguntaba al anestesiólogo titular del quirófano cuál iba a ser el hipnótico de su elección. Sólo en caso de que coincidiera su decisión con el fármaco que debía ser administrado según la tabla de números aleatorios, la medición se

llevaba a cabo. De esta forma se aseguraba la aleatoriedad del proceso sin intervención alguna por nuestra parte.

Se propuso incluir en el estudio a 50 pacientes. De ellos, 7 no entraron a formar parte del mismo por falta de coincidencia entre el fármaco a administrar según la tabla de números aleatorios y el elegido por el anestesista titular del quirófano; 15 pacientes rechazaron participar; otros 3 fueron excluidos al no superar los test de disfagia o reflujo gastroesofágico.

Todos los pacientes otorgaron libremente su consentimiento informado por escrito (anexos 1, 2, 3) y fueron intervenidos entre los meses de enero de 2017 y julio de 2019.

Todos los pacientes eran de 35 a 85 años de edad, de ambos sexos, y habían sido clasificados en la consulta preanestésica previa, en relación a su riesgo anestésico, dentro de los grupos I, II ó III de la ASA.

#### **7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

**Los pacientes debían cumplir todas las condiciones siguientes:**

- Pacientes clasificados por un anesesiólogo no participante en el estudio, en la consulta preanestésica previa como pertenecientes a las clases I, II o III de la clasificación ASA, en base a su riesgo anestésico.
- Pacientes pertenecientes a ambos sexos, indistintamente.

- Pacientes integrados en un rango de edad comprendido entre los treinta y cinco y los ochenta y cinco años.
- Pacientes candidatos a cirugía electiva programada y que precisaran anestesia general.
- Estar adecuadamente informados oralmente y por escrito acerca del estudio.
- Aceptación voluntaria del paciente a colaborar en el estudio, habiéndose obtenido su consentimiento por escrito y pudiendo revocar el mismo durante y posteriormente al estudio.

## **7.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

**Los criterios de exclusión fueron los siguientes:**

- Padecer alergia o hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos utilizados o a algún producto que pudiera originar reacciones cruzadas con cualquiera de ellos.
- Estado de gestación.
- Historia de patología psiquiátrica o tratamiento con psicofármacos.
- Encontrarse bajo tratamiento de ciertos fármacos que puedan alterar la motilidad esofágica: procinéticos, sedantes, antagonistas de los canales del calcio, nitratos, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, teofilina, antipsicóticos, toxina botulínica.
- Haber sido intervenidos de cirugía gastroesofágica

- Aquellos que por motivos anestésicos (ventilación o vía aérea difíciles, por ejemplo) o médicos, pudieran ofrecer problemas y riesgos asociados durante el proceso.
- Alteración de la función renal o hepática que pudiera alterar la farmacocinética de los inductores.
- Renuncia a la firma del consentimiento informado, no otorgando por tanto, autorización para participar en el estudio.
- No reunir todos los criterios de inclusión.
- Patología esofágica, incluidas enfermedad por reflujo gastroesofágico o disfagia. Dada la frecuencia con la que se padecen estas dos últimas afectaciones, se aplicaron test para descartar la posibilidad de incluir a aquellos que no estuvieran diagnosticados pero que sí las presentaran. Se les realizaron dos cuestionarios: “GERD-Q” (GastroEsophageal Reflux Disease-Questionnaire) para descartar la presencia de reflujo gastroesofágico; y “EAT-10” (Eating Assesment Tool) para descartar disfagia<sup>67-69,169</sup> (anexos 4 y 5).

## **7.6. CRITERIOS DE RETIRADA.**

Se consideraban criterios para la retirada del estudio aunque hubieran cumplido previamente los criterios de inclusión y se hubieran recogido los datos y el registro durante la inducción, aquellos casos en los que:

- Habiendo dado su consentimiento, cambiaran posteriormente de opinión y decidieran no participar en el estudio o, habiendo iniciado la participación en el mismo, desistieran de continuar.
- Por cambios en su estado general o por hallazgos en el preoperatorio, precisaran de una técnica de inducción anestésica diferente a la detallada en el protocolo.
- Presentaran variación  $\geq 20\%$  de la presión arterial o de la frecuencia cardiaca respecto a las mediciones basales; o valores de saturación de oxígeno  $\leq 93\%$ . Si en algún momento, a lo largo del estudio, se presentaban estos hallazgos, se suspendía el registro y el paciente era retirado<sup>91,94,96,98,111</sup>.
- Tras la monitorización inicial en el quirófano, y al presentar parámetros anormales no previstos, no fueran candidatos a someterse al protocolo de inducción previsto en el estudio por cuestiones médicas.
- Presentaran signos de superficialización anestésica. Esta condición era comprobada mediante signos clínicos, los parámetros hemodinámicos, el reflejo palpebral, así como el valor de entropía.

## **7.7. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA.**

### **7.7.1. Aprobación por el comité de ética.**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos en sus reuniones del 4 de mayo de 2016, acta 5.1/16; y del 8 de junio de 2016,

acta 6.1/16, en que se informó favorablemente sobre la realización del proyecto presentado por Elena Sanz Sanjosé como investigadora principal en el Hospital Clínico San Carlos donde se realizó el estudio (anexos 6, 7 y 8), certificando que:

- Se cumplieron los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio estando justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Era adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles eran adecuados para llevar a cabo el estudio.
- Se cumplieron los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

#### **7.7.2. Estudios preoperatorios y consentimiento informado.**

El día previo a la realización de la intervención, si el paciente se encontraba ya ingresado, o unas horas antes en caso de que no fuera así, uno de los investigadores colaboradores realizaba una visita al paciente a su habitación. Se comprobaba mediante una entrevista, los detalles acerca los antecedentes de salud, su medicación habitual, intervenciones previas, alergias...en definitiva, todo lo ya encuestado en la visita preanestésica reglada a la que

acuden todos los pacientes. Se confirmaban los datos de talla y peso, así como los parámetros de presión arterial, frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno. Además, inspeccionábamos con exhaustividad aquellos elementos de la anatomía que nos podían dar indicios de ventilación o intubación difíciles. Este aspecto era especialmente importante por dos razones: seguridad para el paciente, para tomar las precauciones y decisiones adecuadas; y alertarnos acerca de quienes debían ser excluidos del estudio por este motivo.

- Como signos de potencial dificultad para la ventilación manual se comprobaba: si presentaban obesidad, la existencia de barba, la ausencia de dientes...

- En la valoración de posible vía aérea de difícil intubación se realizaba el test de Mallampati y test de la mordida y se verificaba: si existía limitación para la flexo-extensión cervical, la distancia tiromentoniana, la presencia de incisivos prominentes, la existencia de retrognatía, si presentaba posibles restricciones a la apertura bucal...

Se revisaron las pruebas complementarias previamente a la cirugía. A todos los pacientes se les había realizado electrocardiograma, radiografía de tórax y analítica (que incluía hemograma, bioquímica básica y coagulación). A otros pacientes, en función de su patología, se les habían practicado otras pruebas que también revisábamos tales como: ecocardiograma, espirometría, prueba de esfuerzo, Tomografía Axial Computerizada (TAC)...

Por otra parte, se realizaban test de screening para despistaje de disfagia y ERGE<sup>66</sup>:

- Se empleó la escala EAT-10 (Eating Assesment Tool) para descartar la presencia de disfagia<sup>67,169</sup>. Se trata de una encuesta sencilla que puede

rellenar el paciente por sí solo. Consta de 10 preguntas, en las cuales el paciente debe puntuar de 0-4 en función de la intensidad de los síntomas. Si la puntuación global del test es de 3 o más es posible que padezca disfagia. Se ha comprobado en estudios su excelente consistencia interna, su reproducibilidad y su validez en los criterios empleados.

- Para descartar la existencia de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) se empleó el cuestionario GERDQ (Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire). Estudios para validar este test, afirman que puede ser una herramienta útil para guiar en el diagnóstico de la ERGE pero nunca una herramienta única. Su uso pragmático consistiría en llamar la atención del médico sobre qué pacientes podrían necesitar pruebas complementarias como una pHmetría. Durante la realización del GERD-Q los pacientes evalúan el número de días que han presentado síntomas o precisado medicación para este tipo de clínica en los 7 días previos. El cuestionario consta de 4 predictores positivos para ERGE (ardores, regurgitación, alteración del sueño, empleo de fármacos para el RGE) que son puntuados en una escala de 0-3 (siendo 0 nada; 3 el máximo). También consta de 2 predictores negativos (dolor epigástrico y náusea) que son puntuados en una escala de 3-0 (siendo 3 nada y 0 máximo). El resultado total se obtiene sumando la puntuación de las 6 preguntas con lo que se obtiene una cifra entre 0 y 18. Una puntuación  $\geq 8$  indica posible ERGE<sup>68,69</sup>.

Una vez todos los resultados de la anamnesis, de las exploraciones y de las pruebas complementarias permitían incluir al paciente en el estudio, éste era informado por el anestesiólogo verbalmente y por escrito, acerca del protocolo que se pretendía aplicar y del grupo en el que sería incluido. La asignación de

los fármacos a cada paciente de la muestra se realizaba de forma aleatoria mediante una tabla de números aleatorios. Se invitaba al paciente a participar en el estudio, para lo que se le solicitaba su consentimiento en caso de estar de acuerdo con todos los puntos expuestos en el documento de consentimiento informado (anexos 1, 2, 3).

Se les otorgaba a los pacientes el tiempo necesario para comprender el procedimiento del estudio en el que podían participar y se les daba la oportunidad de preguntar las dudas correspondientes. Una vez lo comprendían y accedían voluntariamente a participar, firmaban el consentimiento. Se les puso en conocimiento de que en cualquier momento podían cambiar de opinión sin que se les pusiera ninguna objeción al respecto en base derecho a ejercer la revocación del mismo en base al Artículo 17 del Capítulo II de la Ley Orgánica 15/1999.

### **7.7.3. Monitorización durante la inducción.**

Se comprobaban los datos del paciente, el informe preanestésico y la firma de los consentimientos correspondientes en el área prequirúrgica y en el antequirófano antes de pasar a quirófano.

Una vez situado el paciente en la mesa de operaciones (fig 9), se monitorizaba con:

- Electrocardiograma (ECG) continuo de cinco derivaciones (RA, LA, LL, RL y N), que permite el registro de las derivaciones periféricas (I, II y III), las unipolares de los miembros (aVR, aVL y aVF) y las precordiales (V1 a V6). De

elección, se fijaban en el monitor las derivaciones II y V5 para que se mostraran de forma continua. Asimismo, el monitor realizaba análisis computerizado de las variaciones del segmento ST en relación a la línea isoeleétrica y análisis de arritmias. La monitorización del ECG se llevaba a cabo gracias al módulo de monitorización hemodinámica para S/5Avance® de General Electric, que incluye en ese mismo módulo la entrada para análisis de pulsioximetría, presión arterial invasiva y no invasiva y la temperatura. En relación al ECG, los datos aportados al estudio fueron la evaluación continua de la frecuencia cardiaca durante todos los registros.



Figura 9. Monitor de parámetros hemodinámicos y respiratorios: PANI, FC, SatO<sub>2</sub>.

- Pulsioximetría con entrada en el módulo de monitorización hemodinámica del monitor para S/5Avance® de General Electric. Se colocó en el brazo opuesto al

que se empleaba para monitorizar la presión arterial para evitar artefactos y en el mismo brazo donde estaba canalizada la vía venosa periférica.

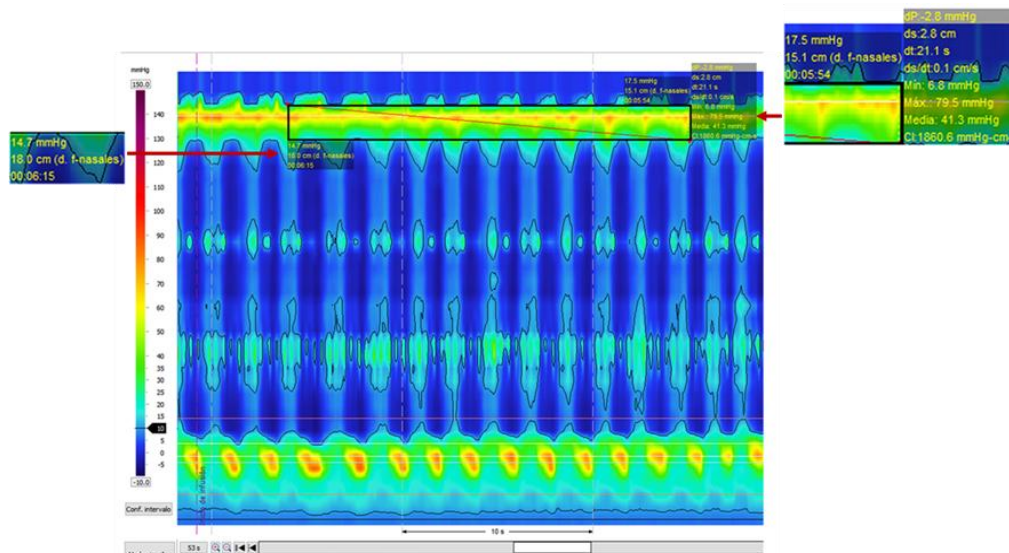
- Presión arterial no invasiva (PANI) continua, también conectada al módulo de monitorización hemodinámica de General Electric para el sistema S/5Avance®. El manguito de presión arterial con una longitud adecuada al diámetro del brazo del paciente, se colocó en el miembro superior opuesto a donde estaba canalizada la vía periférica para no interferir con la administración de los hipnóticos durante el estudio.

- Manometría de alta resolución (HRM) en estado sólido (Sierra Scientific Instruments, Given Imaging, Los Angeles, CA Medtronic, Irlanda). La Figura 10 muestra el equipo de manometría de estado sólido de alta resolución.



**Figura 10. Equipo de manometría de alta resolución.**

El módulo de manometría de alta resolución ManoScan™ ESO permite la adquisición y grabación de estudios de manometría. La sonda de manometría tiene un diámetro de 4,2 mm y está formada por 36 sensores circunferenciales espaciados a intervalos de 1 cm (Medtronic, Irlanda). Cada sensor consta de 12 segmentos de detección distribuidos radialmente, que detectan presiones en una longitud de 2,5 mm. Los catéteres crean una imagen de presión utilizando 36 canales y 432 puntos de medición. Las presiones sectoriales se promedian dentro de cada sensor mediante la tecnología de transducción de presión “Tact Array”. Los datos adquiridos por manometría se representaban en tiempo real como gráficos "topográficos" (fig. 11). El diagrama de contorno muestra la presión codificada en color, con la ubicación del canal del sensor a lo largo del eje vertical y el tiempo a lo largo del eje horizontal.



**Figura 11. Registro de manometría de alta resolución con línea isobárica a 10 mm Hg activada.** El recuadro fija los límites mediante el “SmartMouse” para medir la presión del EES. “SmartMouse” es una herramienta del software utilizado en la HRM en estado sólido (Mano View) que permite determinar las presiones máxima, mínima y media del EES así como la longitud en un área seleccionada.

Los datos obtenidos con ManoScan eran grabados y posteriormente analizados mediante el software Manoview V. 3.01 (Medtronic Irlanda). Este programa utiliza el mismo método de representación gráfica, permite analizar más de 50 parámetros y dispone de una serie de herramientas informáticas complementarias para el análisis. En el presente estudio se utilizó la herramienta denominada “SmartMouse™” que proporcionaba información analítica de las áreas seleccionadas (fig. 11).

- Entropía espectral para monitorizar el nivel de conciencia. Previa limpieza de la piel con una gasa con alcohol, se colocaba un sensor de tres electrodos específico de entropía en la frente del paciente antes de comenzar la inducción.



**Figura 12. Sensor de entropía y su módulo.**

El electrodo número 1 se colocaba en la línea media y el sensor número 3 en la región temporal a ser posible evitando la arteria del mismo nombre para minimizar artefactos. El sensor, a continuación, se conectaba mediante un cable al módulo de monitorización de entropía espectral comercializado por Healthcare Technologies® (fig. 12), integrado en el aparato de anestesia Datex Ohmeda, empleada en nuestro estudio. Se monitorizó la entropía de estado (SE) exclusivamente.

#### **7.7.4. Monitorización intraoperatoria.**

Añadida a la monitorización necesaria para nuestro estudio, ya descrita, existía esta otra monitorización. Se emplearía en caso de que surgiera cualquier complicación o imprevisto, véase la necesidad de ventilar manualmente a un paciente que accidentalmente presentara apnea durante el estudio; o bien, una vez finalizadas nuestras mediciones, para terminar la inducción de anestesia general que se le iba a realizar al paciente para la cirugía programada.

Los parámetros monitorizados por el ventilador y el sistema modular S/5 Avance® de Datex Ohmeda, en relación a la ventilación, eran:

Áreas digitales:

- Relación de O<sub>2</sub>/Aire u O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O.
- Flujo de gas fresco.

- Volumen corriente para la ventilación controlada por volumen o límite de presión inspiratoria en el caso de que se administre ventilación controlada por presión.
- Frecuencia respiratoria.
- Relación inspiración/expiración
- Presión Positiva Espiratoria (PEEP)
- Fracción inspirada y espirada de O<sub>2</sub>, de N<sub>2</sub>O y de halogenados.

Áreas de Curvas:

- Curva de presiones con los valores de presión pico, presión media y presión plateau (en el caso de pausa inspiratoria).
- Curva de flujo inspiratorio y espiratorio.
- Curva de capnografía y fracción inspiratoria y espiratoria de CO<sub>2</sub>.
- Curva de presión/volumen.
- Presiones pico, media, plateau y PEEP.
- Volúmenes inspiratorios y espiratorios, tanto volumen minuto como volumen corriente.
- Complianza y resistencia de la vía aérea.

#### **7.7.5. Técnica anestésica y recogida de datos.**

Una vez el paciente entraba en el quirófano y se colocaba sobre la mesa de operaciones, se monitorizaba como se ha descrito previamente. Se canalizaba una vía venosa periférica.

Se conectaba al sistema modular S5 ® de Datex Ohmeda, mediante una conexión en serie, un ordenador tipo PC modelo Latitude® de la marca Dell con software específico instalado para la recolección de todos los datos administrados por el monitor. El programa utilizado fue el programa S/5 Collect ® suministrado por General Electric S.L, que permite el registro continuo de los valores aportados por el monitor y la posterior conversión de este registro en una base de Excel ® que presenta estos valores segundo a segundo.

Uno de los investigadores colaboradores se encargaba de realizar la inducción según el protocolo que exponemos a continuación y otro se dedicaba exclusivamente al registro informático y la creación de los archivos específicos de cada paciente que posteriormente serían analizados.

Un médico especialista en digestivo, experto en manometría y con amplia experiencia en su uso, se encargaba de la colocación de la sonda y de realizar las mediciones pertinentes, sincronizando su labor con la de los otros dos investigadores colaboradores anestesiólogos.

Los datos recogidos eran analizados más tarde por el anestesiólogo principal, que no era por tanto el mismo que había realizado la inducción y que, por ello, desconocía el grupo real asignado a cada paciente, sólo un color asociado por el anestesiólogo colaborador a cada grupo de pacientes.

Inicialmente se tomaba una medición basal de los parámetros monitorizados, en concreto: presión arterial no invasiva, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y entropía de estado.

En el estudio tuvimos que decidir entre analizar el registro de la entropía de estado o de respuesta, ya que el programa sólo permitía recoger de forma

continúa cuatro parámetros y tres de ellos eran la presión arterial no invasiva, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno.

Se decidió utilizar la entropía de estado (SE) ya que, aunque toma más tiempo para dar un valor que la entropía de respuesta, los datos que proporciona son más fiables frente a posibles artefactos o a la interferencia de la actividad muscular (más aún teniendo en cuenta que nuestros pacientes no recibían relajante muscular) y, dado que lo que nos interesaba era conocer cuándo había descendido el nivel de conciencia tras la administración de un hipnótico, nos pareció lo más apropiado<sup>135,141,142,146,170</sup>.

Se evitó administrar premedicación alguna a los pacientes para evitar alteraciones en las mediciones de la entropía o de la manometría.

El protocolo de actuación fue como sigue:

1. Los pacientes se encontraban en ayunas y en decúbito supino; se les aplicaba la monitorización habitual con entropía, electrocardiograma, pulsioxímetro y esfigmomanómetro.
2. A continuación, se les introducía cuidadosamente la sonda de manometría debidamente lubricada a través de la nariz para colocarla desde la hipofaringe hasta el estómago.
3. Se esperaba 1 minuto para permitir que el paciente se acomodara a la sonda. Mientras, se le estaba preoxigenando mediante una mascarilla facial a 10 lpm.

4. Pasado este tiempo, se realizaba una medición inicial basal.

5. A continuación, empleando una bomba de infusión, se administraba por vía intravenosa el correspondiente hipnótico en el espacio de tiempo de 30 segundos.

Las dosis empleadas fueron: 2 mg/kg para propofol (Propofol Fresenius®), 0,4 mg/kg para etomidato (Hypnomidate®) y 4 mg/kg para tiopental (Pentotal®). Su administración se realizó con una bomba de infusión continua modelo Pluma® de la casa Hospira. En el caso del tiopental se diluyeron 1000 mg en 40 ml; en el del etomidato, se diluyeron 40 mg en 40 ml y, para el propofol, se utilizaron viales precargados por la casa farmacéutica para infusión de propofol Fresenius® a una concentración de 10 mg/ml. En cada caso se programaba el volumen a infundir en relación al peso del paciente y la concentración precargada.

6. A partir de este momento, manteniendo la vigilancia del paciente y de los parámetros monitorizados, se esperaba a que la entropía descendiera a un valor mínimo de 60, momento a partir del cual se extraería la sonda de manometría y terminaría el estudio.

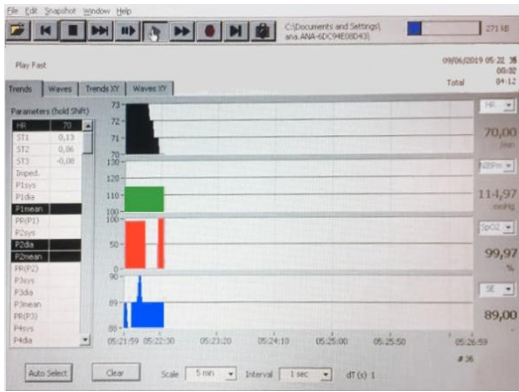


Figura 13.1

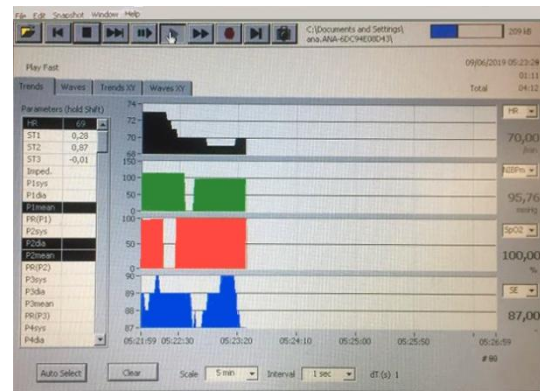


Figura 13.2

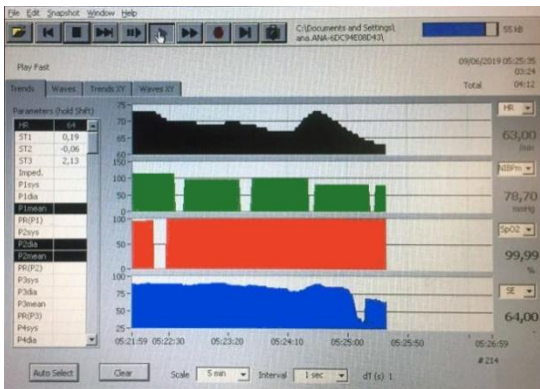


Figura 13.3

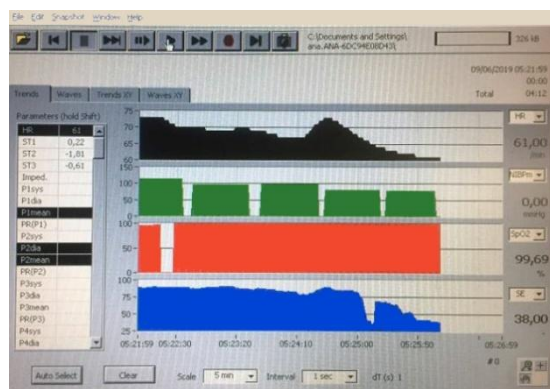


Figura 13.4

Figura 13. Registro de PAM, FC, SatO<sub>2</sub> y SE mediante S5 Collect. Se puede apreciar la progresión de las curvas a lo largo de las 4 imágenes consecutivas (13.1-13.2-13.3-13.4). Se mide segundo a segundo. Obsérvese en la derecha de las fotografías cómo van modificándose los valores de los parámetros medidos a lo largo del tiempo. Este registro se ha realizado desde el momento inicial (basal) hasta que la entropía cae por debajo de 60 por efecto del hipnótico administrado.

Simultáneamente a todo lo referido, se iban recogiendo segundo a segundo los datos de PAM, FC, SatO<sub>2</sub>, y SE gracias al programa S/5 Collect ® que estaba instalado en el ordenador portátil conectado al monitor de anestesia (Figs 13.1, 13.2, 13.3, 13.4).

También, el registro de la sonda de manometría se iba llevando a cabo mediante ManoScan y era analizado mediante el software Manoview (Sierra Scientific Instruments).

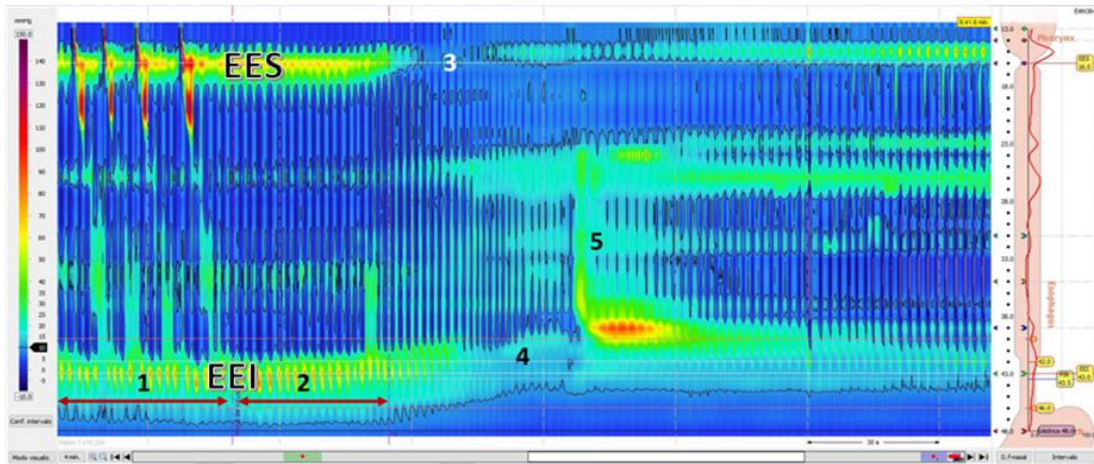
Todos los datos, tanto de S5Collect como de ManoScan, se recogían posteriormente en una hoja diseñada por el equipo investigador basada en una tabla de Excel®.

Aunque los registros de presión media de reposo del EES y de entropía eran continuos a lo largo de todo el estudio, se ha centrado la atención en las siguientes mediciones:

- Basal: al inicio, una vez había transcurrido 1 minuto para que el paciente se acomodara a la sonda.
- Una vez el hipnótico ha hecho su efecto: este momento se identificó con el descenso de la entropía por debajo de 60.

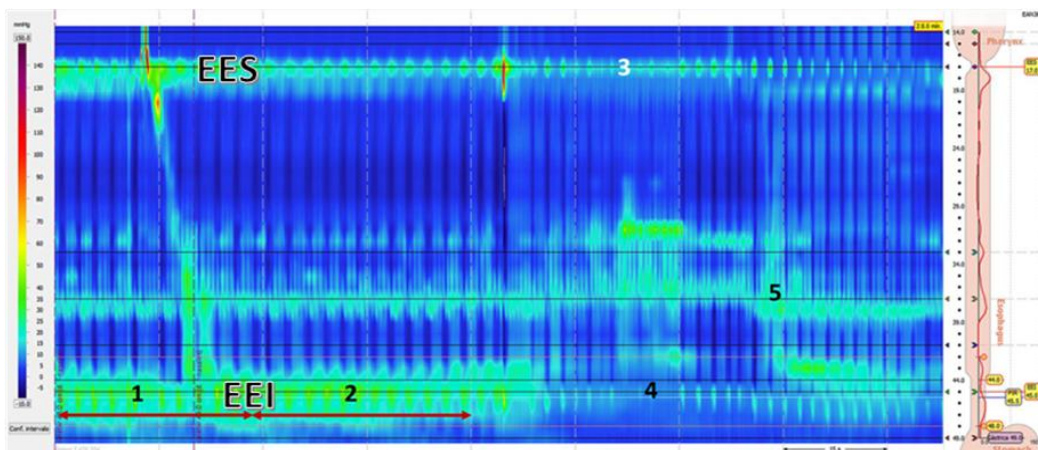
La caída de la presión del EES entre un estado y otro es el parámetro que se compara según el hipnótico administrado.

En las figuras 14, 15, 16, 17 se muestran algunos ejemplos de registros de manometría que tuvieron lugar durante nuestro estudio.



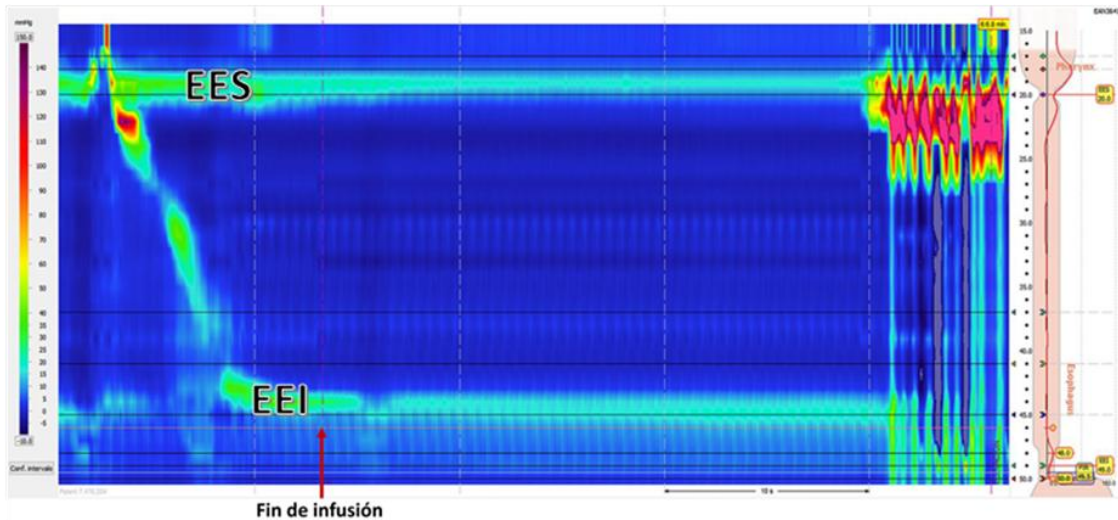
**Figura 14. Registro de manometría en un paciente al que se administró propofol.**

El gráfico muestra condiciones basales de normalidad en la parte izquierda (1): El tono del EES está conservado y se aprecian 4 degluciones. A continuación se administra el hipnótico (2) y se produce la relajación del EES (3) y en menor grado del esfínter inferior (4). Se aprecia posteriormente actividad espontánea del músculo liso del cuerpo esofágico y del EEI (5).

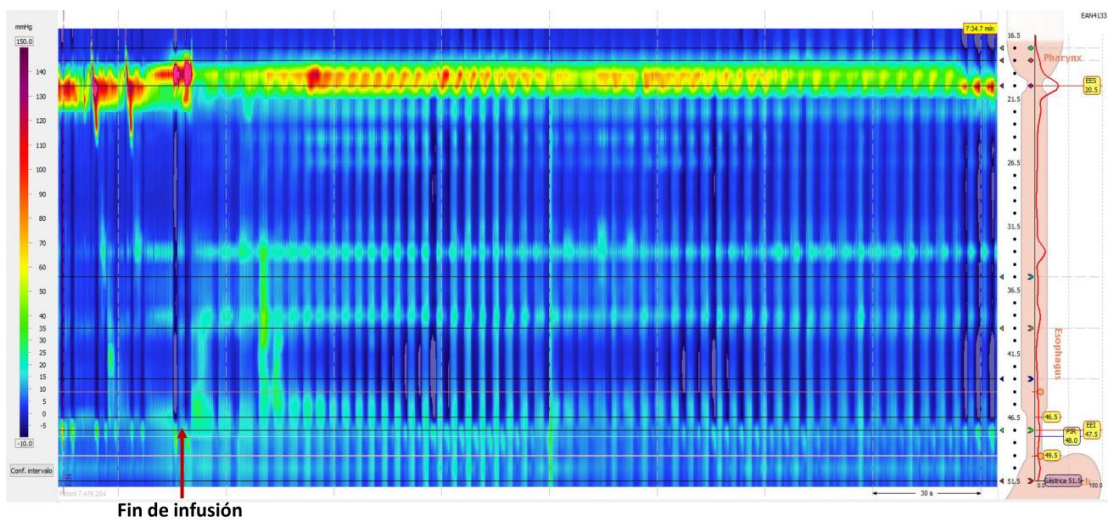


**Figura 15. Registro de manometría en un paciente que recibió etomidato.**

En comparación con la figura 10, la presión basal (1) del EES es de menor magnitud así como el grado de descenso de la misma (2) tras la administración del hipnótico. Se puede apreciar una disminución de la longitud del EES (3) cuando disminuye su tono. Coincidiendo con este acontecimiento, se puede apreciar también una disminución de la presión del EEI (4), y posterior aparición de actividad (contracción simultánea de baja amplitud) del músculo liso del esófago (5).



**Figura 16. Registro de manometría en un paciente al que se le administró tiopental.** La presión del EES desciende, se produce apnea (no se aprecian variaciones en la presión con la respiración) tras la administración del hipnótico. Se puede observar hacia el final del registro, las marcadas variaciones de presión del EES en relación con un episodio de arcadas.



**Figura 17. Respuesta incompleta del esfínter al hipnótico.** Tras administrar etomidato, se observa una discreta disminución en la presión del EES manteniendo cierta capacidad de respuesta refleja del mismo durante la respiración. Obsérvese cómo las fases inspiratorias (que son las zonas en azul oscuro a lo largo del cuerpo del esófago) se siguen acompañando de un ascenso en la presión del EES.

La razón de esperar 1 minuto para realizar la medición basal es debido a que existe un periodo variable, justo tras la colocación de la sonda de manometría, durante el cual, la presión del EES puede estar elevada como consecuencia de la estimulación instrumental. De esta manera, se pretende lograr la estabilidad del comportamiento del EES al realizar la medición basal<sup>24,47-49</sup>.

Se consideró que había bajado la entropía cuando ésta tomaba valores menores de 60.

En cuanto a la presión media del EES, se tomó la mediana de los datos obtenidos en nuestro estudio, como el valor límite para decidir qué pacientes considerábamos que habían presentado descenso de la presión media del EES.

El motivo por el que se decidió realizar las mediciones antes y después de la administración del hipnótico fue para que cada paciente fuera su propio control ya que, consultando la bibliografía, el rango de normalidad de presiones basales del EES suele ser bastante amplio y existe gran variabilidad interindividual.

#### **7.7.6. Encuesta en el postoperatorio.**

Transcurridas veinticuatro horas tras la intervención, (si el paciente estaba consciente y extubado) y una semana después (mediante llamada telefónica si había recibido el alta a su domicilio), se realizaba una entrevista estructurada basada en el cuestionario modificado de Brice. La intención era averiguar si algún paciente había presentado algún episodio accidental de recuperación de

la conciencia durante la anestesia general (AAGA, Accidental Awareness during General Anesthesia)<sup>171-173</sup>.

El cuestionario modificado de Brice está basado en seis preguntas:

1. ¿Qué es lo último que recuerda antes de dormirse para su operación?
2. ¿Qué es lo primero que recuerda al despertarse después de la operación?
3. ¿Recuerda algún evento entre los dos momentos anteriores?
4. ¿Soñó con algo durante la operación? Si es así, ¿fue desagradable?
5. ¿Qué es lo más desagradable que recuerda de su operación y anestesia? (¿ruidos, voces, sensaciones, despertarse?)
6. ¿Ha tenido problemas para dormirse o despertarse?

La razón de realizar el cuestionario en el postoperatorio inmediato y en el tardío se debe a la posibilidad de aparición de recuerdos tras unos días de la intervención.

En el caso de que durante el cuestionario modificado de Brice el paciente negara haber tenido memoria explícita de algún evento intraoperatorio, no se realizaban más preguntas.

Sin embargo, si el paciente recordaba algún evento intraoperatorio, se le realizaba otro cuestionario adicional consistente en las 10 preguntas siguientes para profundizar en el evento adverso registrado<sup>174</sup>:

1. ¿Qué percibió: sonidos, sensaciones táctiles, percepciones visuales, dolor, parálisis?
2. ¿Sintió algo en su boca o en su garganta?

3. ¿Qué pasó por su mente?
4. ¿Usted cree que estaba soñando?
5. ¿Cuánto tiempo duró?
6. ¿Trató de alertar a alguien?
7. ¿Cómo era su estado mental antes de la operación?
8. ¿Ha tenido consecuencias debido a esta experiencia vivida?
9. ¿Informó lo sucedido al anestesista o a otro personal del hospital?
10. ¿Ha cambiado su opinión respecto a la anestesia?

Una vez realizado el interrogatorio, se valoró la experiencia del paciente según la Clasificación de Michigan<sup>175</sup>. Este instrumento clasifica los pacientes en cinco niveles, desde la no aparición de ningún recuerdo hasta la situación más grave posible y con mayores repercusiones psicológicas:

Clase 0: No recuerdos.

Clase 1: Percepción auditiva aislada.

Clase 2: Percepción táctil (manipulación quirúrgica, tubo orotraqueal).

Clase 3: Dolor.

Clase 4: Parálisis (sensación de no poder moverse, hablar o respirar).

Clase 5: Parálisis y dolor.

Se añadiría la letra D (Distrés), en aquellos pacientes que reportaran terror, ansiedad o sensación de muerte inminente.

### **7.7.7. Manejo de datos del paciente, confidencialidad.**

Tras el registro de las constantes de cada paciente, el mismo investigador colaborador creó una carpeta en Windows ®, nominada con el color correspondiente al grupo y un número correspondiente al paciente. Esta carpeta contenía tres archivos:

- Archivo de texto consistente en un resumen de los antecedentes médicos relevantes del paciente, los pormenores del procedimiento durante el estudio y la posterior Clasificación de Michigan.
- Registro de manometría proporcionado por el médico especialista en digestivo, donde se podían identificar las presiones del esfínter esofágico superior a lo largo del tiempo.
- El archivo correspondiente al programa S/5 collect ® con las constantes PANI, FC, SatO<sub>2</sub> y entropía recogidas. Existe la posibilidad de abrir este programa “offline” permitiendo recuperar los datos en forma gráfica y numérica. Así se obtenía una tabla de Excel con toda esta información.

El anestesiólogo investigador principal recibió todos los archivos contenidos en la carpeta de Windows ® y creó una tabla de Excel donde, a partir de los registros de manometría, extrajo los datos de presiones máxima, mínima y media del esfínter esofágico superior así como la longitud del mismo, en los momentos concretos del estudio en que se precisaban (al inicio y

posteriormente a la administración el hipnótico). Hizo lo mismo con los datos de S/5 collect ®: seleccionó los valores de PAM, FC, SatO<sub>2</sub> y entropía correspondientes al momento inicial basal y tras la administración del fármaco. De esta manera en una única tabla de Excel (anexo 9) figuraba toda la información unificada en un solo documento con el que se podía trabajar para realizar los pertinentes estudios estadísticos. Todo ello fue guardado también en una memoria portátil que tiene en su poder el investigador principal.

Los datos correspondientes al paciente se trataron y almacenaron de acuerdo a la actual Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos, al decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de esta ley y a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Los datos codificados almacenados en este archivo estaban reversiblemente disociados, de tal forma que a partir de la información contenida en los archivos electrónicos (nº y color de asignación), era posible realizar la operación inversa a la codificación.

Estos datos necesarios para la decodificación se mantuvieron exclusivamente en poder de los investigadores colaboradores y en soporte físico, asignándose de forma exclusiva una relación entre (nº+ color de codificación secuencial) – (inductor utilizado + nº de historia clínica). Este fichero es guardado bajo llave hasta el momento de su destrucción.

En ningún caso, cuando fue necesario obtener copia impresa de alguna hoja de registro de datos, se almacenó ésta junto al fichero de datos que asociaba (nº+

color de codificación) a (inductor + nº de historia clínica). En los casos de copia impresa, el almacenaje de las hojas de recogida de datos en soporte físico de papel, fue responsabilidad del investigador principal que almacenaba el correspondiente archivo S/5 Collect y el archivo de manometría en formato electrónico y que no poseía las claves de decodificación.

Tanto los archivos en formato electrónico S/5 o de manometría asignados al nº de codificación, como la hoja de recogida de datos (almacenados ambos en formato electrónico y en poder de la anesthesióloga que figura como investigadora principal y autora del presente trabajo) y el fichero con los datos de relación (nº + color codificado) – (inductor + nº de historia clínica) (en soporte físico de papel y en poder de los investigadores colaboradores), han sido conservados hasta el momento actual, habiéndose comunicado previamente a los pacientes que serían almacenados durante un periodo de al menos dos años. Durante este periodo, se ha garantizado la correcta conservación de los documentos, facilitando una eventual localización y consulta de la información, para hacer posible un hipotético ejercicio de los derechos de oposición, acceso, rectificación y cancelación por parte de los pacientes o de sus representantes legales, con las condiciones referidas en el Capítulo II, Artículo 25, Párrafo 1 de la Ley Orgánica 15/1999.

Una vez los archivos carezcan de utilidad serán destruidos mediante el formateado de los dispositivos de memoria portátil y, en el caso del fichero físico mediante un dispositivo de destrucción de documentos en papel.

## **7.8. Análisis estadístico.**

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se presenta a través de su distribución de frecuencias; las variables cuantitativas se resumen con su media (desviación estándar) si se distribuyen de manera normal, y en caso contrario, con su mediana [rango intercuartílico]. Al ser una muestra pequeña se usaron test estadísticos no paramétricos.

El estudio del cambio que producen los hipnóticos en las variables cuantitativas se lleva a cabo mediante el test de Wilcoxon. En el análisis de las relaciones entre los diferentes hipnóticos, el tiopental no es evaluable al estar compuesto de sólo 3 pacientes; por tanto, en los test estadísticos que comparan las variables resultado entre los diferentes hipnóticos, el grupo de tiopental no es incluido.

Se realiza una primera evaluación de los dos grupos de hipnóticos (propofol y etomidato) para comprobar que son homogéneos en las características basales (edad, IMC, género, ASA). Estas comprobaciones se han llevado a cabo con el test de Mann-Whitney o con el test Chi cuadrado en función de si la variable era cuantitativa o cualitativa, respectivamente.

El estudio de la caída de los parámetros de interés se realiza mediante el porcentaje de cambio que experimentan tras el fármaco. La relación de estas variables entre los dos grupos de hipnóticos se analiza mediante el test de Mann-Whitney.

En todas las pruebas se considera un nivel de significación del 5%. El software estadístico usado es IBM SPSS Statistics v21.

## **8. RESULTADOS**

## 8.1. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO.

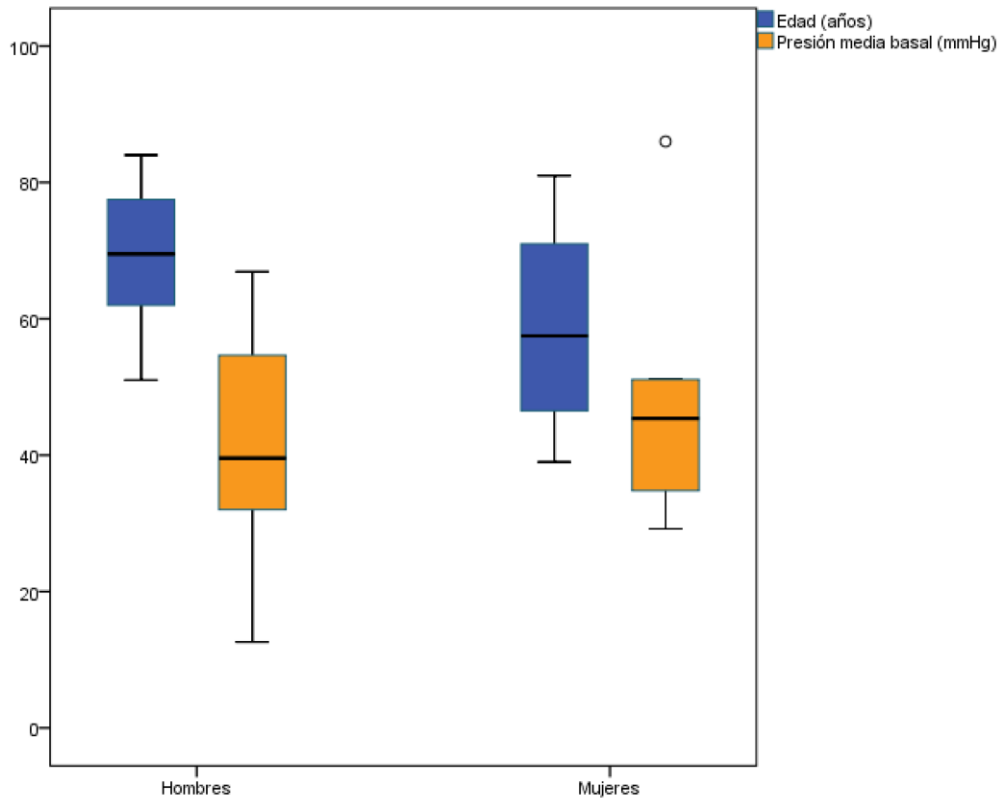
De los 50 pacientes seleccionados tras aplicar los criterios de inclusión, exclusión y de retirada, el estudio quedó reducido a 20 casos válidos: 12 hombres y 8 mujeres, con una media (ds) de edad de 65,05 (13,13) años.

La media (ds) de edad de los hombres fue de 69,25 (10,22) años y la de las mujeres de 58,75 (15,12) años; sin embargo, la diferencia de edades no es estadísticamente significativa ( $p > 0,105$ ).

La mediana de presión media basal del EES en los hombres fue de 39,55 mm Hg [31,75; 55,33] y en mujeres de 45,40 mm Hg [33,35; 51,15]. A pesar de que no existen diferencias significativas en cuanto a la presión media del EES según el género ( $p > 0,728$ ), la aparente mayor presión de reposo en las mujeres podría estar en relación con una menor edad.

Si se analiza en el grupo de mujeres la presión media basal del EES en función de la edad según sean mayores o menores de 65 años, se objetiva que las más jóvenes presentan un valor mínimo de presión de 40,8 mmHg, muy cercano al valor máximo de presión del EES (37,7 mmHg) de aquellas pacientes de mayor edad.

En la figura 18 se representa la presión media del EES y la edad en función del género.



**Figura 18. La presión media basal del EES y la edad en función del género.**

Las dificultades para lograr un reclutamiento de pacientes suficiente para hacer 3 grupos, nos llevó a los 9 meses de su comienzo, a limitar los estudios a los 2 hipnóticos más utilizados (propofol y etomidato).

El riesgo anestésico se distribuyó de la siguiente manera en la muestra global: 15% de pacientes ASA I, 55% de pacientes ASA II, y 30% de pacientes ASA III. El Índice de Masa Corporal (IMC) fue de media (ds) de 26,70 (4,24) kg/m<sup>2</sup>.

La distribución de los pacientes fue la siguiente: 8 en el grupo de propofol, 9 pacientes en el grupo de etomidato, y 3 pacientes en el grupo de tiopental. En la tabla B podemos apreciar el análisis demográfico por grupos, según el hipnótico administrado. En el grupo de propofol participaron un 50% de

hombres y un 50% de mujeres; en el de etomidato, un 77,8% de hombres y un 22,2% de mujeres. Lo que respecta al grupo de tiopental, un 33,3% de los integrantes fueron hombres y un 66,7% mujeres. La media de edad (ds) era similar entre los grupos: 66,75 (11,08) años en el grupo de propofol; 64,22 (13,41) años en el de etomidato; y 63 (21,63) años en el caso de los que recibieron tiopental. También se midió el Índice de Masa Corporal (IMC). La media (ds) del IMC de los pacientes que formaron parte del grupo de propofol fue 27,40 (3,38) kg/m<sup>2</sup>; en el caso del grupo de etomidato fue 26,68 (4,82) kg/m<sup>2</sup>; los pacientes que recibieron tiopental presentaron una media de IMC de 24,90 (5,58) kg/m<sup>2</sup>.

	HIPNÓTICO			p
	PROPOFOL (n=8)	ETOMIDATO (n=9)	TIOPENTAL (n=3)	
<b>EDAD</b> [media (DS)]	66,75 (11,08)	64,22 (13,41)	63 (21,63)	0,531
<b>IMC</b> [media (DS)]	27,40 (3,38)	26,68 (4,82)	24,90 (5,58)	0,7
<b>GÉNERO</b> (hombres) N(%)	50	77,8	33,3	0,335
<b>ASA</b> N (%)				0,07
I		33,3		
II	75	33,3	66,7	
III	25	33,3	33,3	

**Tabla B. Análisis demográfico por grupos, según el hipnótico administrado.**

## **8.2 HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS DE LA MUESTRA.**

Se realizó análisis estadístico para comprobar si los grupos de propofol y etomidato eran comparables entre sí. Se objetivó que eran homogéneos en cuanto a edad (p 0,531) e IMC (p 0,700). Tampoco existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género (p 0,335) ni al riesgo anestésico (ASA) (p 0,070).

Al grupo que recibió tiopental nos referiremos en términos de estadística descriptiva solamente ya que el número tan bajo de pacientes que lo componen limita la posibilidad de aplicar estadística analítica.

## **8.3 EFECTO DE LOS HIPNÓTICOS SOBRE LA MUESTRA GLOBAL.**

### **8.3.1 Aspectos generales de la respuesta a los hipnóticos**

Nuestros resultados muestran una respuesta a los hipnóticos que varía de un individuo a otro. En la mayor parte de los casos, tras la administración del fármaco, se produce caída de la entropía, descenso de la presión de reposo y reducción de la longitud de la zona de alta presión del EES, así como una reducción en la respuesta a los mecanismos reflejos y el sujeto entra en apnea. Sin embargo, en algunos casos, la respuesta es escasa o nula en algunos de estos elementos no siempre relacionados entre sí.

### 8.3.2 Cambios en la entropía, en la longitud y en la presión del EES.

Los valores basales, en el momento de máximo efecto del hipnótico y la comparación entre ambas situaciones, de la entropía, de las presiones (máxima, mínima, media) y de la longitud esfínter esofágico superior se muestran en la Tabla C.

	Basal	Post hipnótico
Presión máxima (mmHg)	103,55 [78,88;174,55]	59,85 [47,28;96,73]
Presión mínima (mmHg)	4,65 [1,93;6,03]	4,80 [3,18;5,43]
Presión media (mmHg)	41,10 [32,05;52,78]	24,25 [15,58;30,90]
Entropía	87 [85; 89]	39 [37; 82,5]
Longitud (cm)	3,90 [3,18;4,60]	3,55 [2,53;4,18]

**Tabla C. Efecto de los hipnóticos sobre la muestra global: Presiones máxima, mínima y media del EES; entropía y longitud del EES antes y después del hipnótico.** Los valores están expresados como mediana y rango intercuartílico [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>].

La mediana de la presión media basal del EES es de 41,10 [32,05; 52,78] mmHg. Los valores correspondientes a los percentiles 5 y 95 de la presión de reposo basal del EES son 13,13 y 85,05 mmHg, respectivamente. En cuanto a la mediana de la longitud basal del esfínter, es de 3,90 [3,18; 4,60] cm. Los pacientes presentaron una mediana de entropía basal de 87 [85; 89] al inicio del estudio. Tras la administración del fármaco, la mediana de la presión media

del EES desciende a 24,25 [15,58; 30,90] [ $P_5$  6,12;  $P_{95}$  42,02] mmHg y la longitud del esfínter desciende también a una mediana de 3,55 cm [2,53; 4,18]. Después de administrar el hipnótico la mediana de entropía se situó en 39 [37; 82,50]. La mediana de caída de la presión del EES fue de un 44,99% [14,25; 69,36] y de la entropía de un 54,12% [8,84; 58,19].

Tanto la presión del EES como la entropía experimentaron un descenso estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) en la muestra global, tras la administración del hipnótico. No fue así, sin embargo, para la longitud del EES ( $p$  0,199).

### 8.3.3 Variación en los parámetros hemodinámicos y respiratorios.

Ninguno de los parámetros hemodinámicos y/o respiratorios experimentaron un cambio estadísticamente significativo en la muestra global tras administrar el hipnótico.

	Basal	Post hipnótico
PAM (mmHg)	114,90 [101,68; 128,30]	109,75 [97,60; 135,18]
FC (lpm)	85 [71,50; 93,75]	82,50 [71,00; 93,75].
SatO <sub>2</sub> (%)	98 [97; 99,28]	98,80 [96,95; 99,70]

**Tabla D. Efecto de los hipnóticos sobre la muestra global: presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (FC) y saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) antes y después del hipnótico. Los valores están expresados como mediana y rango intercuartílico [ $P_{25}$ ;  $P_{75}$ ].**

Los pacientes presentaron una mediana de presión arterial media (PAM) basal de 114,90 mmHg [101,68; 128,30], que descendió tras el hipnótico administrado a una mediana de PAM de 109,75 mmHg [97,60; 135,18].

La frecuencia cardiaca (FC) se mantuvo en cifras parecidas al compararlas antes y después del fármaco: la mediana de la FC basal fue de 85 lpm [71,50; 93,75] y la mediana de la FC después de administrar el hipnótico fue de 82,50 lpm [71,00; 93,75].

Con respecto a la saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>), ésta apenas cambió: Se pasó de una mediana inicial de 98% [97; 99,28] a una mediana de 98,80% [96,95; 99,70] tras administrar el hipnótico.

Los pacientes recibieron flujo de oxígeno de 10 lpm a través de una mascarilla facial antes de la introducción de la sonda de manometría (a fin de conseguir una desnitrogenación óptima); así como durante las mediciones (con el objetivo de evitar la desaturación tras la inducción). La apnea se produjo en 14 pacientes.

La valoración de la respuesta refleja es difícil de establecer con el diseño de nuestro protocolo ya que se debería basar en la aplicación de estímulos similares antes y después de la infusión del hipnótico. Sin embargo, podemos afirmar que la respuesta refleja se ve claramente disminuida pero en la mayoría de los casos no desaparece por completo, estando presente con estímulos potentes.

## **8.4 EFECTO DE LOS HIPNÓTICOS POR GRUPOS.**

### **8.4.1. Cambios en la entropía y en la presión media y la longitud del EES.**

En la tabla E podemos apreciar las variaciones en la presión del EES, en la entropía y en la longitud del EES por grupos antes y después de la administración del hipnótico.

La presión del EES mediana pasó de 42,15 [34,13; 52,48] mmHg a 18,50 [12,00; 31,53] mmHg; la mediana de entropía de 87 [85,00; 88,75] a 39 [33,25; 85,25] y la mediana de la longitud de 4,15 [3,08; 5,18] cm a 3,60 [2,90; 5,10] cm tras la administración de propofol. El etomidato, por otro lado, produjo los siguientes cambios: la presión del EES pasó de presentar una mediana de 33,60 [27,35; 53,95] mmHg a 27 [22,50; 31,95] mmHg, mientras que la entropía pasó de una mediana inicial de 88 [86,00; 89,00] a 57 [38,00; 85,00] y la longitud, de una mediana inicial de 4,20 [3,55; 4,50] cm a una mediana de longitud de 2,80 [2,50; 4,05] cm tras administrar el hipnótico.

Los pacientes que recibieron tiopental pasaron de presentar una media (ds) inicial de presión del EES de 48,30 (9,49) mmHg a 17 (10,95) mmHg; mientras que la entropía varió de una media (ds) inicial de 87 (2,65) a 37,67 (2,31) y la longitud pasó de una media (ds) de 3,17 (0,21) cm a una media de longitud de 3,47 (1,10) cm.

No existen diferencias estadísticamente significativas en la presión media basal entre el grupo de propofol y el de etomidato ( $p$  0,441). Se objetivó que tanto la presión como la entropía caían de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) tras la administración de propofol o etomidato.

	Propofol	Etomidato	Tiopental
	n=8	n=9	n=3
<b>Presión EES basal (mmHg)</b>	42,15 [34,13;52,48]	33,60 [27,35;53,95]	48,30 (9,49)*
<b>Presión EES post hipnótico (mmHg)</b>	18,50 [12,00;31,53]	27 [22,50;31,95]	17,00 (10,95)*
p-valor (basal-post hipnótico)	0,012	0,008	
<b>Entropía basal</b>	87,00 [85,00;88,75]	88,00 [86,00;89,00]	87,00(2,65)*
<b>Entropía post hipnótico</b>	39,00 [33,25;85,25]	57,00[38,00;85,00]	37,67 (2,31)*
p-valor (basal-post hipnótico)	0,012	0,017	
<b>Longitud basal (cm)</b>	4,15[3,08;5,18]	4,20 [3,55;4,50]	3,17 (0,21)*
<b>Longitud post hipnótico cm)</b>	3,60 [2,90;5,10]	2,80 [2,50;4,05]	3,47 (1,10)*
p-valor (basal-post hipnótico)	0,528	0,138	

**Tabla E. Efecto sobre el EES de los hipnóticos por grupos.** Presión media; entropía y longitud del EES antes y después del hipnótico. Los valores están expresados como mediana y rango intercuartílico [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>] excepto para el grupo de tiopental\* que, al ser poseer tan pocos pacientes, se expresa como media (desviación estándar, ds).

El descenso de la longitud del esfínter no fue estadísticamente significativo en el grupo del propofol (p 0,528) ni en el de etomidato (p 0,138). En el caso del grupo de tiopental al tratarse de tan pocos pacientes, no fue aplicable el test.

Atendiendo al porcentaje de pacientes en los que cayó la entropía (valor inferior a 60), cayó la presión del EES (entendiéndose por descenso una disminución por debajo de 24,25 mmHg, que es la mediana de presiones del EES en la

muestra tras administrar el hipnótico) o cayó la longitud del EES (descenso de más de 5 mm en la longitud del esfínter), podemos objetivar lo siguiente (tabla F).

HIPNÓTICO	PRESIÓN MEDIA EES POST HIPNÓTICO		p-valor	ENTROPÍA POST HIPNÓTICO		p-valor	REDUCCIÓN LONGITUD EES POST HIPNÓTICO		p-valor
	< 24,25 mmHg	≥ 24,25 mmHg		< 60	≥ 60		> 5 mm	≤ 5 mm	
	<b>PROPOFOL</b> (porcentaje pacientes)	5 (62,5%)		3 (37,5%)	0,347		5 (62,5%)	3 (37,5%)	
<b>ETOMIDATO</b> (porcentaje pacientes)	3 (33,3%)	6 (66,7%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)		2 (22,2%)	7 (77,8%)		
<b>TIOPENTAL</b> (porcentaje pacientes)	2 (66,7%)	1 (33,3%)		3 (100%)	0		1 (33,3%)	2 (66,7%)	
total pacientes	10	10		14	6		4	16	

**Tabla F. Porcentaje de pacientes que presentan descenso de la presión del EES (presión del EES < 24,25 mmHg) o de la entropía (entropía < 60) o de la longitud del EES (descenso de la longitud de > 5 mm) por grupos según el hipnótico administrado. Los valores están expresados como número de pacientes (porcentaje que representan del total de cada grupo de hipnótico).**

La entropía alcanzó valores inferiores a 60 en 14 pacientes, 5 del grupo propofol, 6 del etomidato, y los 3 del grupo tiopental. De los 10 casos en los que la presión de reposo del EES se redujo por debajo de 24,25 mmHg, 5 habían recibido propofol, 3 etomidato y 2 tiopental.

El porcentaje de pacientes que presentaron descenso en la presión del EES fue similar en los grupos propofol y tiopental (62,5% y 66,7%, respectivamente) y claramente superior al grupo etomidato en el que sólo el 33,3% de los pacientes disminuyó la presión del EES.

Al comparar los grupos de etomidato y propofol, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas según el hipnótico administrado, en cuanto porcentaje de pacientes en los que cae la entropía ( $p = 1$ ) o cae la presión media del EES ( $p = 0,347$ ).

Se analizó asimismo, qué pacientes de cada grupo presentaron descenso de más de 5 mm en la longitud del EES tras la administración del correspondiente hipnótico. En el grupo de propofol tan sólo en 1 paciente se dio el caso; 2 en el grupo de etomidato y 1 en el grupo de tiopental; no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de fármaco.

#### **8.4.2 Variación en los parámetros hemodinámicos**

La frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial media (PAM) y la saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) se mantuvieron sin cambios estadísticamente significativos en todos los grupos.

En la tabla G se puede apreciar los valores de dichos parámetros antes y después de la administración de cada uno de los hipnóticos.

	Propofol	Etomidato	Tiopental
	n=8	n=9	n=3
<b>FC basal (lpm)</b>	74,50 [62,25; 86,50]	86 [74,50; 95,50]	96,33 (10,97)*
<b>FC post hipnótico (lpm)</b>	76 [58,75; 93]	85 [71; 89]	92 (10,44)*
p-valor (basal-post hipnótico)	0,31	0,07	-
<b>PAM basal (mmHg)</b>	113,30[100,10; 128,30]	114,60[102,85; 123,25]	130,07(25,59)*
<b>PAM post hipnótico (mmHg)</b>	113,30[100,63; 132,88]	109,70[92,60; 126,95]	130,07(25,59)*
p-valor (basal-post hipnótico)	1	0,18	-
<b>SatO<sub>2</sub> basal (%)</b>	98,35[97,25; 99,83]	97,90[96,70; 99]	97,90 (2,59)*
<b>SatO<sub>2</sub> posthipnótico (%)</b>	98,70[93,08; 99,53]	99,40[97,35; 99,85]	98,63 (1,46)*
p-valor (basal-post hipnótico)	0,27	0,14	-

**Tabla G. Efecto sobre los parámetros hemodinámicos y respiratorios de los hipnóticos por grupos.** Presión arterial media (PAM), frecuencia cardiaca (FC) y saturación de Oxígeno (SatO<sub>2</sub>) antes y después del hipnótico. Los valores están expresados como mediana y rango intercuartílico [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>] excepto para el grupo de tiopental\* que, al ser poseer tan pocos pacientes, se expresa como media (desviación estándar, ds).

### 8.4.3 Magnitud de cambio según el hipnótico administrado

En la tabla H se expone el porcentaje de cambio de presión del EES y de entropía así como la diferencia de longitud del EES por grupos de hipnótico y en la tabla I el porcentaje de cambio en las variables hemodinámicas y respiratorias también según el fármaco administrado.

Para calcular el porcentaje de cambio de las variables se resta al valor basal aquél obtenido tras administrar el hipnótico y posteriormente se divide por el valor basal. Por ello, valores negativos indican un incremento y valores positivos un descenso.

La diferencia de longitud se ha hallado restando al valor basal, el valor obtenido tras la administración del hipnótico. Por ello, valores positivos indican un descenso y valores negativos, ascenso.

La presión del EES cayó de media (ds) un 66,35% (19,48) en el grupo que recibió tiopental. Al comparar en los grupos de etomidato y de propofol la magnitud del descenso de la presión del EES, aunque parece mayor en el grupo propofol (grupo P presentó una mediana de descenso de la presión del EES de 57,80% [22,39; 69,36] respecto a 21,73% [8,13; 40,57] en grupo E), no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos ( $p = 0,124$ ).

La disminución de entropía también pareció mayor en el grupo de propofol con una mediana de descenso de la misma de un 53,28% [3,88; 61,13]; comparada con una mediana de descenso de 32,94% [4,49; 57,05] en el grupo de etomidato. Nuevamente, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupo P y E en cuanto a grado de descenso de la entropía

(p 0,773). Aquellos pacientes que recibieron tiopental presentaron de media (ds) un descenso de la entropía de 56,63% (3,89).

La mediana de la diferencia de longitud del EES es una disminución de 0,05 [- 0,08; 1,18] cm en el grupo de propofol y 0,9 [- 0,20; 1,70] cm en el grupo de etomidato.

	Propofol	Etomidato	Tiopental	p-valor
	n=8	n=9	n=3	(Propofol- Etomidato)
Caída Presión media EES (%)	57,80 [22,39;69,36]	21,73 [8,13;40,57]	66,35 (19,48)*	0,124
Caída Entropía (%)	53,28 [3,88;61,13]	32,94 [4,49;57,05]	56,63 (3,89)*	0,773
Diferencia Longitud (cm)	0,05 [- 0,08; 1,18]	0,90 [- 0,20; 1,70]	- 0,30 (1,25)*	0,335

**Tabla H. Magnitud de cambio en la longitud y en la presión media del EES así como en la entropía según el hipnótico administrado.** Los valores están

expresados como mediana y rango intercuartílico [ $P_{25}$ ;  $P_{75}$ ] excepto para el grupo de tiopental\* que, al ser poseer tan pocos pacientes, se expresa como media (desviación estándar, ds). El porcentaje de cambio se ha obtenido de dividir la diferencia entre los valores pre y post hipnótico entre el valor prehipnótico y multiplica este resultado por 100. Valores positivos del porcentaje de cambio indican descenso. En cuanto a la diferencia de longitud, ésta se ha calculado sustrayendo a la longitud del EES inicial, la longitud tras la administración del hipnótico. Por ello, valores positivos de la diferencia de longitud del EES indican descenso; mientras que valores negativos indican ascenso.

	Propofol	Etomidato	Tiopental	p-valor
	n=8	n=9	n=3	(Propofol- Etomidato)
<b>Caída PAM (%)</b>	0,00 [-3,89;0,00]	2,07 [-0,46;14,09]	0,00 (0,00)*	0,273
<b>Caída SpO<sub>2</sub> (%)</b>	0,50 [-0,61;3,75]	-0,61 [-1,69;-0,05]	-0,77 (1,25)*	0,102
<b>Caída FC (%)</b>	-7,02 [-14,05 ; 9,52]	6,58 [1,37;8,61]	4,46 (3,32)*	0,092

**Tabla I. Efecto de los hipnóticos sobre las variables hemodinámicas y respiratorias por grupos de hipnótico.** Magnitud del cambio experimentado en la presión arterial media (PAM), saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) y frecuencia cardiaca (FC). Los valores están expresados como mediana y rango intercuartílico [P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>] excepto para el grupo de tiopental\* que, al ser poseer tan pocos pacientes, se expresa como media (desviación estándar, ds). El porcentaje de cambio se ha obtenido de dividir la diferencia entre los valores pre y post hipnótico entre el valor prehipnótico y multiplicar este resultado por 100. Valores positivos del porcentaje de cambio indican descenso; los valores negativos indican ascenso.

En aquellos pacientes que recibieron tiopental, mostraron un aumento de la longitud del esfínter de media (ds) 0,3 (1,25) cm. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de propofol y etomidato en cuanto a la diferencia de longitud del EES pre y post hipnótico (p 0,335).

En cuanto a las variables hemodinámicas y respiratorias, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de descenso de la

PAM (p 0,273), ni de la FC (p 0,092) ni de la SatO<sub>2</sub> (p 0,102) entre los grupos de propofol y etomidato.

Algunos de los valores de los parámetros hemodinámicos y respiratorios, no sólo no disminuyeron bajo el efecto del hipnótico si no que se elevaron (véase la variable “caída” de la PAM, FC o SatO<sub>2</sub> de la tabla I).

### 8.5. ASOCIACIÓN ENTRE DESCENSO DE LA ENTROPÍA Y DESCENSO DE LA PRESIÓN DEL EES.

No todos los pacientes en los que descendió al entropía (valores <60) lo hizo también la presión media del EES (valores <24,25 mmHg) y viceversa.

	Presión media post hipnótico <24,25 mmHg	Presión media post hipnótico ≥ 24,25 mmHg	Total
Entropía < 60	8 (40,00%)	6 (30,00%)	14 (70,00%)
Entropía ≥ 60	2 (10,00%)	4 (20,00%)	6 (30,00%)
Total	10 (50,00%)	10 (50,00%)	
<i>p-valor=0,628</i>			

**Tabla J. Porcentaje de pacientes que presentan descenso de presión del EES respecto a aquellos que presentan descenso de la entropía.** Los valores están expresados como número de pacientes (porcentaje que representan del total de la muestra).

En la tabla J se puede apreciar la relación entre estos dos parámetros en la muestra global.

No alcanzaron una cifra de entropía menor de 60, 6 pacientes: 3 mujeres a las que se administró propofol y 2 hombres y 1 mujer a quienes se les administró etomidato. Es importante señalar que en el 10% de los pacientes cayó la presión media del EES pero no cayó la entropía; mientras que en el 30% de los pacientes cayó la entropía pero no cayó la presión media del EES. En el 40% de los pacientes descendieron tanto la entropía como la presión media del EES; mientras que en el 20% de los pacientes no descendió ninguna de las dos variables.

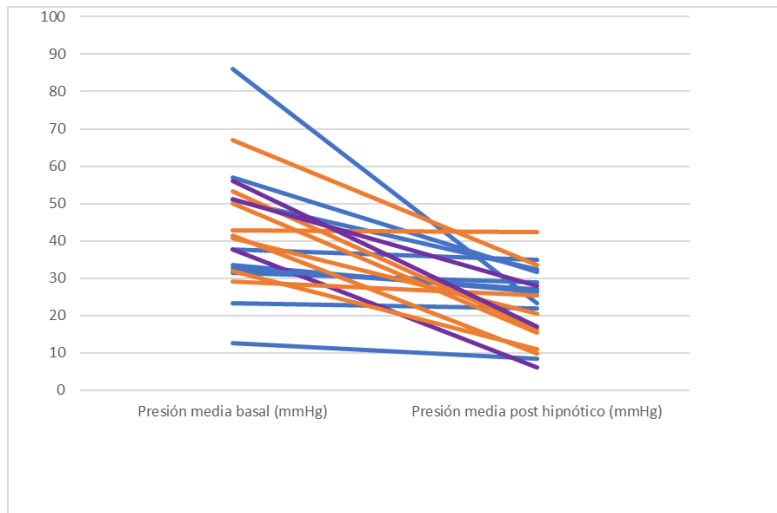
No existe asociación estadísticamente significativa entre la caída de la entropía y la caída de la presión del EES (tomando como valores de corte entropía < 60 y presión media del EES < 24,25 mmHg) (p 0,628).

No hay asociación estadísticamente significativa (p 0,564) entre el descenso de la entropía (< 60) y el grado de caída de la presión media del EES.

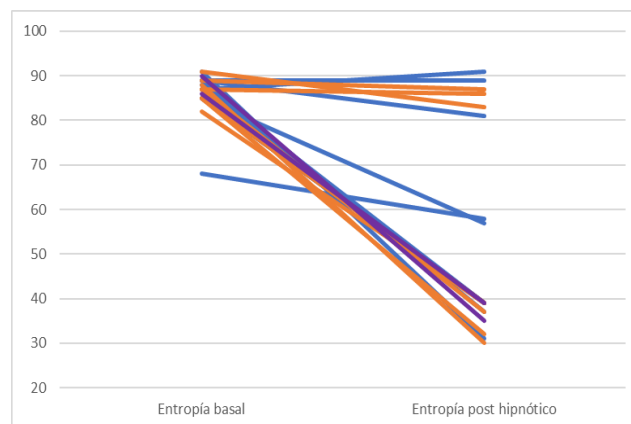
## **8.6. VISIÓN GLOBAL DE LOS REGISTROS DE MANOMETRÍA BAJO EL EFECTO DE LOS HIPNÓTICOS.**

En las figuras 19 y 20 están representados todos los pacientes de la muestra de forma individual: cada línea es un paciente.

El color azul se corresponde con el grupo de etomidato; el naranja con el grupo de propofol; y el morado con el grupo de tiopental.



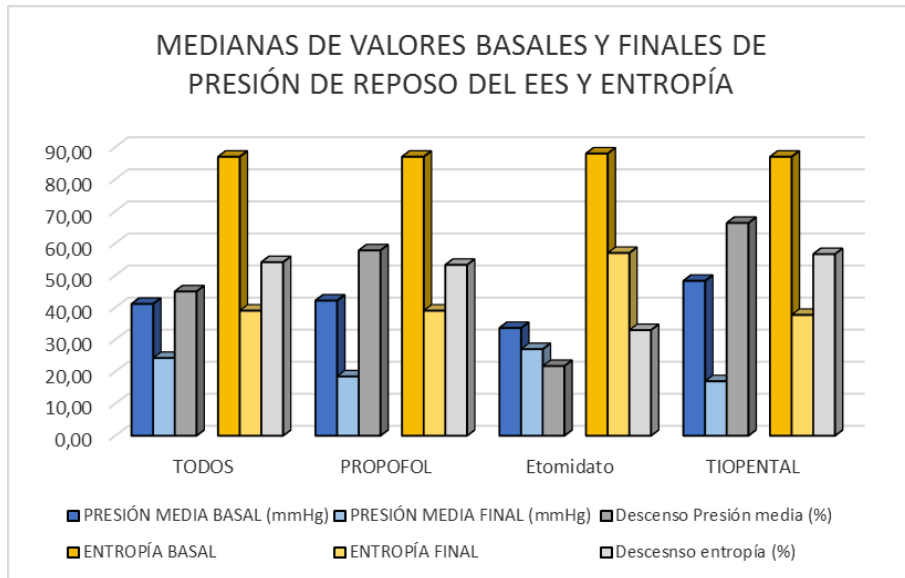
**Figura 19. Tendencia de los valores de presión media del EES durante el registro.**



**Figura 20. Tendencia de los valores de entropía de todos los pacientes de la muestra durante el registro.**

El eje de abscisas representa el tiempo, no expresado mediante una escala, sino simplemente identificando los hitos temporales de mayor interés en

nuestros registros: el basal o inicial y el posterior a la administración del fármaco. En el eje de ordenadas se aprecia una escala numérica hasta 100.



**Figura 21. Cambio en la presión media del EES y en la entropía, por grupos de hipnótico.**

La figura 19 muestra la tendencia que siguen los valores de presión media del EES desde el momento inicial hasta el momento posterior a la administración del hipnótico. La figura 20 muestra esta misma tendencia pero esta vez de los valores de entropía.

En la figura 21 asociada a la tabla K, se presenta en un diagrama de barras la comparativa, por grupo de hipnótico, de los descensos de la presión media del EES y de la entropía.

El eje de abscisas se corresponde con cada uno de los grupos de fármaco; el eje de ordenadas con una escala de 0 a 90. En azul, las barras correspondientes a la presión, y en amarillo, las de entropía. Los cambios en la altura de las barras se corresponden con las variaciones en los valores de presión y entropía pre y post la administración el hipnótico. Las barras correspondientes a la variable “porcentaje de descenso” de entropía o “porcentaje de descenso” de presión son muy útiles para comparar un grupo con otro.

	<b>PRESIÓN BASAL EES (mmHg)</b>	<b>PRESIÓN FINAL EES (mmHg)</b>	<b>Descenso Presión EES (%)</b>	<b>ENTROPÍA BASAL</b>	<b>ENTROPÍA FINAL</b>	<b>Descenso entropía (%)</b>
TODOS	41,10	24,25	44,99	87,00	39,00	54,11
PROPOFOL	42,15	18,50	57,80	87,00	39,00	53,28
ETOMIDATO	33,60	27,00	21,73	88,00	57,00	32,94
TIOPENTAL	48,30	17,00	66,35	87,00	37,67	56,63

**Tabla K. Cambio en la presión media del EES y en la entropía, por grupos de hipnótico (asociado a figura 21).** Los valores de la presión y de la entropía están expresados como mediana para los grupos de propofol y etomidato; y como media para el grupo de tiopental.

## 8.7. ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE SUSPENSIÓN.

El total de pacientes que finalmente entraron a formar parte del estudio fueron 25, de los cuales, en los siguientes casos hubo que suspender el registro:

- 2 pacientes no toleraron la sonda de manometría. Presentaron náuseas y malestar por estímulo de la misma, con lo que se decidió retirarla inmediatamente tras haberla introducido y suspender el registro.

- En 2 casos se violó el protocolo de actuación. Ambos estuvieron relacionados con problemas con la bomba de infusión. En uno de los casos la dosis correspondiente de hipnótico no se llegó a administrar en los 30 segundos que se había acordado. En el otro caso, se administró en dos tiempos.

- En 1 paciente se produjo un sesgo en las mediciones manométricas, lo cual fue reconocido por primera vez durante el análisis de los datos. En su momento, durante el registro, inadvertidamente, se debió ejercer puntualmente una presión externa en la región cervical del paciente, que se reflejó posteriormente en el gráfico de manometría como un claro artefacto según el experto en la materia, el médico colaborador especialista en digestivo.

- En ningún caso se suspendió a ningún paciente por causa médica.

- En ningún caso se suspendió a ningún paciente por superficialización del plano anestésico.

## **8.8 EFECTOS NO DESEADOS DE LOS HIPNÓTICOS EMPLEADOS.**

Se constataron mioclonías en tres pacientes a los que se administró etomidato; es decir en un 33,3% de los pacientes que formaron parte de ese grupo. En todos los casos fueron episodios autolimitados de corta duración que se dieron al inicio del registro, sin repercusión para el paciente.

Otro paciente que recibió también etomidato, hacia el final de las mediciones, presentó un aumento de la presión intragástrica secundario a una contracción diafragmática espontánea, objetivándose simultáneamente una entropía de 60 que llegó a descender por debajo de ese valor a pesar del evento presenciado.

## **8.9 CONSIDERACIONES FINALES**

A pesar de que en nuestro trabajo no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre grupos de hipnótico en cuanto al porcentaje de caída de la presión del EES, sí se aprecia en las tabla F y H una tendencia del grupo de etomidato a presentar menor porcentaje de caída de presión media del EES y un menor número relativo de pacientes con presión media del EES tras el hipnótico inferior a la mediana (24,25 mmHg).

En cuanto al porcentaje de caída de la entropía, tampoco existen diferencias significativas entre etomidato y propofol. A juzgar por la tabla H también podría parecer que existe cierta tendencia a presentar el etomidato menor porcentaje

de descenso de la entropía. Sin embargo, atendiendo al número relativo de pacientes que, por efecto del etomidato desciende su entropía por debajo de 60, éste incluso supera al grupo del propofol (tabla F).

En nuestro estudio se ha hallado que tanto la presión media del EES como la entropía, descienden de forma estadísticamente significativa tras la administración de propofol o etomidato. También se ha objetivado que no existe asociación estadísticamente significativa entre el descenso de la entropía y el grado de caída de la presión media del EES. Esto es coherente con los resultados obtenidos (véase tabla J): no todos los pacientes en que desciende la entropía, desciende también al presión media del EES y viceversa.

La disminución en la longitud del esfínter es consistente con el “aplanamiento” del mismo cuando disminuye su tono. Si nos fijamos en el anexo 9, la longitud del EES ha descendido en la mayoría de los pacientes tras la administración del hipnótico; también podemos apreciar este descenso en la tabla C que representa la generalidad de la muestra. En la tabla E sin embargo, al analizar la longitud del esfínter por grupos de hipnótico administrado, se aprecia un descenso del mismo sólo en aquellos pacientes que recibieron propofol y etomidato; no así en los que recibieron tiopental.

En los pacientes en que se objetivó descenso de la longitud del EES, en cualquier caso, no se produjo de forma estadísticamente significativa.

## **9.DISCUSIÓN**

El efecto de los anestésicos sobre el EES y su posible implicación en la aspiración pulmonar ha sido objeto de diferentes estudios (anexo 10).

Existe una amplia coincidencia en las conclusiones publicadas en torno a la afectación del EES por los agentes anestésicos. De la revisión bibliográfica se deduce que propofol, sevoflorane, midazolam, tiopental, propofol, así como atracurio, producen un descenso en la presión del EES. Por otro lado, isoflurano, ketamina y protóxido parece que no afectan de forma significativa<sup>47,79,112,140,149-151,155</sup>.

La mayoría de los estudios suelen emplear anestesia local y/o sedación para facilitar la introducción de la sonda de manometría. Teniendo en cuenta que dosis subhipnóticas de los fármacos han demostrado afectar al EES y que los anestésicos locales también pueden interferir con la motilidad del mismo, existe la duda de si este factor no podría haber influido en las conclusiones extraídas en trabajos previos<sup>114-117</sup>.

Por otra parte, en muchas ocasiones se evalúa la funcionalidad del EES bajo el efecto de varios fármacos simultáneamente, no sólo del hipnótico.

De lo expuesto surge la necesidad de hacer este estudio: es preciso registrar la presión basal del EES evitando los potenciales sesgos derivados de la premedicación e investigar cuál es el efecto real del fármaco a evaluar de manera aislada. Por ello, el estudio del EES se ha realizado sin emplear sedación ni anestésico local para la colocación de la sonda de manometría ni otra medicación concomitante con el fármaco en estudio.

Llevar a cabo este trabajo ha sido todo un reto. Incluir pacientes ha sido dificultoso, de ahí el pequeño tamaño muestral, lo que evidentemente supone

una limitación del mismo. Otros previos de características parecidas incluyen también un tamaño muestral similar (anexo 10).

Las causas de la dificultad para lograr un tamaño muestral mayor han sido las siguientes:

- Son pacientes con enfermedades que requerían un tratamiento quirúrgico con anestesia general. Dicha patología, las enfermedades asociadas y/o los tratamientos para las mismas podían no permitir su inclusión en el estudio.
- La colocación de la sonda de manometría sin la previa administración de anestesia local o sedación, como mencionábamos anteriormente, generaba rechazo a la participación en el estudio. Aún aceptando la colocación de la sonda, hubo de hecho dos ocasiones en que se suspendió el registro por mala tolerancia de la misma. En este sentido es importante señalar que en el servicio de aparato digestivo de nuestro hospital la utilización de anestesia tópica para la realización de los registros de manometría es muy poco frecuente siendo excepcional la necesidad de sedación.
- Medicación concomitante: Una gran cantidad de pacientes se encontraban en tratamiento con antidepresivos o sedantes (normalmente benzodiazepinas para conciliar el sueño nocturno). Y otra gran proporción de ellos con antiácidos bien para el RGE, con lo cual eran descartados de entrada, o bien como protección gástrica. Aquellos pacientes en tratamiento con antiácidos aunque no tuvieran ERGE conocida no fueron incluidos en el estudio, ya que presentarían resultados poco fiables de la encuesta GERDQ, lo que podría interferir con un correcto screening para reflujo gastroesofágico.

El trabajo de investigación se ha llevado a cabo debidamente aprobado el proyecto por el Comité de Ética y con todas las garantías de confidencialidad y

de seguridad para el paciente, según hemos expuesto en el apartado de pacientes y métodos.

La metodología ha sido la correcta. Antes de entrar a formar parte de la muestra de estudio, los pacientes han sido estudiados de forma exhaustiva para asegurarnos de que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Se ha respetado escrupulosamente el protocolo de actuación acordado previo al estudio y en los 2 casos en que se ha vulnerado, el registro se ha suspendido. Ha habido una sincronía perfecta entre el médico especialista en digestivo que realizaba la manometría y los dos anesthesiólogos colaboradores que realizaban la inducción y registraban los parámetros hemodinámicos, respiratorios y de entropía. El manejo de los datos se ha realizado por el investigador principal.

El objeto de monitorizar tanto la hipnosis mediante entropía como la presión del EES mediante HRM ha sido determinar si los efectos ocasionados por los hipnóticos sobre el nivel de conciencia y la motilidad del EES son similares a ambos niveles, con vistas a una potencial estimación del estado del EES a partir de los valores de entropía.

Se ha observado que tanto la presión media de reposo del EES como la entropía, disminuyen de forma estadísticamente significativa tras la administración de propofol o etomidato. Sin embargo, no hemos hallado relación estadísticamente significativa entre el grado de descenso de la entropía y la caída de la presión de reposo del EES. Esto sugiere una afectación independiente de ambas variables por los hipnóticos. De hecho, el nivel de profundidad anestésica se suele valorar a partir de datos obtenidos de la actividad cortical del cerebro; mientras que la actividad motora del EES está

directamente relacionada con estructuras del tronco cerebral, como se ha desarrollado ampliamente con anterioridad. Con lo cual, a juzgar por nuestros resultados, no sería adecuado emplear la entropía para estimar el estado funcional del EES.

Estas afirmaciones contrastan con algunos estudios previos donde se ha encontrado una correlación entre la presión del EEI y los valores de BIS en pacientes que recibían propofol o dexmedetomidina<sup>129</sup>. Podríamos pensar que la diferencia en las conclusiones obtenidas se debiera al empleo de una técnica diferente de monitorización hipnótica, ya que en nuestro estudio se ha empleado entropía en lugar de BIS. Sin embargo, la validez del método empleado en este trabajo se ha avalado con numerosos estudios comparativos con BIS<sup>135,138,141-143,146</sup>.

En cuanto a los resultados obtenidos al analizar las presiones del EES, éstos dependen tanto de las características del equipo y la técnica empleados como de los factores demográficos de la población. Por ello, con el ánimo de comprobar la semejanza de nuestro estudio con los previos y así verificar hasta qué punto nuestros resultados son comparables con los de aquellos, se han analizado sus características (tabla L).

En amarillo aparecen destacados los elementos que son comunes a nuestro estudio: empleo de HRM en estado sólido (sonda estándar); en lo referente a la muestra, 60% de participantes varones, y rango de edad de los pacientes de 39-84 años (media de 65 años).

Parece que los más equiparables con el presente estudio son: Kessing et al., Tasaki et al., Lu et al., y Salvador et al.<sup>17, 26, 28,30</sup>.

ESTUDIO	TIPO MANOMETRÍA	datos DEMOGRÁFICOS	MEDIA	SD	MEDIANA	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>5</sub>	P <sub>95</sub>
Kessing et al. <sup>17</sup>	HRM estado sólido Manoscan	15 M; 35 H 21-64 años (media:35) Países Bajos	75,8	32,2	72			34,6	137,7
	HRM perfusión		91,8	55,5	76			28,8	199,3
Tseng et al. <sup>19</sup>	HRIM perfusión	32 M; 34 H 21- 64 años Taiwan	69,3	42,6	58,9	37,7	80,8	23,8	165,9
Morozov et al. <sup>24</sup>	HRM estado sólido Unisensor	38 M; 17 H Media: 51,6 (11,8) años	94,5	52,4					
Bogte et al. <sup>20</sup>	HRM estado sólido Unisensor	33 M; 22H 18-64 años (media: 36) Países Bajos	81,63	42,3	73,50			19,5	165,1
Do Carmo et al. <sup>25</sup>	HRM estado sólido Unisensor	38 M; 31 H 19-67 años Brasil y Reino Unido			97,7	67,4	132	45,2	186,9
Takasaki et al. <sup>26</sup>	HRM estado sólido Manoscan	14 M; 19 H. 22-29 años. Japón	H: 70,2	30					
			M: 61,8	26,7					
Matsubara et al. <sup>27</sup>	HRM estado sólido Manoscan	15 M; 15 H. Media: 25,3 (3,6) años Japón	H:47	16					
			M:42	9					
			G:44	13					
Lu et al. <sup>28</sup>	HRM estado sólido Manoscan	9 M; 15 H. 18- 50 años.			SE:68			25	87
					SP:38			15	86
Rezende et al. <sup>29</sup>	HRM estado sólido Manoscan	20 M; 16 H. 18-63 años Media: 31(10)	70,7	31,2					
Salvador et al. <sup>30</sup>	HRM estado sólido Manoscan	22 M; 28 H 20-52 años (Media: 27)	73,8	25,5	70,4			35,5	113
Silva et al. <sup>21</sup>	HRM estado sólido Manoscan	20M; 20H (23-34) años			76,3	58,2	109		
Chitose et al. <sup>31</sup>	3D-HRM	7 M; 10 H Media: 27,9 (4,3) años Japón	H: 32,5	9,1					
			M: 42,1	19,2					
			G: 36,5	11,5					

**Tabla L. Resumen de bibliografía reciente sobre mediciones en la presión del EES resaltando las características comunes con nuestro estudio.** Se puede apreciar la alta variabilidad en los valores obtenidos según la técnica manométrica y el tipo de catéter empleados. HRM: High Resolution Manometry. HRIM: High Resolution Impedance Manometry. H: Hombres, M: mujeres, SE: Sonda Estándar. SP: Sonda Pequeña. En los datos demográficos se incluye: la proporción de hombres y mujeres en cada estudio, la edad (expresado como intervalo en años o como media +- desviación estándar), el origen de los de los participantes del estudio. Aparece resaltado en amarillo aquellas características similares a las de nuestro estudio.

Si atendemos a los valores de la media (sd) de la presión de reposo del EES, se pueden apreciar valores semejantes en los estudios de Salvador et al., Kessing et al. y Tasaki et al. (este último especialmente en el grupo de los varones de la muestra).

La mediana obtenida en los estudios de Salvador et al., Kessing et al. y Lu et al. es también parecida pero el rango [ $P_5$ ;  $P_{95}$ ] es inferior en este último estudio respecto a los dos anteriores. Kessing et al es el que presenta un  $P_{95}$  claramente mayor.

Curiosamente, los resultados de nuestro estudio (mediana de presión de reposo del EES basal 41,10 [ $P_5$ ;  $P_{95}$ ] [13,13; 85,05] mmHg), sin embargo, se asemejan a los de Lu et al pero solamente a aquellos realizados con la sonda pequeña de Manoscan, a pesar de que nosotros hemos empleado la sonda estándar.

La mediana objetivada en el presente trabajo es inferior respecto a los estudios equiparables previos. Esto podría deberse a la diferencia en la edad de los participantes de la muestra. Ninguno de los estudios referidos en la tabla L incluyen pacientes de edad tan elevada como el nuestro. De ahí la contribución de este estudio a la bibliografía existente, aportando valores basales de referencia de la presión basal del EES más cercanos a la realidad poblacional, y empleando manometría de alta resolución, que es la técnica de elección.

Si hay un escenario en el que es especialmente interesante conocer qué hipnótico afecta en menor medida al EES y así, contribuye a mantener protegida la vía aérea, es aquél que se da en una cirugía urgente. En esa situación es preciso realizar una inducción en secuencia rápida. De ahí que el tiempo de administración del fármaco se redujera a 30 s. en nuestro estudio.

Una limitación puede ser el no haber monitorizado la concentración plasmática de los hipnóticos administrados. Sin embargo, el objetivo de la investigación no era evaluar la relación dosis-efecto de estos fármacos sino dilucidar si el bolo de inducción que se administra por peso en la práctica habitual y, especialmente en una situación de urgencia, afectaba de manera alguna al EES y, por tanto, amenazaba o, de lo contrario, mantenía la seguridad de la vía aérea.

En la práctica habitual, ante la necesidad de administrar anestesia general en una situación de urgencia, en ocasiones se realiza una inducción anestésica insuficiente o una relajación inadecuada, debido a la falsa creencia de que una menor dosis de estos fármacos puede preservar los mecanismos protectores de la vía aérea. Tal como hemos revisado en este estudio, una anestesia más superficial no exime del riesgo de que exista broncoaspiración y, sin embargo,

puede provocar al paciente tos, regurgitación o vómito, que agravaría aún más la situación<sup>168</sup>. Se sumarían la alteración de la funcionalidad del EES y de la presión barrera (resultado de un descenso potencial de la presión del EEI añadido a un aumento de la presión intragástrica), así como la alteración de los reflejos de la vía aérea<sup>163,168</sup>.

Por otra parte, si como parte de la técnica de inducción en secuencia rápida se realiza la maniobra de Sellick, se debe tener en cuenta el riesgo de que se generen asimismo náuseas y vómitos, tos o dolor si se realiza antes de lo debido. Por ello, Sellick en 1982 sugirió que la maniobra se realizara simultáneamente a la pérdida de conciencia y a la relajación muscular y trabajos posteriores lo han corroborado<sup>166</sup>.

Por tanto, debemos de tener presente no sólo la presión del EES; si no también todos estos factores añadidos que determinan, en su conjunto, las probabilidades de regurgitación y broncoaspiración.

En cuanto a qué hipnótico elegir según lo observado en el presente estudio, no podemos afirmar si sería más conveniente emplear propofol o etomidato. A juzgar por los resultados obtenidos, aunque no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de propofol y etomidato, sí que se objetiva una tendencia de éste último a presentar menor porcentaje de caída de presión media de reposo del EES y a presentar menor número relativo de pacientes con presión media de reposo del EES posterior al hipnótico inferior a la mediana. Estudios posteriores con mayor tamaño muestral podrían quizá llegar a concluir si existe realmente una diferencia estadísticamente significativa entre ambos fármacos.

Teniendo presente que, según hemos observado, tanto propofol como etomidato disminuyen de forma estadísticamente significativa la presión del EES, a tenor de los datos expuestos, podríamos plantear la posibilidad de elegir etomidato para inducciones en secuencia rápida en cirugías de urgencia, donde se asume que el estómago no está vacío, y así, en teoría, minimizar el riesgo de broncoaspiración por lo menos en lo que respecta al EES.

Sin embargo, es preciso puntualizar que un 33,3% de los pacientes que recibieron etomidato presentaron mioclonías, y en otro caso de este grupo se produjo una contracción diafragmática espontánea, lo cual podría conllevar un aumento de la presión intragástrica y así un incremento en el riesgo de regurgitación y posterior aspiración<sup>48</sup>.

En cuanto al efecto del propofol, etomidato y tiopental sobre los parámetros hemodinámicos y respiratorios, es sorprendente que en todos los casos se mantuviera la estabilidad y que no se hallaran diferencias estadísticamente significativas entre los hipnóticos. Más aún cuando se conocen las propiedades inotrópicas negativas del propofol; o la tendencia de cualquier sedante a atenuar el impulso ventilatorio, favoreciendo así la hipoxemia. Bien es verdad que, a fin de prevenir esta última circunstancia, todos los pacientes fueron preoxigenados antes del procedimiento. Otros factores que han podido influir son: el estímulo generado por la sonda de manometría; o bien, la taquipnea característicamente asociada a los estados superficiales de la anestesia que pudo tener lugar hacia el final del efecto del bolo único de hipnótico.

Son necesarios más estudios en esta línea de investigación a fin de conseguir sacar conclusiones aplicables a la práctica diaria, para mejorar la seguridad del paciente en situaciones de riesgo de aspiración.

## **10. CONCLUSIONES**

1. La respuesta de los pacientes a los hipnóticos habituales a dosis estándar, en la inducción anestésica, tiene una amplia variabilidad individual.
2. Los hipnóticos a dosis habituales producen un rápido y significativo descenso de la presión de reposo del EES y de la entropía.
3. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de propofol y etomidato, en cuanto a la magnitud de su efecto sobre la la presión media o la longitud del EES, ni sobre la entropía.
4. En nuestro estudio, el etomidato es el hipnótico que reduce en menor medida la presión de reposo del EES.
5. En nuestro estudio, los hipnóticos han mantenido estabilidad hemodinámica y respiratoria; sin encontrarse diferencias significativas entre ellos.
6. No se ha observado asociación estadísticamente significativa entre la caída de la entropía y la caída de la presión del EES.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

1. Oezcelik A, DeMeester SR. General anatomy of the esophagus. *Thorac Surg Clin.* 2011 May;21(2):289–97.
2. Sivarao DV, Goyal RK. Functional anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med* 2000 Mar;108(4):27–37.
3. Uludag M, Aygun N, Isgor A. Innervation of the human cricopharyngeal muscle by the recurrent laryngeal nerve and external branch of the superior laryngeal nerve. *Langenbecks Arch Surg* 2017 Jun 1;402(4):683–90.
4. Yamamoto M, Hashimoto K, Honkura Y, Murakami G, Abe H, Rodríguez-Vázquez JF, et al. Morphology of the upper esophageal sphincter or cricopharyngeus muscle revisited: a study using adult and fetal specimens. *Clin Anat* 2020 Jul;33(5):782–94.
5. Ertekin C, Aydogdu I. Electromyography of human cricopharyngeal muscle of the upper esophageal sphincter. *Muscle Nerve* 2002 Dec;26(6):729–39.
6. Hyodo M, Taguchi A, Yamagata T, Desaki J. Scanning electron microscopic study of the muscle fiber arrangement in the rat cricopharyngeal muscle. *Acta Otolaryngol* 2005 Jan;125(9):976–80.
7. Bonington A, Mahon M, Whitmore I. A histological and histochemical study of the cricopharyngeus muscle in man. *J Anat* 1988 Feb;156:27–37.
8. Lang IM. Upper esophageal sphincter. *GI Motil Online* [Internet]. 2006 May 16 [citado 2020 Feb 20]; Disponible en: <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo12.html>
9. Crist J. The musculature of the UES is the site of tonic contractions at rest. In: RobertGiuli, Richard W.McCallum, David B.Skinner, eds. *Primary Motility Disorders of the Esophagus*. Paris: John Libbey Eurotext; 1991.

10. Miller LS, Dai Q, Sweitzer BA, Thangada V, Kim JK, Thomas B, et al. Evaluation of the upper esophageal sphincter (UES) using simultaneous high-resolution endoluminal sonography (HRES) and manometry. *Dig Dis Sci.* 2004 May;49(5):703–9.
11. Simmons S, Schleich A. Airway regional anesthesia for awake fiberoptic intubation. *Reg Anesth Pain Med.* 2002 Mar;27(2):180–92.
12. Lang IM. Development, anatomy, and physiology of the upper esophageal sphincter and pharyngoesophageal junction. In: Shaker R, Belafsky PC, Postma GN, Easterling C, editors. *Principles of Deglutition [Internet]*. New York, NY: Springer New York; 2013 [cited 2020 Feb 22]. p. 235–55. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-3794-9\\_17](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-3794-9_17)
13. Ahmed WU, Vohra EA. Normal oesophageal manometric values in healthy adult volunteers. *JPMA* 2003 Sep;53(9):401–5.
14. Bhatia SJ, Shah C. How to perform and interpret upper esophageal sphincter manometry. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013 Jan 31;19(1):99–103.
15. Castell JA, Castell DO. Manometría esofágica. En: Scarpignato C, Galimiche JP, eds. *Exploraciones funcionales en la enfermedad esofágica*. Barcelona: Edika Med (ed. Esp.): 1994. p. 109-129
16. Herregods TVK, Roman S, Kahrilas PJ, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Normative values in esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2015 Feb;27(2):175–87.
17. Kessing BF, Weijenborg PW, Smout AJPM, Hillenius S, Bredenoord AJ. Water-perfused esophageal high-resolution manometry: normal values and validation. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 2014 Mar 15;306(6):G491–5.

18. Guiu Hernandez E, Gozdzikowska K, Jones R, Huckabee M-L. Comparison of unidirectional and circumferential manometric measures within the pharyngoesophageal segment: an exploratory study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018 Sep;275(9):2303-2310.
19. Tseng P-H, Wong RKM, Wu J-F, Chen C-C, Tu C-H, Lee Y-C, et al. Normative values and factors affecting water-perfused esophageal high-resolution impedance manometry for a Chinese population. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30(6):e13265.
20. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJPM. Normal values for esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2013 Sep;25(9):762-e579.
21. Silva LC, Herbella FAM, Neves LR, Vicentine FPP, Neto SP, Patti MG. Anatomophysiology of the pharyngo-upper esophageal area in light of high-resolution manometry. *J Gastrointest Surg* 2013 Dec;17(12):2033–8.
22. Kuribayashi S, Iwakiri K, Kawada A, Kawami N, Hoshino S, Takenouchi N, et al. Variant parameter values-as defined by the Chicago criteria-produced by ManoScan and a new system with Unisensor catheter. *Neurogastroenterol Motil* 2015 Feb;27(2):188–94.
23. Kuribayashi S, Iwakiri K, Shinozaki T, Hosaka H, Kawada A, Kawami N, et al. Clinical impact of different cut-off values in high-resolution manometry systems on diagnosing esophageal motility disorders. *J Gastroenterol*. 2019 Dec;54(12):1078–82.
24. Morozov S, Bredenoord AJ. Letter to the editors: Measuring LES and UES basal pressure. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31(3):e13502.

25. do Carmo GC, Jafari J, Sifrim D, de Oliveira RB. Normal esophageal pressure topography metrics for data derived from the Sandhill-Unisensor high-resolution manometry assembly in supine and sitting positions. *Neurogastroenterol Motil* 2015 Feb;27(2):285–92.
26. Takasaki K, Umeki H, Enatsu K, Tanaka F, Sakihama N, Kumagami H, et al. Investigation of pharyngeal swallowing function using high-resolution manometry. *Laryngoscope* 2008 Oct;118(10):1729–32.
27. Matsubara K, Kumai Y, Samejima Y, Yumoto E. Swallowing pressure and pressure profiles in young healthy adults. *Laryngoscope*.2014 Mar;124(3):711–7.
28. Lu C, Luger D, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Kwiatek MA. Comparison of normative values obtained with the standard and small diameter Sierra solid-state high resolution manometric assemblies for assesment of esophageal function in adults. *Gastroenterology* 2011 May;140(5), suppl 1:230–1.
29. Rezende DT, Herbella FAM, Silva LC, Panocchia-Neto S, Patti MG. Upper esophageal sphincter resting pressure varies during esophageal manometry. *Arq Bras Cir Dig* 2014 Sep;27(3):182–3.
30. Salvador R, Dubecz A, Polomsky M, Gellerson O, Jones CE, Raymond DP, et al. A new era in esophageal diagnostics: the image-based paradigm of high-resolution manometry. *J Am Coll Surg*. 2009 Jun;208(6):1035–44.
31. Chitose S-I, Shin Y, Sato K, Hamakawa S, Fukahori M, Ono T, et al. Three-dimensional imaging of upper esophageal sphincter resting pressure. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2019 Dec;4(6):645–52.

32. Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2006 May;290(5):G988–97.
33. Pandolfino JE, Ghosh SK, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2006 May;290(5):G1033–40.
34. Xiao Y, Read A, Nicodème F, Roman S, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. The effect of a sitting vs supine posture on normative esophageal pressure topography metrics and Chicago Classification diagnosis of esophageal motility disorders: HRM metrics in sitting posture. *Neurogastroenterol Motil* 2012 Oct;24(10):e509–16.
35. Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Kaufman E, Obrecht S, Fox M. Normative values and inter-observer agreement for liquid and solid bolus swallows in upright and supine positions as assessed by esophageal high-resolution manometry: High-resolution manometry ‘physiological swallows’ normal values study. *Neurogastroenterol Motil* 2011 Jun;23(6):509-e198.
36. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJPM, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography: Motility disorders in pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012 Mar;24:57–65.

37. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2007 Oct;293(4):G878–85.
38. Niebisch S, Wilshire CL, Peters JH. Systematic analysis of esophageal pressure topography in high-resolution manometry of 68 normal volunteers: EPT in HRM of normal volunteers. *Dis Esophagus* 2013 Sep-Oct;26(7):651-60.
39. Omari TI, Ciucci M, Gozdzikowska K, Hernández E, Hutcheson K, Jones C, et al. High-resolution pharyngeal manometry and impedance: protocols and metrics-recommendations of a high-resolution pharyngeal manometry international working group. *Dysphagia* 2020;35(2):281–95.
40. Meyer JP, Jones CA, Walczak CC, McCulloch TM. Three-dimensional manometry of the upper esophageal sphincter in swallowing and nonswallowing tasks: 3D Manometry of the UES. *Laryngoscope* 2016 Nov;126(11):2539–45.
41. Goyal R, Martin S, Shapiro J, Spechler S. The role of cricopharyngeus muscle in pharyngoesophageal disorders. *Dysphagia* 1993;8:253–8.
42. Welch RW, Luckmann K, Ricks PM, Drake ST, Gates GA. Manometry of the normal upper esophageal sphincter and its alterations in laryngectomy. *J Clin Invest* 1979 May;63(5):1036–41.
43. McConnel FM, Guffin TN, Cerenko D. The effect of asymmetric pharyngoesophageal pressures on manofluorographic measurements. *Laryngoscope* 1991 May;101(5):510–5.
44. Sears VW, Castell JA, Castell DO. Radial and longitudinal asymmetry of human pharyngeal pressures during swallowing. *Gastroenterology* 1991 Dec;101(6):1559–63.

45. Bardan E, Kern M, Torrico S, Arndorfer RC, Massey BT, Shaker R. Radial asymmetry of the upper oesophageal sphincter pressure profile: fact or artefact. *Neurogastroenterol Motil* 2006 Jun;18(6):418–24.
46. Mei L, Jiao H, Sharma T, Dua A, Sanvanson P, Jadcherla SR, et al. Comparative effect of the sites of anterior cervical pressure on the geometry of the upper esophageal sphincter high-pressure zone. *Laryngoscope*. 2017;127(11):2466–74.
47. de Leon A, Ahlstrand R, Thörn S-E, Wattwil M. Effects of propofol on oesophageal sphincters: a study on young and elderly volunteers using high-resolution solid-state manometry. *Eur J Anaesthesiol* 2011 Apr;28(4):273–8.
48. Ahlstrand R, Thörn S-E, Wattwil M. High-resolution solid-state manometry of the effect of rocuronium on barrierpressure: Rocuronium-effect on barrier pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011 Oct;55(9):1098–105.
49. Ahlstrand R, Thörn S-E, Dahlkvist A, Wattwil M, Magnuson A. Barrier pressure of the oesophagogastric junction during propofol induction with and without alfentanil: a double-blind, randomised, crossover study in volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 2012 Jan;29(1):28–34.
50. Cook IJ, Dent J, Shannon S, Collins SM. Measurement of upper esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 1987 Sep;93(3):526–32.
51. Al-Shehri AM. Drug-induced dysphagia. *Ann Saudi Med* 2003 Oct;23(5):249–53.
52. Meier-Ewert HK, Herwaarden MA, Gideonc RM, Castell JA, Achem S, Castell DO. Effect of age on differences in upper esophageal sphincter and pharynx pressures between patients with dysphagia and control subjects. *Am J Gastroenterol* 2001 Jan;96(1):35–40.

53. van Herwaarden MA, Katz PO, Gideon RM, Barrett J, Castell JA, Achem S, et al. Are manometric parameters of the upper esophageal sphincter and pharynx affected by age and gender? *Dysphagia* 2003;18(3):211–7.
54. Amaris M, Dua KS, Naini SR, Samuel E, Shaker R. Characterization of the upper esophageal sphincter response during cough. *Chest* 2012 Nov;142(5):1229–36.
55. Corso MJ, Pursnani KG, Mohiuddin MA, Gideon RM, Castell JA, Katzka DA, et al. Globus sensation is associated with hypertensive upper esophageal sphincter but not with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci.* 1998;43(7):1513–7.
56. Kwiatek MA, Mirza F, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Hyperdynamic upper esophageal sphincter pressure: A manometric observation in patients reporting globus sensation. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb;104(2):289–98.
57. Peng L, Patel A, Kushnir V, Gyawali CP. Assessment of upper esophageal sphincter function on high-resolution manometry: Identification of predictors of globus symptoms. *J Clin Gastroenterol* 2015 Feb;49(2):95–100.
58. de Leon A, Thörn S-E, Wattwil M. High-resolution solid-state manometry of the upper and lower esophageal sphincters during anesthesia induction: A comparison between obese and non-obese patients. *Anesth Analg* 2010 Jul;111(1):149–53.
59. Xue S, Katz PO, Castell JA, Castell DO. Upper esophageal sphincter (UES) and pharyngeal (P) manometry: Which patients?? *Gastroenterology.* 2000 Apr;118(4):A410.
60. Ali G, Wallace K, Schwartz R, DeCarle D, Zagami A, Cook I. Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1996 Feb;110(2):383–92.

61. Hila A, Castell JA, Castell DO. Pharyngeal and upper esophageal sphincter manometry in the evaluation of dysphagia: *J Clin Gastroenterol* 2001 Nov;33(5):355–61.
62. Hunt PS, Connell AM, Smiley TB. The cricopharyngeal sphincter in gastric reflux. *Gut*. 1970;11 (4):303–6.
63. Vakil NB, Kahrilas PJ, Dodds WJ, Vanagunas A. Absence of an upper esophageal sphincter response to acid reflux. *Am J Gastroenterol*. 1989 Jun;84(6):606–10.
64. Babaei A, Venu M, Naini SR, Gonzaga J, Lang IM, Massey BT, et al. Impaired upper esophageal sphincter reflexes in patients with supraesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2015 Nov;149(6):1381–91.
65. Nadaletto BF, Herbella F a. M, Pinna BR, Patti MG. Upper esophageal sphincter motility in gastroesophageal reflux disease in the light of the high-resolution manometry. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus* 2017 Apr 1;30(4):1–5.
66. Etges CL, Scheeren B, Gomes E, Barbosa LDR. Screening tools for dysphagia: a systematic review. *CoDAS* 2014 Oct;26(5):343–9.
67. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008 Dec;117(12):919–24.
68. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Nov;30(10):1030–8.

69. Jonasson C, Wernersson B, Hoff DAL, Hatlebakk JG. Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Mar;37(5):564–72.
70. Dacoll C, Umpierre V, Tomasso G, Saona G, Alemán A, Cafferata ML, et al. Prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Uruguay. *Gastroenterol Hepatol* 2012 Aug;35(7):460–7.
71. Malhi-Chowla N, Achem SR, Stark ME, DeVault KR. Manometry of the upper esophageal sphincter and pharynx is not useful in unselected patients referred for esophageal testing. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jun;95(6):1417–21.
72. Visser HK, Wigington JL, Keltner NL, Kowalski PC. Biological perspectives: choking and antipsychotics: Is this a significant concern? *Perspect Psychiatr Care*. 2014 Apr;50(2):79–82.
73. Cook I, Dodds W, Dantas R. Opening mechanisms of the upper esophageal sphincter. *Am J Physiol* 1989;257:G748–59.
74. Johnsson F, Shaw D, Gabb M, Dent J, Cook I. Influence of gravity and body position on normal oropharyngeal swallowing. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 1995 Nov 1;269(5):G653–8.
75. Shaker R, Lang IM. Reflex mediated airway protective mechanisms against retrograde aspiration. *Am J Med* 1997 Nov;103(5):64S-73S.
76. Mei L, Dua A, Kern M, Gao S, Edeani F, Dua K, et al. Older age reduces upper esophageal sphincter and esophageal body responses to simulated slow and ultraslow reflux events and post-reflux residue. *Gastroenterology* 2018 Sep;155(3):760-770.e1.

77. Gerhardt DC, Shuck TJ, Bordeaux RA, Winship DH. Human upper esophageal sphincter. response to volume, osmotic, and acid stimuli. *Gastroenterology* 1978 Aug;75(2):268–74.
78. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haeberle B, Hogan WJ, Arndorfer RC. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology* 1987 Feb;92(2):466–71.
79. McGrath JP, McCaul C, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessy TPJ. Upper oesophageal sphincter function during general anaesthesia. *Br J Surg* 1996 Sep;83(9):1276–8.
80. Pandolfino JE, Ghosh SK, Zhang Q, Han A., Kahrilas PJ. Upper sphincter function during transient lower oesophageal sphincter relaxation (tLOS); it is mainly about microburps. *Neurogastroenterol Motil* 2007 Mar;19(3):203–10.
81. Babaei A, Bhargava V, Mittal RK. Upper esophageal sphincter during transient lower esophageal sphincter relaxation: effects of reflux content and posture. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2010 May;298(5):G601–7.
82. Miller S, Ptok M, Jungheim M. Influence of acid swallows on the dynamics of the upper esophageal sphincter. *Dysphagia* 2020 Sep 4;
83. Lang IM. Brain stem control of the phases of swallowing. *Dysphagia* 2009 Sep;24(3):333–48.
84. Orozco-Benavides GA, Garrido-Barriga ÉF, Paredes-González VE. Disfagia en el paciente con enfermedad cerebrovascular. *Rev. Ecuat. Neurol* 2012; 21 (1-3):96-101.

85. Costa MMB. Neural control of swallowing. *Arq Gastroenterol* 2018 Nov;55 (Suppl 1):61–75.
86. Yang H, Yi Y, Han Y, Kim HJ. Characteristics of cricopharyngeal dysphagia after ischemic stroke. *Ann Rehabil Med* 2018 Apr;42(2):204–12.
87. Bieger D, Neuhuber W. Neural circuits and mediators regulating swallowing in the brainstem. *GI Motil Online* [Internet]. 2006 May 16 [citado 7 de septiembre de 2020]. Disponible en: [www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo74.html](http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo74.html)
88. Steinhagen V, Grossmann A, Benecke R, Walter U. Swallowing disturbance pattern relates to brain lesion location in acute stroke patients. *Stroke* 2009 May;40(5):1903–6.
89. Kwon M, Lee JH, Kim JS. Dysphagia in unilateral medullary infarction: lateral vs medial lesions. *Neurology* 2005 Sep 13;65(5):714–8.
90. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anestésicos no volátiles. En: Lazo de la Vega Sánchez, M, editor. *Anestesiología clínica*. 4ta ed. Mexico: El Manual Moderno; 2007. p. 175–98.
91. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia: *Anesth Analg* 2005 Sep;101(3):622–8.
92. Taha S, Siddik-Sayyid S, Alameddine M, Wakim C, Dahabra C, Moussa A, et al. Propofol is superior to thiopental for intubation without muscle relaxants. *J Can Anesth* 2005 Mar;52(3):249–53.
93. Erhan E, Ugur G, Gunusen I, Alper I, Ozyar B. Propofol — not thiopental or etomidate — with remifentanil provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. *Can Anesth* 2003 Feb;50(2):108–15.

94. Yang HS, Kim T-Y, Bang S, Yu G-Y, Oh C, Kim S-N, et al. Comparison of the impact of the anesthesia induction using thiopental and propofol on cardiac function for non-cardiac surgery. *J Cardiovasc Ultrasound* 2014;22(2):58.
95. Kashtan H, Edelist G, Mallon J, Kapala D. Comparative evaluation of propofol and thiopentone for total intravenous anaesthesia. *Can J Anaesth.* 1990 Mar;37(2):170–6.
96. Gauss A, Heinrich H, Wilder-Smith OHG. Echocardiographic assessment of the haemodynamic effects of propofol: a comparison with etomidate and thiopentone. *Anaesthesia* 1991 Feb;46(2):99–105.
97. Fahy LT, Mourik GA, Utting JE. A comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol (2,6-di-isopropyl phenol). *Anaesthesia* 1985 Oct;40(10):939–44.
98. Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth* 1997 Jun;78(6):642–51.
99. Muriel C, Santos J, Espinel C. Estudio comparativo del propofol con tiopental y etomidato en la inducción anestésica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1991;38:301–4.
100. Gan TJ, Glass PS, Howell ST, Canada AT, Grant AP, Ginsberg B. Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology.* 1997 Oct;87(4):779–84.
101. Ramirez-Guerrero JA. Náusea y vómito en anestesia general. *Rev Mex Anesthesiol.* 2013; 36(supl 2):340-3.
102. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF, Deitch RD, Link L. Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesth Analg* 1993 Nov;77(5):1008-11.

103. Forman SA. Clinical and molecular pharmacology of etomidate: *Anesthesiology* 2011 Mar;114(3):695–707.
104. Herrera-Peco I, Wix Ramos R, Domínguez-Gadea L, Meilán ML, Martínez-Chacón JL, de Dios E, et al. What do changes in brain perfusion induced by etomidate suggest about epilepsy in human patients? *Epilepsy Res Treat*. 2010;2010:1–7.
105. De Jong A, Jaber S. Etomidate for anesthesia induction: friends or foe in major cardiac surgery? *Crit Care* 2014 Oct;18(5):560.
106. Watkins J. Etomidate: an ‘immunologically safe’ anaesthetic agent. *Anaesthesia* 1983 Jul;38 Suppl:34–8.
107. Moorthy SS, Laurent B, Pandya P, Fry V. Anaphylactoid reaction to etomidate: report of a case. *J Clin Anesth* 2001 Dec;13(8):582–4.
108. Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, Kroll H, Foss J, Ostwald P. Reducing myoclonus after etomidate: *Anesthesiology* 1999 Jan;90(1):113–9.
109. Russo H, Bressolle F. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental. *Clin Pharmacokinet* 1998;35(2):95–134.
110. Grounds RM, Twigley AJ, Carli F, Whitwam JG, Morgan M. The haemodynamic effects of intravenous induction.: Comparison of the effects of thiopentone and propofol. *Anaesthesia* 1985 Aug;40(8):735–40.
111. Mulier JP, Wouters PF, Aken HV, Vermaut G, Vandermeersch E. Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: Assessment with a transesophageal echocardiographic approach. *Anesth Analg* 1991 Jan;72(1):28-35.

112. Marsh JK, Hoffman SM, Dmuchowski CF. Effect of intravenous midazolam on esophageal motility testing in normal human volunteers. *Am J Gastroenterol*. 1993 Jun;88(6):860–3.
113. Ruiz de León San Juan A, Ciriza de los Ríos C, Pérez de la Serna Bueno J. Aspectos prácticos para la manometría esofágica de alta resolución. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109(2):91–105.
114. Guiu Hernandez E, Gozdzikowska K, Apperley O, Huckabee M-L. Effect of topical nasal anesthetic on swallowing in healthy adults: A double-blind, high-resolution manometry study. *Laryngoscope* 2018;128(6):1335–9.
115. Wahba G, Neshkova E, Vuille-Lessard É, Bouin M. Is topical lidocaine beneficial before catheter insertion in esophageal manometry and ambulatory pH monitoring? *Neurogastroenterol Motil* 2019;31(10):e13687.
116. Sunkaraneni VS, Jones SE. Topical anaesthetic or vasoconstrictor preparations for flexible fibre-optic nasal pharyngoscopy and laryngoscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Mar 16;(3):CD005606.
117. Kamarunas EE, McCullough GH, Guidry TJ, Mennemeier M, Schluterman K. Effects of topical nasal anesthetic on fiberoptic endoscopic examination of swallowing with sensory testing (FEESST). *Dysphagia* 2014 Feb;29(1):33–43.
118. Sessler DI, Støen R, Olofsson CI, Chow F. Lower esophageal contractility predicts movement during skin incision in patients anesthetized with halothane, but not with nitrous oxide and alfentanil. *Anesthesiology* 1989 Jan;70(1):42–6.
119. Raftery S, Enever G, Prys-Roberts C. Oesophageal contractility during total i.v. anaesthesia with and without glycopyrronium. *Br J Anaesth* 1991 May;66(5):566–71.

120. Sohn H, Ryu J-H. Monitored anesthesia care in and outside the operating room. *Korean J Anesthesiol* 2016;69(4):319.
121. Punjasawadwong Y, Chau-In W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-On P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 May 15;5:CD011283.
122. Disma N, Tuo P, Astuto M, Davidson AJ. Depth of sedation using Cerebral State Index in infants undergoing spinal anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2009 Feb;19(2):133–7.
123. Musizza B, Ribaric S. Monitoring the depth of anaesthesia. *Sensors*. 2010;10(12):10896–935.
124. von Dossow V, Moshirzadeh M, Kastrup M, Wernecke K-D, Konertz W, Spies C. Performance of the A-line Autoregressive Index (AAI) and of the Bispectral Index (BIS) at assessing depth of short-term sedation following cardiac surgery. *J Int Med Res* 2009 Jun;37(3):611–20.
125. Iannuzzi E, Iannuzzi M, Mora B, Sidro L, Berrino L, Chiefari M, et al. Relationship between A-line Autoregressive Index, Spectral Entropy and steady state predicted site-effect effective concentrations at 05-50-95 of propofol at different clinical endpoints. *Minerva Anesthesiol* 2009 Dec;75(12):692–7.
126. Jensen EW, Litvan H, Revuelta M, Rodriguez BE, Caminal P, Martinez P, et al. Cerebral state index during propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index and the A-line ARX index. *Anesthesiology* 2006 Jul;105(1):28–36.

127. Kreuer S, Wilhelm W. The Narcotrend monitor. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006 Mar;20(1):111–9.
128. Thörn K, Thörn S-E, Wattwil M. The effects on the lower esophageal sphincter of sevoflurane induction and increased intra-abdominal pressure during laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006 Sep;50(8):978–81.
129. Turan A, Dalton JE, Kasuya Y, Akça O, Sessler DI, Rauch S. Correlation between Bispectral Index, Observational Sedation Scale, and lower esophageal sphincter pressure in volunteers using dexmedetomidine or propofol. *Med Sci Monit* 2012;18(10):CR593–6.
130. Jagadeesan N, Wolfson M, Yulong C. Brain monitoring during general anesthesia. *Trends Anesth Crit Care* 2013;3(1):13–8.
131. Brooks DR, Wiley EO. *Evolution and Entropy: toward a unified theory of biology.* 2nd ed. Chicago IL: University of Chicago Press; 1986.
132. Bein B. Entropy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006 Mar;20(1):101–9.
133. Theil H. Economics and information theory. *The Economic Journal* 1969;79( 315): 601–602.
134. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5tm entropy module. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 Feb;48(2):154–61.
135. Vanluchene ALG, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MMRF. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: A comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology* 2004 Jul;101(1):34–42.
136. Ellerkmann RK, Soehle M, Kreuer S. Brain monitoring revisited: What is it all about? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013 Jun;27(2):225–33.

137. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994 Nov;10(6):392–404.
138. Paolo Martorano P, Falzetti G, Pelaia P. Bispectral index and spectral entropy in neuroanesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006 Jul;18(3):205–10.
139. de la Calle Elguezábal PA. Análisis del registro computerizado simultáneo de BIS espectral y entropía de estado en la inducción anestésica con etomidato, tiopental y propofol. [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2015.
140. Sundman E, Witt H, Sandin R, Kuylenstierna R, Bodén K, Ekberg O, et al. Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane: Volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry. *Anesthesiology* 2001 Nov;95(5):1125–32.
141. Ellerkmann RK, Liermann V-M, Alves TM, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004 Dec;1275–82.
142. Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM, Liermann V-M, Wenningmann I, Roepcke H, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Anesth Analg* 2006 May;102(5):1456–62.
143. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 Feb;48(2):145–53.

144. Zheng H, Zhu Y, Chen K, Shen X. The effect of etomidate or propofol on brainstem function during anesthesia induction: a bispectral index-guided study. *Drug Des Devel Ther* 2019 Jun;13:1941–6.
145. Kim H-M, Shin S-W, Yoon J-Y, Lee H-J, Kim K-H, Baik S-W. Effects of etomidate on bispectral index scale and spectral entropy during induction of anesthesia by means of the raw electroencephalographic and electromyographic characteristics. *Korean J Anesthesiol* 2012;62(3):230.
146. Paisansathan C, Ozcan MD, Khan QS, Baughman VL, Ozcan MS. Signal persistence of bispectral index and state entropy during surgical procedure under sedation. *Sci World J* 2012;2012:1–5.
147. Pilge S, Schneider G. BIS and state entropy of the EEG - comparing apples and oranges. *Br J Anaesth* 2015 Aug;115(2):164–6.
148. Pilge S, Kreuzer M, Karatchiviev V, Kochs EF, Malcharek M, Schneider G. Differences between state entropy and bispectral index during analysis of identical electroencephalogram signals: a comparison with two randomised anaesthetic techniques. *Eur J Anaesthesiol* 2015 May;32(5):354–65.
149. Vanner RG, Pryle BJ, O'Dwyer JP, Reynolds F. Upper oesophageal sphincter pressure and the intravenous induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1992 May;47(5):371–5.
150. Vanner RG, Pryle BJ, O'Dwyer JP, Reynolds F. Upper oesophageal sphincter pressure during inhalational anaesthesia. *Anaesthesia* 1992 Nov;47(11):950–4.

151. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000 Apr;92(4):977–84.
152. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. Epstein FH, editor. *N Engl J Med*. 1997 Mar 27;336(13):924–32.
153. Carmona-García DP, Villazala DR, Iluminada-Canal DM, Cabrerizo DP, Peleteiro DA. Profilaxis de la broncoaspiración perioperatoria. *Rev Mex Anesthesiol* 2005;28(1):43–52.
154. Turan A, Wo J, Kasuya Y, Govinda R, Akça O, Dalton JE, et al. Effects of dexmedetomidine and propofol on lower esophageal sphincter and gastroesophageal pressure gradient in healthy volunteers: *Anesthesiology*. 2010 Jan;112(1):19–24.
155. Ahlstrand R, de Leon A, Thörn S-E, Wattwil M. The anesthesiology annual meeting [Internet]. Orlando: 2008 [citado 20 de febrero de 2020]. Effects of propofol on esophageal sphincters, measured with solid-state high-resolution manometry. Disponible en: [www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2008&index=15&absnum=705](http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2008&index=15&absnum=705).
156. Cotton BR, Smith G. The lower esophageal sphincter and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1984 Jan;56(1):37–46.
157. Thorn K, Thorn S-E, Wattwil M. The effects of cricoid pressure, remifentanil, and propofol on esophageal motility and the lower esophageal sphincter: *Anesth Analg* 2005 Apr;100(4):1200–3.

158. De Leon A, Thörn S-E, Ottosson J, Wattwil M. Body positions and esophageal sphincter pressures in obese patients during anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010 Apr;54(4):458–63.
159. Ewart L. The efficacy of cricoid pressure in preventing gastro-oesophageal reflux in rapid sequence induction of anaesthesia. *J Perioper Pract*. 2007 Sep;17(9):432–6.
160. Shaker R, Babaei A, Naini SR. Prevention of esophagopharyngeal reflux by augmenting the upper esophageal sphincter pressure barrier. *Laryngoscope*. 2014 Oct;124(10):2268–74.
161. Beck-Schimmer B, Bonvini JM. Bronchoaspiration: incidence, consequences and management. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Feb;28(2):78–84.
162. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2001 Mar;344(9):665–71.
163. Abdulla S. Pulmonary aspiration in perioperative medicine. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2013;64(1):1–13.
164. Son YG, Shin J, Ryu HG. Pneumonitis and pneumonia after aspiration. *J Dent Anesth Pain Med*. 2017 Mar;17(1):1–12.
165. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2019 14;380(7):651–63.
166. Ng A, Smith G. Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents in anesthetic practice. *Anesth Analg* 2001 Aug;93(2):494–513.
167. Nason KS. Acute intraoperative pulmonary aspiration. *Thorac Surg Clin* 2015 Aug;25(3):301–7.
168. Kalinowski CPH, Kirsch JR. Strategies for prophylaxis and treatment for aspiration. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004 Dec;18(4):719–37.

169. Burgos R, Sarto B, Seguro H, Romagosa A, Puiggrós C, Vázquez C, et al. Traducción y validación de la versión en español de la escala EAT-10 (Eating Assessment Tool-10) para el despistaje de la disfagia. *Nutr Hosp* 2012 Dec;27(6):2048–54.
170. Balci C, Karabekir H, Kahraman F, Sivaci R. Comparison of entropy and bispectral index during propofol and fentanyl sedation in monitored anaesthesia care. *J Int Med Res*. 2009 Oct;37(5):1336–42.
171. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1970 Jun;42(6):535–42.
172. Ahmad T, Sheikh NA, Akhter N, Dar BA, Ahmad R. Intraoperative awareness and recall: A comparative study of dexmedetomidine and propofol in cardiac surgery. *Cureus* 2017 Aug 5;9(8):e1542.
173. Tasbihgou SR, Vogels MF, Absalom AR. Accidental awareness during general anaesthesia - a narrative review. *Anaesthesia* 2018 Jan;73(1):112–22.
174. Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anaesthesia: facts and feelings. *Anesthesiology* 1993 Sep;79(3):454–64.
175. Mashour GA, Esaki RK, Tremper KK, Glick DB, O'Connor M, Avidan MS. A novel classification instrument for intraoperative awareness events. *Anesth Analg*. 2010 Mar 1;110(3):813–5.



## **ANEXOS**



**Anexo 1. Hoja de información al paciente y consentimiento informado de propofol.**

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

**ESTUDIO CLÍNICO DE LA VARIACIÓN EN LA MOTILIDAD DEL ESFINTER ESOFÁGICO SUPERIOR DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA CON PROPOFOL**

**Investigadora principal: Dra Elena Sanz Sanjosé.**

El esfínter esofágico superior (EES) es una zona anatómica localizada en la parte superior del esófago que sirve para evitar tanto la entrada de aire en el esófago durante la respiración como la entrada de contenido digestivo en la vía aérea. Los fármacos empleados para dormir a un paciente cuando se realiza una anestesia general (hipnóticos) pueden ocasionar alteraciones en la motilidad del esfínter esofágico superior. Estas alteraciones en la motilidad podrían facilitar el paso del contenido del esófago a la vía aérea, lo que podría desencadenar una inflamación o una infección pulmonares, lo que en medicina llamamos una neumonitis o una neumonía por aspiración, respectivamente.

Cuando un paciente está en ayunas, no hay contenido en estómago ni en esófago que pueda pasar a la vía aérea. Por ello, si a un paciente en estas condiciones se le realiza anestesia general, aunque los fármacos empleados

alteraran la motilidad de esfínter esofágico superior, no debería producirse ninguna complicación pulmonar como las que mencionábamos previamente. Éste es su caso: usted estará en ayunas y se le administrará un fármaco de los frecuentemente empleados para inducir anestesia general. En este estudio se realizará el procedimiento como habitualmente se hace para administrar una anestesia general sólo que observaremos como afecta el fármaco al esfínter esofágico superior. El objetivo es conocer si los fármacos que utilizamos de forma cotidiana para inducir anestesia general sirven para evitar el paso de contenido del esófago al pulmón y así proteger la vía aérea. Las conclusiones obtenidas serían especialmente útiles para aplicarlas a aquellos pacientes que, por urgencia, deben ser operados sin cumplir las ayunas y en los que, por tanto, existe el peligro de que pueda pasar contenido digestivo a la vía aérea al dormirles bajo anestesia general.

En diversos trabajos realizados se han extraído conclusiones, en ocasiones dispares, acerca de si efectivamente la motilidad del esfínter esofágico superior se vería afectada o no y en qué medida, según el hipnótico empleado.

Entre los hipnóticos frecuentemente empleados se encuentra el propofol, que es el que vamos a utilizar en su caso. Se administra por vía intravenosa e induce al sueño en unos minutos.

Nuestro estudio pretende determinar el efecto del propofol sobre el esfínter esofágico superior. Este efecto se mide mediante una técnica llamada manometría de alta resolución. Se trata de una sonda o tubo flexible que se introduce por la nariz del paciente hasta el estómago antes de dormirse y que mide las presiones y así la motilidad del esfínter esofágico superior. Este procedimiento es más preciso que otros utilizados en estudios previos parecidos. La manometría es una técnica de medición que también se utiliza habitualmente en la práctica clínica diaria, en concreto en la consulta de digestivo para el estudio de la motilidad de esófago; así que, como puede comprender, no es un método que requiera sedación ni ningún tipo de medidas extraordinarias a llevar a cabo: es sencillo e inocuo.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

Comprobar el efecto que tiene la administración de las dosis habituales de propofol sobre la presión del esfínter esofágico superior.

De forma secundaria, también se pretende extraer conclusiones sobre si el propofol podría tener, por tanto, un efecto protector evitando el paso de contenido digestivo del esófago a la vía aérea.

## **PROTOCOLO DE ACTUACIÓN**

Usted, como paciente, se encontrará en ayunas y en decúbito supino (tumbado boca arriba). Primero se realizará la monitorización habitual con entropía (medida para valorar el nivel de conciencia), electrocardiograma, pulsioxímetro (para medir el nivel de oxígeno en sangre) y esfigomanómetro (para medir la tensión arterial). A continuación, se le introducirá cuidadosamente la sonda de manometría de alta resolución que hemos descrito previamente, a través de la nariz para colocarla desde la hipofaringe (garganta) hasta el estómago. Tras 1 minuto para permitir que el paciente se acomode a la sonda, se realizará una medición basal (medición inicial). Posteriormente se administrará por vía intravenosa el agente hipnótico que inducirá la anestesia general, de forma progresiva hasta alcanzar una entropía de 60 (lo que se asocia con un paciente dormido), momento en que se realizará una nueva medición de la presión del esfínter esofágico superior. Los datos de la manometría se analizan empleando un programa informático específico "Manoview analysis software" (Sierra Scientific Instruments, Inc., Los Angeles, California). Al tratarse de un método muy poco invasivo, es decir, no agresivo, no existen efectos adversos significativos derivados de la aplicación de la sonda para monitorización.

El fármaco utilizado para dormirle bajo anestesia general, en su caso, será propofol, un fármaco utilizado de forma habitual para este fin y que ha demostrado su seguridad y utilidad desde hace décadas.

Debidamente autorizados por el Comité de Investigación del Hospital vamos a realizar un estudio para valorar si existe alteración en la motilidad del esfínter esofágico superior durante la inducción anestésica con propofol.

El participar en este estudio no conlleva ningún riesgo añadido y la técnica anestésica será igual a la que se utilizaría si no participara en el mismo.

Hasta la fecha, investigaciones previas basadas en la valoración de las presiones del esfínter esofágico superior y la inducción con propofol y otros fármacos hipnóticos reflejan:

1. Varios de los hipnóticos o fármacos empleados para la anestesia general habitualmente en la práctica clínica diaria han demostrado modificar de forma variable la presión del esfínter esofágico superior.
2. La manometría, aunque sólo en los estudios más recientes ha sido de alta resolución, se ha empleado eficazmente como técnica para la medición de las presiones en el esfínter esofágico superior.
3. Debido a que una de las funciones principales del esfínter esofágico superior es evitar el paso de contenido esofágico a la vía aérea; la alteración en la motilidad del mismo podría potencialmente modificar el riesgo de broncoaspiración, es decir, el riesgo de que pase contenido digestivo del esófago al pulmón, en aquellos pacientes que no estén en ayunas.

El objetivo de este informe es el de obtener su consentimiento para participar en dicho estudio.

Si su decisión es en sentido positivo, deberá firmar la hoja de consentimiento informado que se le adjunta y será incluido en el estudio. La decisión de tomar parte en este estudio depende enteramente de su voluntad y toda la información que se recopile será confidencial. Su médico respetará la confidencialidad utilizando un número y un color asociado a su caso, impidiendo su identificación.

Los datos correspondientes a todos los pacientes se tratarán y almacenarán de acuerdo a la actual Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos, al decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de esta ley y a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Además usted podrá ejercer, en todo momento, su derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición a los datos.

Los registros continuos de los datos y variables, se realizan gracias a los programas “Manoview analysis software” (Sierra Scientific Instruments, Inc., Los Angeles, California) y S/5 collect ® (General Electric), instalados previamente en un ordenador que se conecta al monitor del quirófano donde se vaya a recoger el caso. El programa S/5 Collect ® archiva el registro continuo de todas las variables que se le programen previamente en un formato S/5 que sólo es capaz de leer el propio programa. Para el posterior trabajo con estos datos es preciso adaptarlos a una tabla de Microsoft Excel que constituye la base de la hoja de recogida de datos.

El archivo electrónico que contiene los datos correspondientes al registro continuo de los valores de manometría y de las variables secundarias, (presión arterial media, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, entropía) de cada paciente, sólo estará identificado por el nº y color de codificación y se almacenará en un dispositivo de memoria portátil que permanecerá en posesión del investigador principal y que en ningún caso contendrá datos que pudieran relacionar el nº y color asignado con la identidad real del paciente.

Como hemos señalado, este archivo para su análisis será “volcado” en una hoja de Microsoft Excel®, que contendrá además, las variables independientes correspondientes a cada paciente concreto, identificándose con idéntico nº y color de codificación que el archivo del que procede y almacenándose en el mismo dispositivo portátil.

Los datos codificados almacenados en este archivo estarán reversiblemente disociados y a partir de la información contenida en los archivos electrónicos

(nº y color de asignación), será posible realizar la operación inversa a la codificación.

Los datos personales necesarios para la decodificación se mantendrán exclusivamente en poder de los investigadores colaboradores y en soporte físico, asignándose de forma exclusiva una relación entre nº+ color de codificación secuencial - inductor utilizado + nº de Historia Clínica. Este fichero es guardado bajo llave hasta el momento de su destrucción.

En ningún caso, cuando sea necesario obtener copia impresa de alguna hoja de registro de datos, se almacenará ésta junto al fichero de datos que asocia nº+ color de codificación a inductor + nº de historia clínica. En los casos de copia impresa, el almacenaje de las hojas de recogida de datos en soporte físico de papel, será responsabilidad del investigador principal que almacenará el correspondiente archivo en formato electrónico y que no poseerá las claves de decodificación.

Tanto los archivos en formato electrónico asignados al nº de codificación, como la “hoja de recogida de datos” (almacenados ambos en formato electrónico y en poder del anestesiólogo que figura como investigador principal y autor del presente trabajo) y el fichero con los datos de relación nº+ color codificado - inductor + nº de historia clínica (en soporte físico de papel y en poder de los investigadores colaboradores), serán conservados almacenados durante un periodo de al menos dos años.

Durante este periodo, se garantiza la correcta conservación de los documentos, facilitando una eventual localización y consulta de la información, para hacer posible un hipotético ejercicio de los derechos de oposición, acceso, rectificación y cancelación por parte de los pacientes o de sus representantes legales, con las condiciones referidas en el Capítulo II, Artículo 25, Párrafo 1 de la Ley Orgánica 15/1999.

Una vez los archivos carezcan de utilidad serán destruidos mediante el formateado de los dispositivos de memoria portátil y, en el caso del fichero físico, mediante un dispositivo de destrucción de documentos en papel.

Si durante o después del estudio necesita más información acerca del mismo o sobre sus derechos como paciente, póngase en contacto con el Servicio de Anestesiología y Reanimación en el hospital.

Si decide no participar en el estudio, ello no alterará la relación con su médico ni se producirá ningún perjuicio en su tratamiento.

Usted tiene derecho a retirar su autorización para la participación en este estudio antes, durante y después de haber sido incluido en el estudio, sin que ello suponga ningún problema para la realización del tratamiento anestésico - quirúrgico y del seguimiento adecuado para su caso.

D/Dña. \_\_\_\_\_ reconozco que he sido informado/a, entiendo esta información y he recibido todas las aclaraciones solicitadas al facultativo informante.

Por ello, CONSIENTO participar en el estudio.

FECHA \_\_\_\_\_

EL INTERESADO \_\_\_\_\_

El anesthesiólogo. \_\_\_\_\_

No Consiento ser incluido en el estudio durante el procedimiento quirúrgico.

EL INTERESADO \_\_\_\_\_

## **Anexo 2. Hoja de información al paciente y consentimiento informado de etomidato**

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

### **ESTUDIO CLÍNICO DE LA VARIACIÓN EN LA MOTILIDAD DEL ESFINTER ESOFÁGICO SUPERIOR DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA CON ETOMIDATO**

**Investigadora principal: Dra Elena Sanz Sanjosé.**

El esfínter esofágico superior (EES) es una zona anatómica localizada en la parte superior del esófago que sirve para evitar tanto la entrada de aire en el esófago durante la respiración como la entrada de contenido digestivo en la vía aérea. Los fármacos empleados para dormir a un paciente cuando se realiza una anestesia general (hipnóticos) pueden ocasionar alteraciones en la motilidad del esfínter esofágico superior. Estas alteraciones en la motilidad podrían facilitar el paso del contenido del esófago a la vía aérea, lo que podría desencadenar una inflamación o una infección pulmonares, lo que en medicina llamamos una neumonitis o una neumonía por aspiración, respectivamente.

Cuando un paciente está en ayunas, no hay contenido en estómago ni en esófago que pueda pasar a la vía aérea. Por ello, si a un paciente en estas condiciones se le realiza anestesia general, aunque los fármacos empleados alteraran la motilidad de esfínter esofágico superior, no debería producirse ninguna complicación pulmonar como las que mencionábamos previamente. Éste es su caso: usted estará en ayunas y se le administrará un fármaco de los

frecuentemente empleados para inducir anestesia general. En este estudio se realizará el procedimiento como habitualmente se hace para administrar una anestesia general sólo que observaremos como afecta el fármaco al esfínter esofágico superior. El objetivo es conocer si los fármacos que utilizamos de forma cotidiana para inducir anestesia general sirven para evitar el paso de contenido del esófago al pulmón y así proteger la vía aérea. Las conclusiones obtenidas serían especialmente útiles para aplicarlas a aquellos pacientes que, por urgencia, deben ser operados sin cumplir las ayunas y en los que, por tanto, existe el peligro de que pueda pasar contenido digestivo a la vía aérea al dormirles bajo anestesia general.

En diversos trabajos realizados se han extraído conclusiones, en ocasiones dispares, acerca de si efectivamente la motilidad del esfínter esofágico superior se vería afectada o no y en qué medida, según el hipnótico empleado.

Entre los hipnóticos frecuentemente empleados se encuentra el etomidato, que es el que vamos a utilizar en su caso. Se administra por vía intravenosa e induce al sueño en unos minutos.

Nuestro estudio pretende determinar el efecto del etomidato sobre el esfínter esofágico superior. Este efecto se mide mediante una técnica llamada manometría de alta resolución. Se trata de una sonda o tubo flexible que se introduce por la nariz del paciente hasta el estómago antes de dormirse y que mide las presiones y así la motilidad del esfínter esofágico superior. Este procedimiento es más preciso que otros utilizados en estudios previos parecidos. La manometría es una técnica de medición que también se utiliza habitualmente en la práctica clínica diaria, en concreto en la consulta de digestivo para el estudio de la motilidad de esófago; así que, como puede comprender, no es un método que requiera sedación ni ningún tipo de medidas extraordinarias a llevar a cabo: es sencillo e inocuo.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

Comprobar el efecto que tiene la administración de las dosis habituales de etomidato sobre la presión del esfínter esofágico superior.

De forma secundaria, también se pretende extraer conclusiones sobre si el etomidato podría tener, por tanto, un efecto protector evitando el paso de contenido digestivo del esófago a la vía aérea.

## **PROTOCOLO DE ACTUACIÓN**

Usted, como paciente, se encontrará en ayunas y en decúbito supino (tumbado boca arriba). Primero se realizará la monitorización habitual con entropía (medida para valorar el nivel de conciencia), electrocardiograma, pulsioxímetro (para medir el nivel de oxígeno en sangre) y esfigomanómetro (para medir la tensión arterial). A continuación, se le introducirá cuidadosamente la sonda de manometría de alta resolución que hemos descrito previamente, a través de la nariz para colocarla desde la hipofaringe (garganta) hasta el estómago. Tras 1 minuto para permitir que el paciente se acomode a la sonda, se realizará una medición basal (medición inicial). Posteriormente se administrará por vía intravenosa el agente hipnótico que inducirá la anestesia general, de forma progresiva hasta alcanzar una entropía de 60 (lo que se asocia a paciente dormido), momento en que se realizará una nueva medición de la presión del esfínter esofágico superior. Los datos de la manometría se analizan empleando un programa informático específico "Manoview analysis software" (Sierra Scientific Instruments, Inc., Los Angeles, California). Al tratarse de un método muy poco invasivo, es decir, no agresivo, no existen efectos adversos significativos derivados de la aplicación de la sonda para monitorización.

El fármaco utilizado para dormirle bajo anestesia general, en su caso, será etomidato, un fármaco utilizado de forma habitual para este fin y que ha demostrado su seguridad y utilidad desde hace décadas.

Debidamente autorizados por el Comité de Investigación del Hospital vamos a realizar un estudio para valorar si existe alteración en la motilidad del esfínter esofágico superior durante la inducción anestésica con etomidato.

El participar en este estudio no conlleva ningún riesgo añadido y la técnica anestésica será igual a la que se utilizaría si no participara en el mismo.

Hasta la fecha, investigaciones previas basadas en la valoración de las presiones del esfínter esofágico superior y la inducción con etomidato y otros fármacos hipnóticos reflejan:

1. Varios de los hipnóticos o fármacos empleados para la anestesia general habitualmente en la práctica clínica diaria han demostrado modificar de forma variable la presión del esfínter esofágico superior.
2. La manometría, aunque sólo en los estudios más recientes ha sido de alta resolución, se ha empleado eficazmente como técnica para la medición de las presiones en el esfínter esofágico superior.
3. Debido a que una de las funciones principales del esfínter esofágico superior es evitar el paso de contenido esofágico a la vía aérea; la alteración en la motilidad del mismo podría potencialmente modificar el riesgo de broncoaspiración, es decir, el riesgo de que pase contenido digestivo del esófago al pulmón, en aquellos pacientes que no estén en ayunas.

El objetivo de este informe es el de obtener su consentimiento para participar en dicho estudio.

Si su decisión es en sentido positivo, deberá firmar la hoja de consentimiento informado que se le adjunta y será incluido en el estudio. La decisión de tomar parte en este estudio depende enteramente de su voluntad y toda la información que se recopile será confidencial. Su médico respetará la confidencialidad utilizando un número y un color asociado a su caso, impidiendo su identificación.

Los datos correspondientes a todos los pacientes se tratarán y almacenarán de acuerdo a la actual Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos, al decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de esta ley y a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Además usted podrá ejercer, en todo momento, su derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición a los datos.

Los registros continuos de los datos y variables, se realizan gracias a los programas “Manoview analysis software” (Sierra Scientific Instruments, Inc., Los Angeles, California) y S/5 collect ® (General Electric), instalados previamente en un ordenador que se conecta al monitor del quirófano donde se vaya a recoger el caso. El programa S/5 Collect ® archiva el registro continuo de todas las variables que se le programen previamente en un formato S/5 que sólo es capaz de leer el propio programa. Para el posterior trabajo con estos datos es preciso adaptarlos a una tabla de Microsoft Excel que constituye la base de la hoja de recogida de datos.

El archivo electrónico que contiene los datos correspondientes al registro continuo de los valores de manometría y de las variables secundarias, (presión arterial media, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, entropía) de cada paciente, sólo estará identificado por el nº y color de codificación y se almacenará en un dispositivo de memoria portátil que permanecerá en posesión del investigador principal y que en ningún caso contendrá datos que pudieran relacionar el nº y color asignado con la identidad real del paciente.

Como hemos señalado, este archivo para su análisis será “volcado” en una hoja de Microsoft Excel®, que contendrá además, las variables independientes correspondientes a cada paciente concreto, identificándose con idéntico nº y color de codificación que el archivo del que procede y almacenándose en el mismo dispositivo portátil.

Los datos codificados almacenados en este archivo estarán reversiblemente disociados y a partir de la información contenida en los archivos electrónicos

(nº y color de asignación), será posible realizar la operación inversa a la codificación.

Los datos personales necesarios para la decodificación se mantendrán exclusivamente en poder de los investigadores colaboradores y en soporte físico, asignándose de forma exclusiva una relación entre nº+ color de codificación secuencial - inductor utilizado + nº de Historia Clínica. Este fichero es guardado bajo llave hasta el momento de su destrucción.

En ningún caso, cuando sea necesario obtener copia impresa de alguna hoja de registro de datos, se almacenará ésta junto al fichero de datos que asocia nº+ color de codificación a inductor + nº de historia clínica. En los casos de copia impresa, el almacenaje de las hojas de recogida de datos en soporte físico de papel, será responsabilidad del investigador principal que almacenará el correspondiente archivo en formato electrónico y que no poseerá las claves de decodificación.

Tanto los archivos en formato electrónico asignados al nº de codificación, como la hoja de recogida de datos (almacenados ambos en formato electrónico y en poder del anestesiólogo que figura como investigador principal y autor del presente trabajo) y el fichero con los datos de relación nº+ color codificado - inductor + nº de historia clínica (en soporte físico de papel y en poder de los investigadores colaboradores), serán conservados almacenados durante un periodo de al menos dos años.

Durante este periodo, se garantiza la correcta conservación de los documentos, facilitando una eventual localización y consulta de la información, para hacer posible un hipotético ejercicio de los derechos de oposición, acceso, rectificación y cancelación por parte de los pacientes o de sus representantes legales, con las condiciones referidas en el Capítulo II, Artículo 25, Párrafo 1 de la Ley Orgánica 15/1999.

Una vez los archivos carezcan de utilidad serán destruidos mediante el formateado de los dispositivos de memoria portátil y, en el caso del fichero físico, mediante un dispositivo de destrucción de documentos en papel.

Si durante o después del estudio necesita más información acerca del mismo o sobre sus derechos como paciente, póngase en contacto con el Servicio de Anestesiología y Reanimación en el hospital.

Si decide no participar en el estudio, ello no alterará la relación con su médico ni se producirá ningún perjuicio en su tratamiento.

Usted tiene derecho a retirar su autorización para la participación en este estudio antes, durante y después de haber sido incluido en el estudio, sin que ello suponga ningún problema para la realización del tratamiento anestésico - quirúrgico y del seguimiento adecuado para su caso.

D/Dña. \_\_\_\_\_ reconozco que he sido informado/a, entiendo esta información y he recibido todas las aclaraciones solicitadas al facultativo informante.

Por ello, CONSIENTO participar en el estudio.

FECHA

EL INTERESADO

El anesthesiólogo.

No Consiento ser incluido en el estudio durante el procedimiento quirúrgico.

EL INTERESADO

**Anexo 3. Hoja de información al paciente y consentimiento informado de tiopental.**

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

**ESTUDIO CLÍNICO DE LA VARIACIÓN EN LA MOTILIDAD DEL ESFINTER ESOFÁGICO SUPERIOR DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA CON TIOPENTAL**

**Investigadora principal: Dra Elena Sanz Sanjosé.**

El esfínter esofágico superior (EES) es una zona anatómica localizada en la parte superior del esófago que sirve para evitar tanto la entrada de aire en el esófago durante la respiración como la entrada de contenido digestivo en la vía aérea. Los fármacos empleados para dormir a un paciente cuando se realiza una anestesia general (hipnóticos) pueden ocasionar alteraciones en la motilidad del esfínter esofágico superior. Estas alteraciones en la motilidad podrían facilitar el paso del contenido del esófago a la vía aérea, lo que podría desencadenar una inflamación o una infección pulmonares, lo que en medicina llamamos una neumonitis o una neumonía por aspiración, respectivamente.

Cuando un paciente está en ayunas, no hay contenido en estómago ni en esófago que pueda pasar a la vía aérea. Por ello, si a un paciente en estas condiciones se le realiza anestesia general, aunque los fármacos empleados alteraran la motilidad de esfínter esofágico superior, no debería producirse ninguna complicación pulmonar como las que mencionábamos previamente. Éste es su caso: usted estará en ayunas y se le administrará un fármaco de los

frecuentemente empleados para inducir anestesia general. En este estudio se realizará el procedimiento como habitualmente se hace para administrar una anestesia general sólo que observaremos como afecta el fármaco al esfínter esofágico superior. El objetivo es conocer si los fármacos que utilizamos de forma cotidiana para inducir anestesia general sirven para evitar el paso de contenido del esófago al pulmón y así proteger la vía aérea. Las conclusiones obtenidas serían especialmente útiles para aplicarlas a aquellos pacientes que, por urgencia, deben ser operados sin cumplir las ayunas y en los que, por tanto, existe el peligro de que pueda pasar contenido digestivo a la vía aérea al dormirles bajo anestesia general.

En diversos trabajos realizados se han extraído conclusiones, en ocasiones dispares, acerca de si efectivamente la motilidad del esfínter esofágico superior se vería afectada o no y en qué medida, según el hipnótico empleado.

Entre los hipnóticos frecuentemente empleados se encuentra el tiopental, que es el que vamos a utilizar en su caso. Se administra por vía intravenosa e induce al sueño en unos minutos.

Nuestro estudio pretende determinar el efecto del tiopental sobre el esfínter esofágico superior. Este efecto se mide mediante una técnica llamada manometría de alta resolución. Se trata de una sonda o tubo flexible que se introduce por la nariz del paciente hasta el estómago antes de dormirse y que mide las presiones y así la motilidad del esfínter esofágico superior. Este procedimiento es más preciso que otros utilizados en estudios previos parecidos. La manometría es una técnica de medición que también se utiliza habitualmente en la práctica clínica diaria, en concreto en la consulta de digestivo para el estudio de la motilidad de esófago; así que, como puede comprender, no es un método que requiera sedación ni ningún tipo de medidas extraordinarias a llevar a cabo: es sencillo e inocuo.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

Comprobar el efecto que tiene la administración de las dosis habituales de tiopental sobre la presión del esfínter esofágico superior.

De forma secundaria, también se pretende extraer conclusiones sobre si el tiopental podría tener, por tanto, un efecto protector evitando el paso de contenido digestivo del esófago a la vía aérea.

## **PROTOCOLO DE ACTUACIÓN**

Usted, como paciente, se encontrará en ayunas y en decúbito supino (tumbado boca arriba). Primero se realizará la monitorización habitual con entropía (medida para valorar el nivel de conciencia), electrocardiograma, pulsioxímetro (para medir el nivel de oxígeno en sangre) y esfigomanómetro (para medir la tensión arterial). A continuación, se le introducirá cuidadosamente la sonda de manometría de alta resolución que hemos descrito previamente, a través de la nariz para colocarla desde la hipofaringe (garganta) hasta el estómago. Tras 1 minuto para permitir que el paciente se acomode a la sonda, se realizará una medición basal (medición inicial). Posteriormente se administrará por vía intravenosa el agente hipnótico que inducirá la anestesia general, de forma progresiva hasta alcanzar una entropía de 60 (lo que se asocia al paciente dormido), momento en que se realizará una nueva medición de la presión del esfínter esofágico superior. Los datos de la manometría se analizan empleando un programa informático específico “Manoview analysis software” (Sierra Scientific Instruments, Inc., Los Angeles, California). Al tratarse de un método muy poco invasivo, es decir, no agresivo, no existen efectos adversos significativos derivados de la aplicación de la sonda para monitorización.

El fármaco utilizado para dormirle bajo anestesia general, en su caso, será tiopental, un fármaco utilizado de forma habitual para este fin y que ha demostrado su seguridad y utilidad desde hace décadas.

Debidamente autorizados por el Comité de Investigación del Hospital vamos a realizar un estudio para valorar si existe alteración en la motilidad del esfínter esofágico superior durante la inducción anestésica con tiopental.

El participar en este estudio no conlleva ningún riesgo añadido y la técnica anestésica será igual a la que se utilizaría si no participara en el mismo.

Hasta la fecha, investigaciones previas basadas en la valoración de las presiones del esfínter esofágico superior y la inducción con tiopental y otros fármacos hipnóticos reflejan:

1. Varios de los hipnóticos o fármacos empleados para la anestesia general habitualmente en la práctica clínica diaria han demostrado modificar de forma variable la presión del esfínter esofágico superior.
2. La manometría, aunque sólo en los estudios más recientes ha sido de alta resolución, se ha empleado eficazmente como técnica para la medición de las presiones en el esfínter esofágico superior.
3. Debido a que una de las funciones principales del esfínter esofágico superior es evitar el paso de contenido esofágico a la vía aérea; la alteración en la motilidad del mismo podría potencialmente modificar el riesgo de broncoaspiración, es decir, el riesgo de que pase contenido digestivo del esófago al pulmón, en aquellos pacientes que no estén en ayunas.

El objetivo de este informe es el de obtener su consentimiento para participar en dicho estudio.

Si su decisión es en sentido positivo, deberá firmar la hoja de consentimiento informado que se le adjunta y será incluido en el estudio. La decisión de tomar parte en este estudio depende enteramente de su voluntad y toda la información que se recopile será confidencial. Su médico respetará la confidencialidad utilizando un número y un color asociado a su caso, impidiendo su identificación.

Los datos correspondientes a todos los pacientes se tratarán y almacenarán de acuerdo a la actual Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos, al decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de esta ley y a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Además usted podrá ejercer, en todo momento, su derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición a los datos.

Los registros continuos de los datos y variables, se realizan gracias a los programas “Manoview analysis software” (Sierra Scientific Instruments, Inc., Los Angeles, California) y S/5 collect ® (de General Electric), instalados previamente en un ordenador que se conecta al monitor del quirófano donde se vaya a recoger el caso. El programa S/5 Collect ® archiva el registro continuo de todas las variables que se le programen previamente en un formato S/5 que sólo es capaz de leer el propio programa. Para el posterior trabajo con estos datos es preciso adaptarlos a una tabla de Microsoft Excel que constituye la base de la hoja de recogida de datos.

El archivo electrónico que contiene los datos correspondientes al registro continuo de los valores de manometría y de las variables secundarias, (presión arterial media, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, entropía) de cada paciente, sólo estará identificado por el nº y color de codificación y se almacenará en un dispositivo de memoria portátil que permanecerá en posesión del investigador principal y que en ningún caso contendrá datos que pudieran relacionar el nº y color asignado con la identidad real del paciente.

Como hemos señalado, este archivo para su análisis será “volcado” en una hoja de Microsoft Excel®, que contendrá además, las variables independientes correspondientes a cada paciente concreto, identificándose con idéntico nº y color de codificación que el archivo del que procede y almacenándose en el mismo dispositivo portátil.

Los datos codificados almacenados en este archivo estarán reversiblemente disociados y a partir de la información contenida en los archivos electrónicos

(nº y color de asignación), será posible realizar la operación inversa a la codificación.

Los datos personales necesarios para la decodificación se mantendrán exclusivamente en poder de los investigadores colaboradores y en soporte físico, asignándose de forma exclusiva una relación entre nº+ color de codificación secuencial - inductor utilizado + nº de Historia Clínica. Este fichero es guardado bajo llave hasta el momento de su destrucción.

En ningún caso, cuando sea necesario obtener copia impresa de alguna hoja de registro de datos, se almacenará ésta junto al fichero de datos que asocia nº+ color de codificación a inductor + nº de historia clínica. En los casos de copia impresa, el almacenaje de las “hojas de recogida de datos” en soporte físico de papel, será responsabilidad del investigador principal que almacenará el correspondiente archivo en formato electrónico y que no poseerá las claves de decodificación.

Tanto los archivos en formato electrónico asignados al nº de codificación, como la hoja de recogida de datos (almacenados ambos en formato electrónico y en poder del anestesiólogo que figura como investigador principal y autor del presente trabajo) y el fichero con los datos de relación nº+ color codificado - inductor + nº de historia clínica (en soporte físico de papel y en poder de los investigadores colaboradores), serán conservados almacenados durante un periodo de al menos dos años.

Durante este periodo, se garantiza la correcta conservación de los documentos, facilitando una eventual localización y consulta de la información, para hacer posible un hipotético ejercicio de los derechos de oposición, acceso, rectificación y cancelación por parte de los pacientes o de sus representantes legales, con las condiciones referidas en el Capítulo II, Artículo 25, Párrafo 1 de la Ley Orgánica 15/1999.

Una vez los archivos carezcan de utilidad serán destruidos mediante el formateado de los dispositivos de memoria portátil y, en el caso del fichero físico, mediante un dispositivo de destrucción de documentos en papel.

Si durante o después del estudio necesita más información acerca del mismo o sobre sus derechos como paciente, póngase en contacto con el Servicio de Anestesiología y Reanimación en el hospital.

Si decide no participar en el estudio, ello no alterará la relación con su médico ni se producirá ningún perjuicio en su tratamiento.

Usted tiene derecho a retirar su autorización para la participación en este estudio antes, durante y después de haber sido incluido en el estudio, sin que ello suponga ningún problema para la realización del tratamiento anestésico - quirúrgico y del seguimiento adecuado para su caso.

D/Dña. \_\_\_\_\_ reconozco que he sido informado/a, entiendo esta información y he recibido todas las aclaraciones solicitadas al facultativo informante.

Por ello, CONSIENTO participar en el estudio.

FECHA \_\_\_\_\_

EL INTERESADO \_\_\_\_\_

El anesthesiólogo. \_\_\_\_\_

No Consiento ser incluido en el estudio durante el procedimiento quirúrgico.

EL INTERESADO \_\_\_\_\_

#### Anexo 4. Gastroesophageal Disease Questionnaire (GERD Q)<sup>70</sup>.

Preguntas	Nunca	1 día	2-3 días	4-7 días
1. En la última semana, ¿cuántas veces ha tenido sensación de quemazón o ardor en el pecho que le ha subido a la garganta?	0	1	2	3
2. En la última semana, ¿cuántos días ha notado que el contenido del estómago (alimentos y/o líquidos) le ha subido a la garganta o la boca?	0	1	2	3
3. En la última semana, ¿cuántos días ha sentido dolor en la boca del estómago?	3	2	1	0
4. En la última semana, ¿cuántos días ha tenido náuseas o ganas de vomitar?	3	2	1	0
5. En la última semana, ¿cuántas noches ha dormido mal por tener ardores de pecho o por notar que el contenido del estómago le subía a la garganta o a la boca?	0	1	2	3
6. En la última semana, ¿cuántos días ha tomado alguna otra medicación, aparte de la que le recetó el médico, por tener ardor o por notar que el contenido del estómago le sube a la boca (cómo Gelal <sup>®</sup> , Maalox <sup>®</sup> , Mylanta <sup>®</sup> , Reflugel <sup>®</sup> , Baytalcid <sup>®</sup> , Bisal <sup>®</sup> , Pepsamar <sup>®</sup> , sales de frutas)?	0	1	2	3



## Anexo 5. Cuestionario Eating Assesment Tool (EAT 10)<sup>67</sup>.

### A. INSTRUCCIONES

Responda cada pregunta escribiendo en el recuadro el número de puntos.  
¿Hasta que punto usted percibe los siguientes problemas?

**1 Mi problema para tragar me ha llevado a perder peso**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**2 Mi problema para tragar interfiere con mi capacidad para comer fuera de casa**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**3 Tragar líquidos me supone un esfuerzo extra**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**4 Tragar sólidos me supone un esfuerzo extra**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**5 Tragar pastillas me supone un esfuerzo extra**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**6 Tragar es doloroso**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**7 El placer de comer se ve afectado por mi problema para tragar**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**8 Cuando trago, la comida se pega en mi garganta**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**9 Toso cuando como**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

**10 Tragar es estresante**

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

### A. PUNTUACIÓN

Sume el número de puntos y escriba la puntuación total en los recuadros.

Puntuación total (máximo 40 puntos)



## Anexo 6. Aprobación comité de ética para estudio con propofol.



### Informe Dictamen Protocolo Favorable Estudio observacional

C.P. - C.I. 16/216-O

14 de junio de 2016

#### CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

#### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 08/06/2016, acta 6.1/16 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título: "Registro continuo de la variación en la motilidad del esfínter esofágico superior, durante la inducción anestésica con propofol"**

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por la **Dra. Elena Sanz Sanjosé** como investigadora principal en el Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, del Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 14 de junio de 2016

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos



## Anexo 7. Aprobación comité de ética para estudio con etomidato.



### Informe Dictamen Protocolo Favorable Estudio observacional

C.P. - C.I. 16/215-C

14 de junio de 2016

#### CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

#### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 08/06/2016, acta 6.1/16 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título: "Registro continuo de la variación en la motilidad del esfínter esofágico superior, durante la inducción anestésica con etomidato"**

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos de estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por la **Dra. Elena Sanz Sanjosé** como investigadora principal en el Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, del Hospital Clínico San Carlos

Lo que firmo en Madrid, a 14 de junio de 2016

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos



## Anexo 8. Aprobación comité de ética para estudio con tiopental.



Informe Dictamen Protocolo Favored  
Estudio observación

C.P. - C.I. 16/2

14 de junio de 2016

### CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

#### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 08/06/2016, acta 6.1/16 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título: "Registro continuo de la variación en la motilidad del esfínter esofágico superior, durante la inducción anestésica con tiopental"**

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por la **Dra. El Sanz Sanjosé** como investigadora principal en el Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica Dolor, del Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 14 de junio de 2016

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos



Anexo 9. Tabla de Excel de recogida de datos de manometría y de S5 Collect.

ANESTÉSICO	MEDICIONES BASALES								MEDICIONES POSTERIORES A LA ADMINISTRACIÓN DEL HIPNÓTICO							
	Pmax EES (mmHg)	Pmin EES (mmHg)	Pmedia EES(mmHg)	Long EES (cm)	FC (lpm)	PAM (mmHg)	SpO2 (%)	Entropía	Pmax EES (mmHg)	Pmín EES (mmHg)	P media (mmHg)	Long EES (cm)	FC (lpm)	PAM (mmHg)	SpO2 (%)	Entropía
propofol	86,9	5,2	41,4	2,9	78	128,9	97	85	27,8	4,7	9,8	1,5	78	128,9	96	39
propofol	130,4	1,4	50	4,1	87	94,5	98	87	46,3	5,2	15,3	3,6	90	99,4	98,8	37
propofol	58,3	3,8	29,2	2,7	85	117,6	96,6	87	52,4	9	25,3	2,7	94	117,6	92,1	86
propofol	266,2	5,2	42,9	3,6	52	109	98	85	318,7	5,6	42,4	3,5	58	109	99	32
propofol	71,5	5,1	31,9	5,2	63	135,5	98,7	91	20,6	5,1	10,9	7,1	55	135,5	91,8	83
propofol	179,2	4	66,9	5,1	62	126,5	100	88	75,1	4,9	33,6	3,6	74	134,2	100	30
propofol	159,1	7,8	40,8	4,2	94	104,3	99,3	89	54,1	7,1	20,6	4,2	108	104,3	98,6	87
propofol	225,2	0,4	53,3	5,3	71	98,7	100	82	54,1	4,4	16,4	5,4	61	78,7	99,7	39
etomidato	36,6	5	12,6	2,4	85	114,6	98	89	19,7	5	8,4	-1,4	85	114,6	100	37
etomidato	91,5	8,5	37,7	3,4	93	145	97,9	87	134	0,6	34,8	4,1	85	142	97,8	39
etomidato	66,9	4,3	32,5	3,7	71	112	97	89	99,4	4,7	27	2,8	66	90	98,5	81
etomidato	197,1	7,8	86	3,7	98	90,2	98,8	88	77,1	4,4	23,2	2,5	80	82,5	99,4	39
etomidato	160,6	3,2	56,9	6,1	76	115,2	99,2	89	88,7	7,8	31,6	2,6	71	109,8	99,4	89
etomidato	106	0,5	33,6	4,7	116	97	95	85	145	5,5	26,3	2,5	106	97	80	57
etomidato	76,2	-3,3	23,2	4,3	73	108,7	97,9	68	67,5	-9,5	21,8	4	71	109,7	99,7	58
etomidato	121	6,3	51	-4,2	88	122,1	96,4	87	159,2	2,7	32,3	3,9	85	139,3	96,9	91
etomidato	99,8	3,2	31,5	4,2	86	124,4	99,3	91	65,6	1,3	28,8	5,5	93	95,2	100	31
tiopental	101,1	5,2	51,2	3	100	100,8	100	90	50,2	2,8	27,9	3,4	99	100,8	100	35
tiopental	95,8	12,1	56	3,1	105	148,2	98,7	86	52,3	5	17,1	4,6	97	148,2	98,8	39
tiopental	220,7	1,5	37,7	3,4	84	141,2	95	85	9,6	4,3	6	2,4	80	141,2	97,1	39



## Anexo 10: Estudios previos.

AÑO	NÚMERO SUJETOS	ESTRUCTURA ANATÓMICA	FÁRMACO	TM	PREMEDICACIÓN	RESULTADO	*
1992	30	EES	tiopental/ketamina/midazolam	MC	hioscina, papaverina	Tiopental, midazolam y succinilcolina ↓PEES. Ketamina ↑PEES.	149
1992	31	EES	tiopental/ N2O+ halotano	MC	hioscina, papaverina	↓ PEES con anestesia inhalatoria/ ↓PEES con tiopental	150
1993	10	EES	Midazolam	MC	Anestesia local	↓P EES.	112
1996	70	EES	propofol+fenta+anectine+- atracurio	E	diacepam 10 mg vo	↓PEES en el grupo que recibió atracurio.	79
2000	20	EES	atracurio	MC		Disfunción faríngea. ↓P EES	151
2001	45	EES	propofol/ isoflorano/ sevoflorano	VM		↓ PEES en grupo de propofol y de sevoflorano. Concentraciones subhipnóticas causan disfunción faríngea.	140
2005	10	EEI, PBr	propofol/ remifentanilo	MC	ninguna	Remifentanilo y propofol ↑ PEEI y PBr.	157
2006	9	EEI, PBr	Sevoflurano	MC	0,5 mg/kg propofol	↓PEEI y PBr. Se mantiene PBr+ Insuflación abdomen durante laparoscopia + sevoflurano ↑ PEEI	128
2008	30	EES, EEI, PBr	Propofol	HRM		Propofol: ↓PEES; ↓ PEEI y PBr. Durante aumento Pabdrominal+ propofol: ↑ PEES y EEI; ↓ PBr	155
2010	11	EEI	propofol/dexmedetomidina	MC	Ninguna	↓ leve PEEI con dexmedetomidina y con propofol.	154
2010	28	EES, EEI, PBr	Remifentanilo/Propofol	HRM	propofol 20 mg iv	↓P EES ↓ EEI, ↓PBr > en obesos.	58
2010	17	EES, EEI	Remifentanilo/Propofol/rocuronio	HRM	propofol 20 mg iv	Antes de la inducción, PEEI > en trendelemburg; Inducción ↓ PEEI y PBr. . Inducción ↓ PEES, salvo en antitrendelenburg que ↑ PEES	158
2011	20	EES, EEI, PBr	Propofol	HRM		↓ PEES. ↑PBr PEEI ↑ tras dosis bajas de propofol. Durante aumento Pabdrominal+ propofol: No ↑ PBr ni ↑ PEEI.	47
2011	14	EEI, PBr	propofol/fentanilo/rocuronio	HRM	propofol "small dose"	Inducción ↓PBr. Rocuronio ↓ PBr.	48
2012	17	PBr	propofol 2 mg/kg +- alfentanil 20µg/kg	HRM	propofol 0,3 mg/kg	No diferencias entre alfentanil+propofol frente a sólo propofol. ↑PBr 2,4 mmHg	49

TM: Tipo de Manometría; MC: Manometría Convencional; HRM: Manometría de Alta Resolución; E: Esfintómetro; VM: videomanometría; ↑Ascenso; ↓descenso; ↑se mantiene; PEEI: Presión del Esfínter Esofágico Inferior; PEES: Presión del Esfínter Esofágico Superior; PBr: Presión Barrera; PBr+: Presión Barrera positiva. \* Cita bibliográfica.