



Colombian Journal of Anesthesiology

Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

Wolters Kluwer

Variabilidad de la profundidad anestésica en anestesia total intravenosa vs. anestesia general balanceada usando índices de entropía. Un ensayo clínico aleatorizado, cruzado y controlado

Variability of anesthetic depth in total intravenous anesthesia vs. balanced anesthesia using entropy indices: a randomized, crossover, controlled clinical trial

Palabras clave: Entropía, Despertar Intraoperatorio, Anestesia, Propofol, Sevoflurano, Cruzado, Estudios clínicos

Keywords: Entropy, Intraoperative Awakening, Anesthesia, Propofol, Sevoflurane, Crossover, Clinical Trials

Henry Oliveros^a, Fernando Ríos^{a,b}, Daniel A. Botero-Rosas^a, Sandra C. Quiroga^a, Freddy C. Cifuentes^a, Gloria A. Rodríguez^a, María P. Morales^a

^a Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana. Chía, Colombia

^b Clínica Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

Resumen

Introducción: La anestesia total intravenosa (TIVA, por sus siglas en inglés) y la anestesia balanceada (AB) son las técnicas anestésicas más comúnmente utilizadas. La diferencia está en la variabilidad de la profundidad de la anestesia entre estas dos técnicas, lo cual pudiera predecir cuál es más segura para los pacientes y representar un menor riesgo de despertar intraoperatorio.

Objetivo: Determinar si existe alguna diferencia en la variabilidad de la profundidad de la anestesia obtenida según los índices de entropía de respuesta (ER).

Métodos: Se llevó a cabo un estudio clínico cruzado en 20 pacientes sanos que se sometieron a cirugía ortopédica ambulatoria de miembros superiores o inferiores. Los pacientes se

asignaron aleatoriamente así: a) infusión controlada por objetivo (TCI, por sus siglas en inglés) de propofol, utilizando el modelo Schnider a una concentración objetivo de 2,5 µg/mL durante 15 min y un período de lavado de 10 minutos, seguido de la administración de sevoflurano a 0,8 de concentración alveolar mínima (CAM) durante el tiempo restante de la cirugía; o b) la secuencia inversa. Las diferencias en la variabilidad de la profundidad de la anestesia utilizando entropía de respuesta se evaluaron utilizando la prueba t pareada.

Resultados: El efecto del tratamiento no mostró ninguna diferencia significativa en los valores promedio de entropía de respuesta (ER) durante TIVA=97,23 vs. AB 97,04 (P=0,39). Los efectos de arrastre (-4,98 vs. 4,08) y período (100,3 vs. 94,68) no fueron significativamente diferentes.

Cómo citar este artículo: Oliveros H, Ríos F, Botero-Rosas DA, Quiroga SC, Cifuentes FC, Rodríguez GA, Morales MP. Variability of anesthetic depth in total intravenous anesthesia vs. balanced anesthesia using entropy indices: a randomized, crossover, controlled clinical trial. Colombian Journal of Anesthesiology. 2020;48:111-117.

Read the English version of this article on the journal website www.revcolanest.com.co.

Copyright © 2020 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia: Universidad de la Sabana, Campus Puente del Común, Km 7,5 Autopista Norte de Bogotá, Chía, Colombia.
Correo electrónico: fernandorb@unisabana.edu.co

Colombian Journal of Anesthesiology (2020) 48:3

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000163>

Conclusiones: El presente estudio sugiere que ambas técnicas anestésicas son equivalentes en términos de estabilidad de la profundidad de la anestesia. Es importante continuar probando los factores determinantes de eficacia en las distintas poblaciones, ya que el comportamiento individual de cada paciente pudiera finalmente inclinar la balanza.

Abstract

Introduction: Total intravenous anesthesia (TIVA) and balanced anesthesia (BA) are the most commonly used anesthetic techniques. The differences are the variability of the depth of anesthesia between these techniques, that might predict which one is safer for patients and presents a lower risk of intraoperative awakening.

Objective: To determine whether a difference exists in the variability of depth of anesthesia obtained by response entropy (RE).

Methods: A crossover clinical trial was conducted on 20 healthy patients receiving upper or lower limb ambulatory orthopedic surgery. Patients were randomly assigned to: a) target-controlled infusion (TCI) of propofol using the Schnider model at a target concentration of 2.5 µg/mL for 15 min and a 10-minute washout, followed by sevoflurane administration at 0.8 minimal alveolar concentration (MAC) for the remainder of the surgery, or b) the reverse sequence. Differences in the variability of the depth of anesthesia using RE were evaluated using paired t-test.

Results: The treatment effect showed no significant difference in the average values of Response Entropy (RE), during TIVA= 97.23 vs. BA 97.04 (P=0.39). Carry Over (-4.98 vs. 4.08) and Period (100.3 vs. 94.68) effects were not significantly different.

Conclusions: This study suggests that both anesthetic techniques are equivalent in terms of the stability of the depth of anesthesia. It is important to keep testing the determinants of the efficacy of different populations because the individual behaviors of patients might ultimately tip the scale.

Introducción

El despertar intraoperatorio es una complicación postoperatoria que se asocia a diferentes manifestaciones tales como trastornos del sueño, episodios depresivos, ansiedad generalizada, temor a los ambientes hospitalarios y trastorno de estrés postraumático.¹⁻⁴ La incidencia del despertar intraoperatorio varía ampliamente entre 1:600 y 1:17.000 pacientes.^{5,6} Con el fin de evitar el despertar intraoperatorio se utiliza el monitoreo de la actividad cortical mediante electroencefalografía (EEG). Sistemas como el índice bispectral (BIS),⁷ registros de entropía (M-Entropy),^{8,9} y los potenciales auditivos evocados¹⁰ han servido de guía para conocer el grado de inconciencia del paciente.

El EEG es una señal que cambia de manera aleatoria en el tiempo, sin evidencia de un patrón fijo repetitivo, de

modo que para su estudio se ha introducido el análisis de la entropía, el cual cuantifica la complejidad de la forma de onda del EEG. Desde el punto de vista fisiológico, una mayor sincronización de los ritmos de las ondas cerebrales representa una transición del estado de vigilia al estado de sueño. El registro del EEG de un paciente anestesiado generalmente cambia de baja amplitud y alta frecuencia durante el estado de vigilia, a mayor amplitud y baja frecuencia cuando el paciente se encuentra en un plano de anestesia profunda (esto sucede con la mayoría de los agentes anestésicos, exceptuando la ketamina). La entropía es una medida de la distribución aleatoria de un sistema; un sistema altamente aleatorizado tiene alta entropía. El concepto de *entropía* se introduce para cuantificar el grado de trastorno y de complejidad del EEG. La entropía se expresa en porcentaje, siendo 100 % el máximo grado de irregularidad y cero el mínimo grado. En general, los valores de vigilia son alrededor del 90 % y de anestesia profunda oscilan entre 40 y 60 %. Hay dos tipos de registros entropía: *entropía de estado*, que registra solamente las ondas de actividad eléctrica del cerebro y *entropía de respuesta*, la cual incluye la actividad muscular, además del registro de actividad EEG.

La *entropía espectral* cuantifica la variación en la actividad eléctrica cortical medida utilizando el EEG y la actividad frontal medida por electromiografía. En general, estos registros y el BIS han mostrado una estrecha correlación con los niveles de profundidad anestésica evaluados clínicamente a través de diferentes etapas.^{11,12} El estudio B-Aware¹³ demostró cómo el uso de monitoreo de la profundidad anestésica mediante el BIS reduce la incidencia de despertar intraoperatorio hasta en 82 %.¹⁴⁻¹⁶ Sin embargo, algunos estudios han utilizado el módulo de entropía M, en particular el índice de entropía de respuesta (RE), como mejor predictor de la respuesta del paciente a estímulos dolorosos que el BIS;¹⁷ por lo tanto, puede considerarse un indicador indirecto de la profundidad anestésica.

Los parámetros clínicos para evaluar la profundidad anestésica son inadecuados. Sin embargo, el uso de monitoreo electroencefalográfico es limitado debido a su elevado costo. De acuerdo con las recomendaciones actuales, este tipo de monitoreo está reservado exclusivamente para pacientes bajo anestesia general total intravenosa, o para aquellos en mayor riesgo de desarrollar resultados adversos, como despertar intraoperatorio o excesiva profundidad anestésica.¹⁸

La literatura actual no incluye estudios que evalúen la variabilidad de la profundidad anestésica, comparando la anestesia balanceada (AB) con anestesia total endovenosa (TIVA). En tal sentido, el objetivo fundamental de la presente investigación fue determinar la técnica que garantice la menor variabilidad de la profundidad anestésica a fin de reducir los riesgos de despertar intraoperatorio y una mayor morbilidad por excesiva profundidad de la anestesia.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio clínico cruzado durante dos períodos, posterior a la aprobación del protocolo por el comité de ética de la Clínica de la Universidad de La Sabana. Los pacientes se matricularon entre septiembre de 2017 y enero de 2018. El protocolo se registró previamente en Estudios Clínicos (Número de identificación del protocolo: 003-2017). Cada uno de los pacientes se asignó aleatoriamente a TIVA con propofol y remifentanilo, o a anestesia balanceada con sevoflurano y remifentanilo, en una proporción 1:1. Cada grupo de pacientes recibió anestesia con TIVA o anestesia balanceada (AB) por 15 minutos (Figura 1). El período de lavado fue de 10 minutos. Se generaron números aleatorios utilizando una tabla en Excel, los cuales se distribuyeron entre los anestesiólogos antes de la cirugía en sobres opacos, indicando el tipo de anestesia que se debía utilizar.

Los pacientes eran mayores de 18 años y cumplían los criterios de estado físico ASA I de la Sociedad Americana de Anestesiología. Todos los pacientes estaban programados para cirugía ortopédica menor ambulatoria, excluyendo aquellos que no firmaron el consentimiento informado y los que tenían antecedentes de uso de medicamentos que afectan el sistema nervioso central o el sistema nervioso autónomo (por ejemplo, benzodiazepinas, betabloqueadores, antagonistas del calcio y agonistas α -2). No se hicieron cambios al protocolo original

Cálculo del tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño de la muestra, la variabilidad en los valores de la profundidad anestésica y su desviación estándar se determinaron a partir de trabajos previos, de los registros de entropía en las técnicas de TIVA y de AB.

Con estos valores se hizo el cálculo del tamaño necesario de la muestra proyectado para determinar las variabilidades obtenidas para las técnicas TIVA y AB (4,81 y 5,34, respectivamente) con un α de 0,05, una potencia de 0,8 y una correlación entre los grupos de 1. La diferencia en la variabilidad entre grupos se estableció en 10 unidades. El resultado fue un valor n de 20 pacientes (ecuación 1). No se perdieron datos.

Ecuación 1

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2}{d^2} + \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2}{2} = 20$$

Fuente: Tomado de Julious y colaboradores.¹⁹

Procedimiento

Los pacientes seleccionados se monitorearon electrocardiográficamente, y se controló la presión arterial, oximetría de pulso, capnografía y EEG. Posteriormente se estableció la anestesia regional por vía femoral, poplítea o bloqueo del nervio supraclavicular, de acuerdo con el sitio anatómico del procedimiento quirúrgico, guiado por ultrasonografía y confirmado por neuroestimulación. Se administraron dosis de levobupivacaína 0,75 % y lidocaína 1 % sin epinefrina, se ajustaron por peso, verificando la ausencia de dolor, la presencia de parestesia, disestesia y controlando la presión durante la administración del anestésico local. El éxito del procedimiento se confirmó con la evaluación del bloqueo motor de la extremidad correspondiente.

Después de confirmar el bloqueo, de acuerdo con la aleatorización al grupo TIVA/AB, se realizó la inducción de la anestesia con remifentanilo, se utilizó un sistema de infusión controlada por objetivo (TCI, por sus siglas en inglés), a una dosis de 5 ng/mL, se continuó con un bolo de propofol a la dosis de 2 mg/kg. Una vez se alcanzó el plano anestésico, se manejó la vía aérea con una máscara

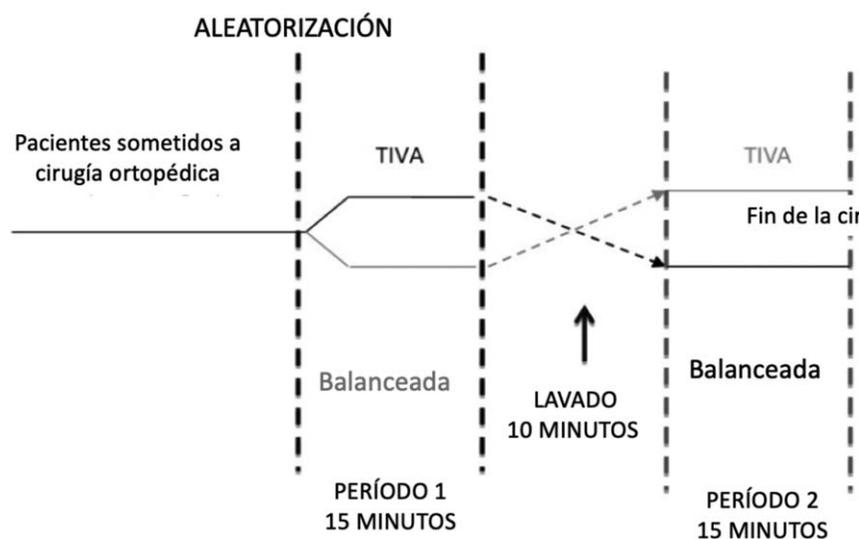


Figura 1. Diseño cruzado.
Fuente: Autores.

laríngea. Para el mantenimiento, la infusión de propofol se ajustó con el sistema TCI, a una dosis de 2,5 $\mu\text{g/mL}$, y se continuó con la infusión de remifentanilo a la misma dosis inicial (período 1).

Los pacientes asignados al grupo AB/TIVA recibieron inducción con remifentanilo, utilizando un sistema TCI a una dosis de 5 ng/mL y Sevoflurano a 6 vol. % con un flujo de 5 L/min de gases frescos. Una vez alcanzado el plano anestésico, el manejo de la vía aérea se realizó con una máscara laríngea. Para el mantenimiento se ajustó el dial del vaporizador a 2 vol. % con un flujo de 1L/min. La infusión de remifentanilo se continuó a la misma dosis de inducción (período A).

De acuerdo con la prueba piloto descrita, se determinó que el período de lavado para las dos técnicas era de 10 min. En el grupo TIVA/AB se suspendió la infusión de propofol después de transcurridos 15 minutos desde la incisión quirúrgica. Para el grupo AB/TIVA se discontinuó el sevoflurano y se aumentó el flujo de gases frescos a 5L/min, 15 min después de la incisión quirúrgica.

El tiempo transcurrido desde la inducción de la anestesia hasta la incisión quirúrgica fue de 20min en promedio en todos los pacientes, lo cual evitó el efecto farmacológico de la dosis del medicamento administrado durante la inducción. Al final del período de lavado, se inició la técnica anestésica alterna hasta el final de la cirugía (período B).

Los períodos de registro para el análisis de cada técnica anestésica tuvieron la misma duración de 15 min en ambos períodos 1 y 2. Estos registros de los índices del estado de entropía (EE) y ER se obtuvieron cada 5 segundos del dispositivo M-Entropy, utilizando el *software* de adquisición de comunicación en serie Datex/Ohmeda CollectTM para su procesamiento posterior fuera de línea en MATLAB.

Análisis estadísticos

En estudios cruzados siempre se deben analizar los siguientes tres efectos: 1. el efecto debido a las intervenciones, 2. el efecto período, y 3. el efecto de arrastre. En consecuencia, se propusieron las hipótesis nulas respectivas para evaluar cada uno de los tres efectos (Tabla 1). Se utilizó la prueba t de Student para datos pareados con un valor α de 0,05 y una potencia de 0,8. Para el análisis de los datos se utilizó STATA 14.0 (Tabla 2).

Resultados

La aleatorización y el flujo de pacientes durante el estudio se describen en el flujograma de la Figura 2.

Las características demográficas descritas en la tabla 1 se identificaron en la muestra analizada ($n=20$ pacientes). En general, la muestra comprendía pacientes jóvenes ASA I; la mayoría (65 %) eran hombres, el procedimiento que más se realizó fue artroscopia de rodilla y los tiempos quirúrgicos fueron cortos (media=87 min).

En el análisis del monitoreo de cada paciente se identificaron los promedios de variabilidad en las medi-

Tabla 1. Características generales de la muestra.

Características	n=20
Edad (años)	
Media	37
RIQ	31,45-48
Género	
Masculino n (%)	13 (65 %)
Femenino n (%)	7 (35 %)
IMC	
Media	24,2
RIQ	22,5-26,6
Tiempo quirúrgico (min)	
Media	87
RIQ	77,7-93,5
Tipos de procedimientos	
Complicaciones	Ninguna

RIQ: rango intercuartílico.

Fuente: Autores.

ciones de cada período, en cada tratamiento. Se obtuvieron cuatro promedios (Tabla 3), en donde X_1 corresponde a los promedios de la variabilidad de los pacientes que empezaron con la técnica TIVA en el período 1; Y_1 corresponde al promedio de la variabilidad de los pacientes que empezaron la técnica de anestesia balanceada (AB) en el período 1, X_2 corresponde al promedio de variabilidad de los pacientes que se cambiaron a la técnica de AB en el período 2, y Y_2 corresponde al promedio de variabilidad de los pacientes que se cambiaron a la técnica TIVA en el período 2.

Estos resultados se analizaron en función del abordaje de tres de las tres hipótesis consideradas para los experimentos cruzados ya mencionados en la sección

Tabla 2. Las hipótesis nulas para cada efecto.

Tipos de efecto	Hipótesis nula
Efecto del tratamiento	$\bar{X}_1 + \bar{Y}_2 \cong \bar{Y}_1 + \bar{X}_2$
Efecto de arrastre	$\bar{Y}_1 - \bar{X}_1 \cong \bar{X}_2 - \bar{Y}_2$
Efecto del periodo	$\bar{X}_1 + \bar{Y}_1 \cong \bar{Y}_2 + \bar{X}_2$

Fuente: Autores.

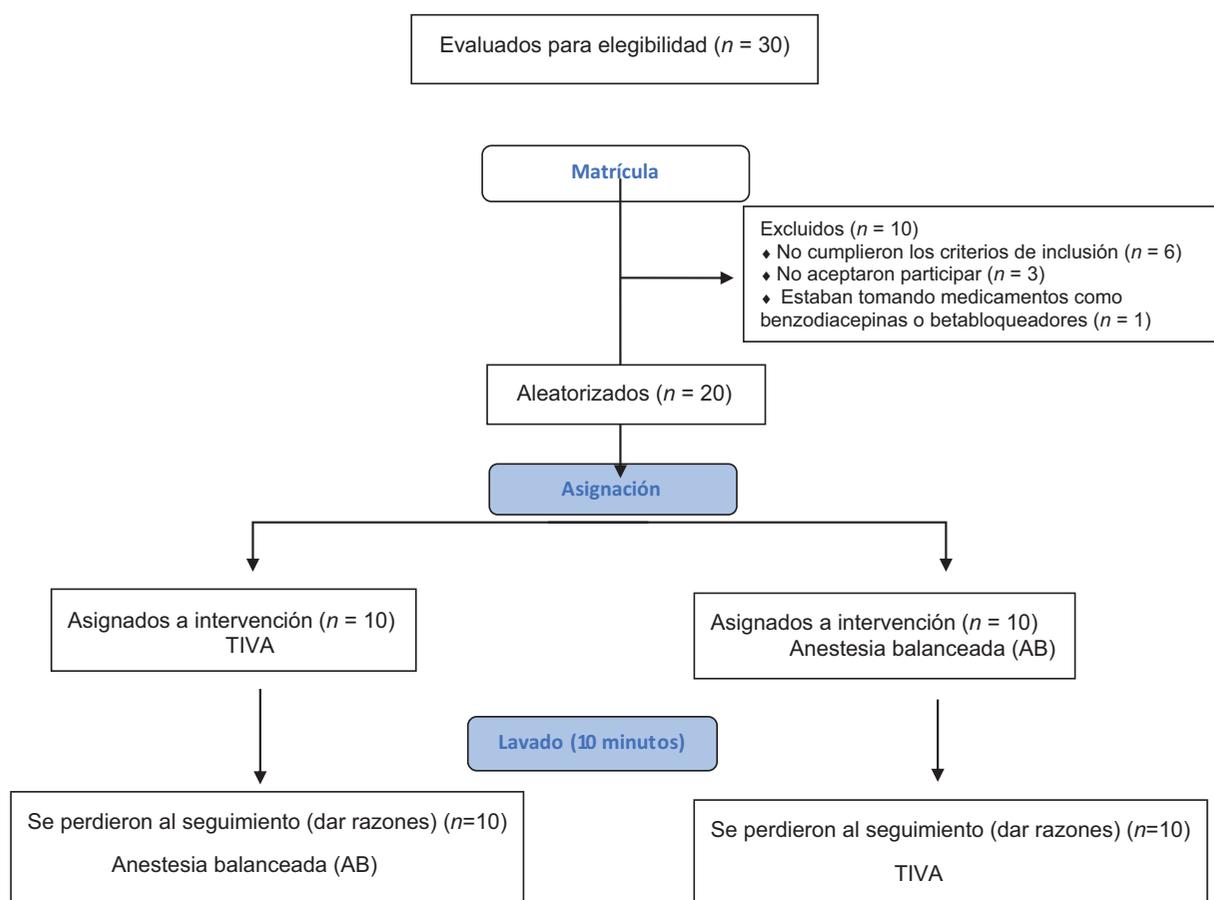


Figura 2. Flujograma.
Fuente: Autores.

de análisis estadístico. Para el análisis se aplicó la prueba t de Student pareada con el fin de evaluar cada uno de los efectos, y se obtuvieron las siguientes diferencias para cada comparación: los efectos del tratamiento no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los valores promedio de la ER, durante TIVA (97,23) vs. AB (97,04) con un valor $P=0,39$. El efecto de arrastre se descartó (-4,98 vs. 4,08), así como el efecto del período (100,3 vs. 94,68); los valores P fueron 0,27 y 0,20, respectivamente (Tabla 4).

Tabla 3. Efecto de la variabilidad de la actividad cortical con los dos tratamientos en los distintos períodos.

	Tratamiento (TIVA)	Tratamiento (AB)
Período 1 Media (DE)	$X_1=47,4$ (13,8)	$Y_1=46,6$ (9,2)
Período 2 Media (DE)	$Y_2=47,7$ (14,1)	$X_2=50,9$ (12)

AB: Anestesia balanceada, TIVA: Anestesia total intravenosa.
Fuente: Autores.

Discusión

No se encontraron diferencias entre las dos técnicas de anestesia en nuestro estudio, respecto al efecto de la variabilidad en la profundidad de la conciencia. Estos hallazgos también se extendieron al efecto período y al efecto de arrastre.

Tabla 4. Comparación de los valores promedio del índice ER para los diferentes períodos y tratamientos.

Tipos de efectos	Valores promedio	Valor P^*
Efecto del tratamiento $X_1+Y_2 \cong Y_1+X_2$	$52,64 + 45,29 \cong 47,66 + 49,38$ $97,23 \cong 97,042$	0,39
Efecto de arrastre $Y_1-X_1 \cong X_2-Y_2$	$47,66 - 52,64 \cong 49,38 - 45,29$ $-4,98 \cong 4,083$	0,27
Efecto período $X_1+Y_1 \cong Y_2+X_2$	$52,64 + 47,66 \cong 45,29 + 49,38$ $100,3 \cong 94,681$	0,20

* Valor de probabilidad ANOVA $> F$.
Fuente: Autores.

No hay información sobre la variabilidad de la profundidad de la anestesia en la literatura médica. Mosquera y colaboradores²⁰ fueron los primeros en estudiar esta profundidad utilizando dos modelos farmacocinéticos para propofol, los cuales no fueron significativamente distintos en términos de su efecto clínico.

A pesar de que Hasak y colaboradores¹² demostraron una discrepancia entre el razonamiento clínico y el nivel de profundidad anestésica por entropía, los parámetros hemodinámicos se siguen utilizando para determinar el nivel de profundidad anestésica y de conciencia del paciente durante el período transoperatorio, lo anterior debido principalmente al costo de los dispositivos de monitoria necesarios para el registro de la profundidad anestésica, así como también a la falta de capacitación en la interpretación de las señales del EEG asociadas a BIS y a las técnicas de entropía.

Por otra parte, guiando el uso de la AB con entropía, Hor T y colaboradores encontraron que se puede reducir el consumo de anestésicos.²¹ Estos autores evaluaron el efecto de la entropía sobre el consumo de agentes anestésicos inhalados y encontraron una reducción significativa en el consumo de sevoflurano en comparación con la práctica clínica estándar ($5,2 \pm 1,4$ mL/h vs. $3,8 \pm 1,5$ mL/h; $P=0,0012$). Gorban y colaboradores²² evaluaron el monitoreo de la anestesia por inhalación a flujos bajos en cirugías de alto riesgo con entropía y encontraron que una adecuada concentración de anestésico se asociaba a menos cambios hemodinámicos.

El conocimiento de la profundidad anestésica durante los diferentes procedimientos determina, entre otros factores, los desenlaces clínicos del paciente, pues dicho conocimiento ayuda a controlar la superficialidad y la excesiva profundidad.²³ Este resultado fue demostrado por Vakkuri y colaboradores,⁹ cuya selección de los agentes anestésicos, las vías de administración, los modelos farmacocinéticos y otras características eran modificables.

La ausencia de diferencias en el presente estudio sugiere que las dos técnicas anestésicas son intercambiables en lo que respecta a la profundidad de la conciencia y que la elección de la técnica debe basarse en otros parámetros, como el tipo de procedimiento, el costo y los eventos adversos.

El diseño utilizado en el presente estudio muestra la importancia de reducir la variabilidad biológica, a la vez que se homogeniza la población según el tipo de procedimiento, las características, las comorbilidades y el uso del bloqueo periférico, para garantizar el estado de analgesia y la inmovilidad durante el procedimiento.

Las limitaciones de este estudio clínico están relacionadas con su validez externa, pues no incluyó pacientes con comorbilidades que pudieran alterar la farmacocinética de la anestesia, ni procedimientos quirúrgicos más complejos, cuyos resultados pudieran presentar una mayor variabilidad en la profundidad.

Puesto que no se encontraron diferencias entre las dos técnicas anestésicas, respecto a la profundidad de la conciencia evaluada mediante el índice de entropía, concluimos que estas técnicas pueden utilizarse con seguridad con las dosis recomendadas. Las investigaciones que se hagan en el futuro deberán incluir pacientes de distintos rangos etarios y comorbilidades diversas, a fin de aumentar la confiabilidad de los resultados. No se presentaron eventos adversos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. La investigación fue aprobada por el Comité de Bioética de la Clínica Universidad de La Sabana, mediante acta 0122018. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos. Los autores declaran que se ha mantenido la confidencialidad de la información.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés con relación a la publicación del presente artículo.

Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para la realización del estudio.

Referencias

1. Ghoneim MM, Block RI, Haffarman M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: Risk factors, causes and sequelae: A review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 2009;108 2:527-535. DOI: 10.1213/ane.0b013e318193c634.
2. Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology* 2007;106 1:26-32. DOI: 10.1097/0000542-200701000-00009.
3. Bruchas RR, Kent CD, Wilson HD, Domino KB. Anesthesia awareness: Narrative review of psychological sequelae, treatment, and incidence. *J Clin Psychol Med Settings* 2011;18 3:257-267. DOI: 10.1007/s10880-011-9233-8.
4. Lora Quintana CG, Navarro Vargas JR. Despertar y recordación de eventos en pacientes bajo anestesia general 2000;28 3: [citado 2018 ene. 20] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195118014012>.
5. Ghoneim MM. Incidence of and risk factors for awareness during anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21 3:327-343. DOI: 10.1016/j.bpa.2007.05.002.
6. Tasbihgou SR, Vogels MF, Absalom AR. Accidental awareness during general anaesthesia - a narrative review. *Anaesthesia* 2018;73 1:112-122. DOI: 10.1111/anae.14124.
7. Rampil IJ. A Primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89 4:980-1002. DOI: 10.1097/0000542-199810000-00023.

8. Landers R, Wen P, Pather S. Depth of anaesthesia: Measuring or guessing? 2010 IEEE Int Conf Nano/Molecular Med Eng IEEE NANOMED 2010;2010:76–81. DOI: 10.1109/NANOMED.2010.5749809.
9. Vakkuri A, Yli-hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso PST. 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;48:145–153. DOI: 10.1111/j.0001-5172.2004.00323.
10. Struys MM, Jensen EW, Smith W, et al. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002;96:803–816. DOI: 10.1097/0000542-200204000-00006.
11. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 entropy module and the Bispectral Index® monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101 6:1283–1290. DOI: 10.1097/0000542-200412000-00007.
12. Hasak L, Wujtewicz M, Owczuk R. Assessment of the depth of anaesthesia during inhalational and intravenous induction of general anaesthesia. *Anaesthesiol Intensive Ther* [Internet] 2014;46 4:274–279. [citado 2018 ene. 15] Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605017267%5Cnhttp://dx.doi.org/10.5603/AIT.2014.0044>.
13. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: The B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363 9423:1757–1763. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16300-9.
14. Viertiö-Oja H. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:154–161. <https://doi.org/10.1111/j.0001-5172.2004.00322>.
15. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101:1283–1290. DOI: 10.1097/0000542-200412000-00007.
16. Espí C, Vila P, Muñoz S, Monerris M, Mazo VCJ. Comparison of the bispectral index and spectral entropy in gynecological surgery. *Send to Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005;8:459–465.
17. Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. Response entropy increases during painful stimulation. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17 2:86–90. DOI: 10.1097/01.ana.0000151408.62650.b5.
18. NICE. Depth of anaesthesia monitors-Bispectr Bispectral Index (BIS), E-Entropy x (BIS), E-Entropy and y and Narcotrend-Compact M Narcotrend-Compact M. Diagnostics guidance [internet]. 2012 [citado 2018 ene. 30]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg6/resources/depth-of-anaesthesia-monitors-bispectral-index-bis-entropy-and-narcotrendcompact-m-pdf-29275661509>.
19. Julious SA, Campbell MJ, Altman DG. Estimating sample sizes for continuous, binary, and ordinal outcomes in paired comparisons: practical hints. *J Biopharmaceutical Statistics* 1999;9 2:241–251. DOI: 10.1081/BIP-100101174.
20. Mosquera-Dussan OL, Botero-Rosas DA, Cagy M, Henao-Idárraga RD. Nonlinear analysis of the electroencephalogram in depth of anesthesia. *Rev Fac Ing* 2015;1 75:45–56.
21. El Hor T, Van Der Linden P, De Hert S, Mélot C, Bidgoli J. Impact of entropy monitoring on volatile anesthetic uptake. *Anesthesiology* 2013;118 4:868–873. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182850c36.
22. Gorban V, Shchegolev AKD. Entropy monitoring during low-flow inhalation anesthesia- a tribute to fashion or necessity? *Anesthesiol Reanimatol* 2016;61 2:95–100.
23. Shepherd J, Jones J, Frampton GK, Bryant J, Baxter L, Cooper K. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of depth of anaesthesia monitoring (E-Entropy, Bispectral Index and Narcotrend): A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* 2013;17 34:1–264. doi: 10.3310/hta17340.