

11202
5



HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

"CONCENTRACIONES OBJETIVO DE PROPOFOL EN
SITIO EFECTOR REQUERIDAS DURANTE LA
INDUCCION, INTUBACION, MANTENIMIENTO Y
RECUPERACION ANESTESICA UTILIZANDO UN
SISTEMA DE INFUSION CONTROLADO
POR COMPUTADORA".

276367

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
A N E S T E S I O L O G O
P R E S E N T A :
DR. URIEL AREVALO ZURITA

ASESOR: DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA



MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZALEZ"

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

**"CONCENTRACIONES OBJETIVO DE PROPOFOL EN SITIO
EFECTOR REQUERIDAS DURANTE LA INDUCCION,
INTUBACION, MANTENIMIENTO Y RECUPERACION
ANESTESICA UTILIZANDO UN SISTEMA DE INFUSION
CONTROLADO POR COMPUTADORA"**

INVESTIGADORES:

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:
DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA**

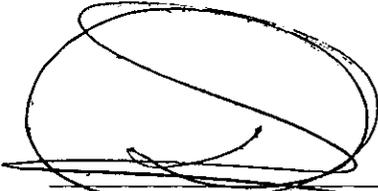
**INVESTIGADOR PRINCIPAL:
DR. URIEL AREVALO ZURITA**

**INVESTIGADORES ASOCIADOS:
DR. RAFAEL ZAMORA MERAZ
DR. VICTOR ESQUIVEL RODRIGUEZ**

MEXICO D.F. 2000

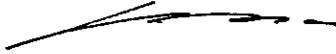
**“CONCENTRACIONES OBJETIVO DE PROPOFOL EN SITIO
EFECTOR REQUERIDAS DURANTE LA INDUCCION,
INTUBACION, MANTENIMIENTO Y RECUPERACION
ANESTESICA UTILIZANDO UN SISTEMA DE INFUSION
CONTROLADO POR COMPUTADORA”**

AUTORIZACIONES



**HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION DE
INVESTIGACION**

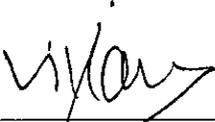
DRA. MA. DE LOS DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS
DIRECTOR DE INVESTIGACION



**HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

DR. HECTOR VILLAREAL VELARDE
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
SUBDIRECCION DE
INVESTIGACION**



DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACION



Hospital General
"Dr. Manuel Gea Gonzalez"

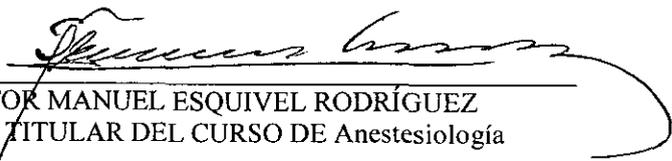
Subdirección de Enseñanza



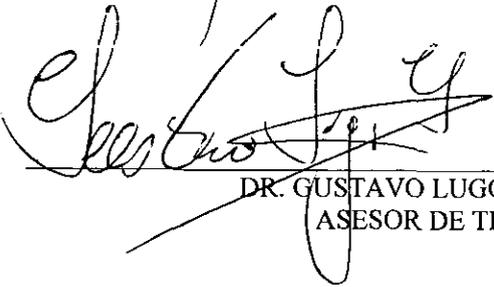
DRA. MARIA TERESA VELASCO JIMENEZ
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. RAFAEL H. R. ZAMORA MERAZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE Anestesiología



DR. VICTOR MANUEL ESQUIVEL RODRÍGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE Anestesiología



DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA
ASESOR DE TESIS

A LA MEMORIA DE MI PADRE DR. URIEL AREVALO ZURITA,
POR TODO LO QUE ME ENSEÑO EN ESTA VIDA

A MI MADRE POR ESTAR CONMIGO SIEMPRE, SIN ELLA NO LO
HUBIERA LOGRADO

A MI ESPOSA ANGELICA POR SU AMOR, APOYO, PACIENCIA Y
COMPRESION

A MIS HERMANOS MARWIN Y SANDOR POR TODO, EL APOYO
QUE ME HAN BRINDADO

A MI ABUELA GLORIA Y MI TIO CHELO POR SU CARIÑO

A MI TIO ALCI POR HABER SIDO MI SEGUNDO PADRE

A LOS DRES RAFAEL ZAMORA Y VICTOR ESQUIVEL POR SU
AMISTAD Y CONFIANZA

AL DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA POR SU VALIOSA
COLABORACION PARA ESTA TESIS

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES

INDICE

ANTECEDENTES	2
MARCO TEORICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
JUSTIFICACION	4
OBJETIVO	4
HIPOTESIS	4
DISEÑO	5
METODO	5
TAMAÑO DE LA MUESTRA	5
CRITERIOS DE INCLUSION	5
CRITERIOS DE EXCLUSION	6
CRITERIOS DE ELIMINACION	6
VARIABLES	6
DEPENDIENTES	6
INDEPENDIENTES	6
PARAMETROS DE MEDICION	7
DESCRIPCION DEL SISTEMA	7
PROCESO DE CAPTACION DE LA INFORMACION	8
CRONOGRAMA	8

RECURSOS	9
MATERIAL	9
ANALISIS DE LA INFORMACION	9
CONSIDERACIONES ETICAS	9
RESULTADOS	10
DISCUSION	10
BIBLIOGRAFIA	11-13
ANEXOS	

ANTECEDENTES

Los métodos de administración de fármacos anestésicos intravenosos han dependido de las innovaciones tecnológicas, así en la actualidad los últimos desarrollos tecnológicos en la anestesia intravenosa han sido la infusión continua mediante modelos farmacocinéticos asistidos por computadora, referidos por primera vez por Helmut Schmilden en 1981.

El demostró la posibilidad de obtener los niveles plasmáticos deseados de un determinado fármaco anestésico, administrado por vía intravenosa utilizando bombas de infusión controladas por ordenador a partir de los datos farmacocinéticos conocidos del fármaco.

Con el desarrollo de fármacos mas apropiados y de nueva tecnología han aparecido también nuevos conceptos, en la administración intravenosa de fármacos. En primer lugar se ha observado que , dado la inexistencia de un anestésico intravenoso perfecto, es preferible la administración de múltiples drogas más que la de una sola₁. Otro concepto es que resulta más racional administrar los fármacos anestésicos continuamente en lugar de forma intermitente o administrar elevadas dosis al comienzo de la anestesia. Lo ideal es administrar la cantidad de fármaco justo para alcanzar los niveles plasmáticos o sanguíneos terapéuticos y entonces mantenerlos mediante la perfusión continua hasta el final de la cirugía₁₈.

En 1983 Schuttler y colaboradores describieron el uso de una computadora para la administración de bolos y un esquema de infusión con un sistema llamado anestesia total intravenosa asistida por computadora_{13,15}, el trabajo de Shaffer y colaboradores con STANPUMP ha sido importante para el desarrollo de infusión controlada₁₆. El fue el primero en proponer los sistemas de infusión controlados por computadora. Glass y colaboradores₅. Encontraron que estos sistemas predecían las concentraciones de fármacos intravenosos en la sangre.

Recientemente se ha introducido, un sistema comercial para controlar las concentraciones objetivo de Propofol, basado en un modelo farmacocinético (Diprifusor)₁₈. No hay información disponible, en nuestra población de pacientes, que es fundamentalmente indígena y mestiza la cual se ha demostrado tiene características farmacogenéticas diferentes a la población anglosajona que es donde se han desarrollado éstos modelos, sobre las concentraciones objetivo óptimas, requeridas para diferentes eventos anestésicos relevantes_{7,9,11,17,22}. La caracterización de la relación entre la concentración objetivo y el efecto para éste nuevo sistema en nuestra población permitirá un mayor control de las condiciones anestésicas del paciente durante el perioperatorio.

MARCO TEORICO

El sistema TCI diprifusor ha sido evaluado clínicamente por Rusell et al.^{5,11,12}. Este autor utilizó el sistema diprifusor TCI en pacientes sometidos a cirugía superficial con duración de 20 a 60 minutos. Las condiciones anestésicas de los pacientes pudieron mantenerse en forma satisfactoria requiriendo concentraciones teóricas de 5 a 7 mg / L durante la inducción.

Las concentraciones durante el mantenimiento fueron muy variables con un rango de 3.5 a 11 mg/ L. La recuperación anestésica se asocio con concentraciones menores de 2.5 mg / L.

Por otro lado, Servin et al.^{4,14} utilizó el sistema TCI diprifusor en un amplio grupo de pacientes sometidos a diferentes tipos de cirugía. Las condiciones anestésicas pudieron mantenerse adecuadamente. Sin embargo, los requerimientos en cuanto a concentraciones objetivo como era de esperarse fue muy amplio. En ninguno de estos estudios se hizo una evaluación final de la relación concentración-efecto para diferentes eventos relevantes perioperatorios^{2,3,6,8,20,21,22}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuales son las concentraciones objetivo de propofol necesarias para asegurar la falta de respuesta somática o autonómica en el 50 y 95% de los pacientes sometidos a cirugía utilizando un sistema TCI.

JUSTIFICACION

Generalmente en un procedimiento es difícil determinar con precisión la concentración exacta de fármacos en la sangre o en plasma, lo que implica una desventaja en el control del propio procedimiento. Además las condiciones anestésicas óptimas dependen en forma directa de la estabilidad de la concentración existente en el Sistema Nervioso Central lo cual depende a su vez de la estabilidad de la concentración en la sangre o en el plasma.

En éste sentido contar con la posibilidad de conocer y controlar la concentración anestésica de un modo más preciso y por ende de sus condiciones farmacológicas es de gran relevancia puesto que :

- 1.- Se logra una mejor estabilidad hemodinámica.
- 2.- Se reduce el consumo de anestésico.
- 3.- Se logra una recuperación anestésica más rápida .
- 4.- Se reducen las complicaciones perioperatorias.
- 5.- Se minimizan los costos.

OBJETIVO

Determinar las concentraciones objetivo de propofol requeridas para la inducción, intubación, mantenimiento y recuperación anestésica en pacientes ASA I,II sometidos a cirugía laparoscópica, utilizando infusiones continuas controladas por computadora (ICCC).

HIPOTESIS

Existe una relación cuantificable entre las concentraciones teóricas de propofol predichas por el modelo y el efecto farmacológico para diferentes eventos perioperatorios.

DISEÑO

Descriptivo, observacional, transversal y prospectivo.

METODOS

Universo: Todos los pacientes ASA I, II sometidos a cirugía laparoscópica en el Hospital “Dr. Manuel Gea González”.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiarán un total de 65 pacientes lo que nos permitirá establecer las estimaciones de la concentración 50 y 95 con un error no mayor de 20% con una probabilidad de error tipo I de 0.05 y de error tipo II de 0.20 .10

$$n = \left(\frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \cdot \sigma}{E} \right)^2$$

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad : 18 a 55 años.
- Estado físico de acuerdo ASA I , II .
- Sometidos a cirugía laparoscópica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Enfermedad Cardiovascular
- Enfermedad Respiratoria.
- Enfermedad Renal.
- Enfermedad Hepática.
- Abuso de Drogas.
- Alcoholismo .
- Tabaquismo.
- Dificultad de la vía aérea.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes con accidente transoperatorio (Choque hipovolémico)
- Conversiones : de Cirugía Laparoscópica a cirugía abierta.

VARIABLES

Dependientes :

- Consumo total de anestésicos.
- Tiempo de pérdida de contacto verbal.
- Pérdida de reflejo palpebral.
- Ausencia de respuesta a la intubación.
- Recuperación anestésica.

Independientes:

- Edad.
- Sexo.
- Estado Nutricional.
- Peso.

PARAMETROS DE MEDICION

- Tiempo de pérdida de contacto verbal. Se medirá en segundos.
- Tiempo de pérdida de reflejo palpebral . Se medirá en segundos.
- Ausencia de respuesta a la intubación : Definida en base a un incremento igual o mayor a 20% en la presión arterial media con respecto a valores basales.
- Recuperación Anestésica: se define como el tiempo desde el momento en que se suspende la infusión hasta que el paciente es capaz de responder a preguntas sencillas como nombre, edad .

DESCRIPCION DEL SISTEMA

El sistema fue implementado utilizando un infusor Harvard 22 conectado a una computadora a través de una interfase RS232. El infusor fue controlado por el sistema de control y software farmacocinético STANPUMP. La cinética de propofol fue programada utilizando los siguientes parámetros: $V_c = 0.350$ L/kg, $k_{10} = 0.0889$ min^{-1} , $k_{21} = 0.0108$ min^{-1} , $k_{e0} = 0.250$ min^{-1} .

La relación entre la concentración objetivo y la probabilidad de no respuesta será modelada matemáticamente por medio de regresión logística por el método de máxima verosimilitud utilizando el programa Excel 5.0 PKPD Tools. Los parámetros estimados serán la concentración objetivo 50 (C_{ob50}) y γ . La concentración objetivo 95 (C_{ob95}) se estimará por interpolación.

PROCESO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

En todos los pacientes se canalizará una vena periférica (antecubital) con un catéter del número 20, la cual se utilizará para la infusión de los anestésicos intravenosos. En el brazo contralateral se canalizará la misma vena con un catéter del mismo número y ésta será utilizada para la administración de soluciones de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Los pacientes serán monitorizados con cardioscopio, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso y capnografía.

Todos los pacientes serán premedicados con midazolam (20 µg/Kg) y recibirán una infusión de fentanil diseñada para mantener una concentración objetivo de 1.5 ng/ml en el sitio efector. La inducción de la anestesia se realizará con propofol administrado por medio de una bomba de infusión a concentración inicial de 3.5µg/ml en el compartimiento efector . Para facilitar la intubación de la traquea se administrará vecuronio a dosis de 100µg/Kg.

El mantenimiento de la anestesia será con propofol y fentanil en infusión.

Durante el procedimiento se vigilarán datos de anestesia inadecuada basados en la respuesta somática y autonómica de cada paciente.

Al finalizar la anestesia se evaluará la recuperación anestésica y con el paciente despierto se extubará la traquea. Se registrará el tiempo de orientación y apertura ocular.

CRONOGRAMA

Recolección de la información	1 mes
Elaboración del protocolo	2 meses
Realización del trabajo	3 meses
Análisis de resultados	2 semanas
Reporte final	1 mes

RECURSOS

Se contará con los recursos del departamento de Anestesiología que son utilizados en forma rutinaria para el manejo de estos pacientes.

MATERIAL

MONITORES

- CAPNOMAC ULTIMA
- CARDIOCAP II Marca Datex (División Of Instrumentarium Corp. Helsinki, Finland)
- MAQUINA DE ANESTESIA Penlon, modelo AM 700 (Penlon Limited Abingdon, Oxon .UK.
- BOMBA DE INFUSION, modelo Harvard 22, (Harvard Aparatus, South Natick, Mass, USA).
- Graseby 3500 (Graseby Medical, Watford, UK).

ANALISIS DE LA INFORMACION

La relación entre la concentración objetivo y la probabilidad de no respuesta será modelada matemáticamente por medio de regresión logística por el método de máxima verosimilitud utilizando el programa Excel 5.0 PKPD Tools. Los parámetros estimados serán la concentración objetivo 50 ($C_{ob} 50$) y γ . La concentración objetivo 95 ($C_{ob} 95$) se estimará por interpolación. En el texto y en las tablas se presentarán como: promedios \pm desviación estándar.

CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.

El presente protocolo estará apegado a los lineamientos de la convención de Helsinki.

RESULTADOS

La tabla 1 presenta los datos demográficos de los 65 pacientes estudiados. La edad promedio de la población de pacientes fue de 39 ± 10 años, con un peso promedio de 59 ± 12 Kg. Un 75 % de los pacientes fueron clasificados con estado físico (ASA) I y un 25 % con estado físico ASA II. La distribución por género mostró un 85 % de mujeres y un 15 % de hombres. La tabla 2 muestra los datos farmacodinámicos, es decir, las concentraciones objetivo 50 y 95 (las concentraciones en plasma a las cuales el 50 y 95% de los pacientes respectivamente no muestran una repuesta ante el evento correspondiente). Las concentraciones objetivo 50 y 95 para la inducción fueron de 2.7 a 3.3 $\mu\text{g/ml}$. Durante la intubación éstas concentraciones se incrementan a 3.5 y 4.1 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente; reflejando la mayor intensidad del estímulo de la laringoscopia e intubación. Las concentraciones promedio durante el mantenimiento anestésico fueron de 3.2 y 4.3 $\mu\text{g/ml}$ para evitar una repuesta motora y/o hemodinámica en el 50 y 95 % de los pacientes respectivamente. Finalmente la recuperación de la anestesia es esperable en el 50 y 95 % de los pacientes con concentraciones entre 1.4 y 1.8 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

DISCUSION

En este estudio nosotros definimos la ventana terapéutica óptima de concentraciones de propofol requeridas en el sitio efector para diferentes eventos relevantes perioperatorios en pacientes ASA I/II sometidos a cirugía laparoscópica, premedicados con midazolam y que además recibieron una infusión de fentanil para mantener una Cob de 1.5 ng/ml como parte de un régimen de anestesia total intravenosa (ATIV).

La información aportada por nuestros datos puede ser de gran utilidad para lograr un control más eficiente y preciso de la profundidad anestésica por medio de estos sistemas de ICCC. Sin embargo, debido a que los sistemas comerciales (DIPRIFUSOR) están programados para controlar las concentraciones en plasma es necesario incrementar las Cob 50 y Cob 95 para la inducción y la intubación 1.5 a 2 veces para obtener más rápidamente dichas concentraciones en el sitio efector. De la misma manera, debido a la histéresis entre el plasma y sitio efector de propofol, la recuperación anestésica es esperable con concentraciones plásmaticas 1.5 veces menores a las concentraciones en sitio efector.

La información aportada por este estudio es relevante ya que permite al anesthesiologo diseñar una estrategia de manejo óptimo para mantener una anestesia adecuada y al mismo tiempo una rápida recuperación .

BIBLIOGRAFIA

- Billard V. , Moulla F. , Bourgain J.L. , Megnigbeto A. , Stanski D.R. Hemodynamic response to induction and intubation: propofol/fentanyl interaction. *Anesthesiology* 1994; 81: 1384-93.
- Chaudhri S. , White M. , Kenny GNC. Induction of anaesthesia using a target-controlled infusion system. *Anaesthesia* 1992; 47: 551-3.
- Coetzee JF. ,Glen JB. , Wium CA. , Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. *Anesthesiology* 1995; 82: 1328-45.
- Galletly DC. , Short TG: Total intravenous anaesthesia using propofol infusion: 50 consecutive cases. *Anaesth Intensive Care* 1988; 16: 150-157.
- Glass PSA. , Jacobs JR. , Reves JG. Intravenous anesthetic delivery, *Anesthesia* 3rd edition. Edited by Miller R. Churchill Livingstone, New York. 1990, pp 367-88.
- Gepts E. , Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53(suppl): 4-12.
- Hughes MA. , Glass PSA. , Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-341.
- Jacobs JR. , Reeves JG. Effect site equilibration time is a determinant of induction dose requirements. *Anaesth Analg* 1993; 76: 1-6.
- Kazama T. , Ikeda K. , Morita K. Reduction by fentanyl of the CP₅₀ values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 1997; 87: 213-27.

- Marques de Cantú María José. Probabilidad y estadística para ciencias químico-biológicas. 1991; 9:249-252.
- -Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 1988; 43(suppl): 14S-17S.
- Russell D. , Wilkes MP. , Glen JB. , Hutton P. , Kenny GNC. Manual versus target controlled infusion: a comparison of the quality of anaesthesia achieved by the infusion of propofol using manual of target-controlled systems. *Br J. Anaesth* 1995; 74: A275.
- Russell D. , Wilkes MP. , Hunter SC. , Glen JB. , Hutton P. , Kenny GNC: Manual compared with targeted-controlled infusion of propofol. *Br J. Anaesth* 1995; 75: 562-6.
- Schuttler J. , Stoekel H. , Schwilden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. *Posgrad Med J.* 1985; 61(suppl 3): 53-55.
- Servin SF. TCI compared with manually controlled infusion of propofol : a multicentre study. *Anaesthesia* 1998; 53 (suppl 1): 82-6.
- Shwilden H. , Schuttler J. , Stoekel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia: Theoretical considerations. *Anaesthesia* 1983; (suppl) 38: 53-56.
- Shafer A. , Doze VA. , Shafer SL. , White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during General Anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348-356.
- Smith C. , Mc Ewan AI. , Jhaveri R. *et al* . The interaction of fentanyl on the CP₅₀ of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994; 81: 820-828.

- Smith I. , White PF. , Nathanson M. , Gouldson R. , Propofol an update on the clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-1043.
- Vuyk J. TCI: Supplementation and drug interactions. *Anaesthesia* 1998; 53 (suppl 1): 35-41.
- Vuyk J. , Mertens MJ., Olofsen E., Burm AG., Bovill Jg. Propofol anesthesia and rational opioid selection. Determination of optimal EC₅₀-EC₉₅ propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 1549-62.
- Wessen A., Persson PM., Nilsson A., Hartvig P. Concentration-effect relationships of propofol after total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 1000-7.
- Wright PMC. Population based pharmacokinetic analysis: why do we need it; what is it; and what has it told us about anaesthetics? *Br J. Anaesth* 1998; 80: 488-501.

TABLA 1
DATOS DEMOGRAFICOS

EDAD 39 ± 10

PESO 59± 12

ASA I/II % 75/25

SEXO M/F % 15/85

TABLA 2

DATOS FARMACODINAMICOS

EVENTO	C _{Ob} 50(μg/ml)	C _{ob} 95(μg/ml)
Inducción	2.7 ± 0.52	3.3 ± 0.47
Intubación	3.5 ± 0.25	4.1 ± 0.35
Mantenimiento	3.2 ± 1.35	4.3 ± 1.15
Recuperación	1.4 ± 0.48	1.8 ± 0.47