



11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN"

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN MÉTODO ALTERNO
DE ADMINISTRACIÓN PARA LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA
CON PROPOFOL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. ANDRÉS HERNÁNDEZ ORTIZ

ASESOR DE TESIS: DR. MARIO ULIBARRI VIDALES



MÉXICO, D. F.

2005

m343501



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.




INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez.
Director de Enseñanza
INCMNSZ



Dr. Luis Alfonso Jáuregui Flores
Profesor Titular del Curso de Anestesiología
INCMNSZ



Dr. Mario Ulibarri Vidales
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Departamento de Anestesiología
INCMNSZ



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico o impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

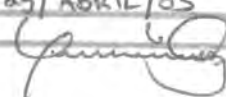
NOMBRE: Andrés Hernández Ortiz
FECHA: 25/ ABRIL/05
FIRMA: 

Tabla de contenido

1. Introducción	2
2. Objetivos	6
3. Hipótesis	7
3.1 Condiciones clínicas	7
3.2 Efectos adversos cardiovasculares	7
4. Material y métodos	8
4.1 Diseño del nuevo método de administración	8
4.2 Simulación farmacocinética del nuevo método de administración.	12
4.3 Análisis clínico de la eficacia y los efectos adversos.	12
5. Resultados	15
5.1 Simulación farmacocinética	15
5.2 Análisis clínico de la eficacia y efectos adversos.	16
6. Discusión	22
7. Referencias bibliográficas	26

Desarrollo y evaluación de un método alternativo de administración para la inducción anestésica con propofol.

1. Introducción

El propofol es un derivado alcano del fenol con actividad hipnótica. Fue introducido en 1983 a la práctica clínica como un anestésico intravenoso¹. Sus características farmacológicas permiten una inducción anestésica rápida y placentera², así como una recuperación más pronta en comparación con otros inductores hipnóticos intravenosos³, especialmente en procedimientos cortos. Debido a éstas propiedades, así como su relación con una menor incidencia de náusea y vómito postoperatorio⁴, en muchos casos es considerado como el fármaco de elección para la inducción y mantenimiento anestésico en procedimientos ambulatorios⁵.

La inducción anestésica con propofol se asocia a diferentes efectos adversos cardiovasculares. Se observan cifras de presión arterial sistólica (PAS) por debajo de 90 mmHg hasta en un 15.7% de los pacientes, reducciones mayores al 20% de las cifras basales de presión arterial media (PAM) hasta en un 55.7% de los casos y bradicardia (frecuencia cardíaca menor de 50 lpm) en un 4.8%⁶. La mayor parte de estos cambios pueden explicarse por una reducción en la actividad simpática del sistema nervioso autónomo⁷, sin embargo, la disminución de la presión arterial es también consecuencia de una disminución del tono vascular⁸ secundaria a la inhibición del movimiento intracelular de calcio⁹ y la hiperpolarización celular por la activación de canales de potasio (K_{Ca} y K_{ATP})¹⁰. La administración lenta y en pequeñas dosis individuales múltiples^{1,11} parece disminuir la incidencia de la hipotensión y se han documentado menores disminuciones en la presión arterial cuando se utilizan infusiones más lentas de propofol tituladas hasta la obtención del efecto deseado¹².

Los efectos hipnóticos del propofol son dependientes de su concentración en plasma y su sitio efector. Según Smith et. al.¹³ la CP_{50} para obtener pérdida de la conciencia es de $3.3 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ (con una CP_{95} de $5.4 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$). Por otro lado Kazama et. al.¹⁴ encontraron una CP_{50} es de $4.4 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ y una CP_{95} de $7.8 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$, que se reducían a $3.6 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ y $6.4 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ con una concentración sérica de $3 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ de fentanilo. Veselis et. al.¹⁵ encontraron una CP_{50} para empezar a obtener amnesia de $0.62 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$, y de $1.83 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ para la amnesia máxima; ninguno de sus 67 pacientes pudo recordar palabras mencionadas durante la infusión de propofol con concentraciones séricas arriba de $2 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$. También los efectos en la presión arterial (PA) son dependientes de la concentración plasmática: la

CP₅₀ para una disminución de la PA del 15% es de 3.6 mcg·ml⁻¹, y de 8.1 mcg·ml⁻¹ para una reducción del 30%¹⁶.

En adultos no premedicados, las dosis recomendadas^{1,17} para alcanzar estas concentraciones séricas varían entre 1 y 2.5 mg·kg⁻¹ con DE₉₅¹⁸ de entre 2.25 a 2.5 mg·kg⁻¹. Wilder-Smith et. al.¹⁹ encontraron una DE₅₀ para pérdida del contacto verbal de 1.7 mg·kg⁻¹ (1.6-1.8) y una DE₉₅ 3.0 mg·kg⁻¹ (2.7-3.4). Las dosis recomendadas para niños²⁰ y en pacientes con edad avanzada²¹ son diferentes.

El comportamiento farmacocinético del propofol puede ser explicado por modelos de tres compartimentos con depuraciones por distribución intercompartamental y por eliminación. La rápida disminución inicial de las concentraciones séricas después de una dosis única de propofol, que lleva a la pérdida del efecto hipnótico, se debe principalmente a una rápida distribución a los tejidos periféricos²².

El sitio de acción de los fármacos hipnóticos es diferente al plasma y el equilibrio de la concentración en el sitio efector con la concentración plasmática no es instantáneo²³. Debido a que la concentración plasmática disminuye rápidamente, la concentración máxima de propofol en el sitio efector que se alcanza después de una dosis única es menor en un 35%²⁴ a la concentración pico que se alcanza en el plasma. Por esta razón, y con el propósito de obtener una concentración adecuada en el sitio efector, una inducción anestésica a base de un bolo único debe de alcanzar una concentración máxima plasmática varias veces mayor a la deseada.

Utilizando un programa informático de simulación farmacocinética (STANPUMP, Steven L. Shafer, Stanford University; Department of Anestesia) se puede corroborar que una dosis de inducción habitual con un bolo único de 2 mg·kg⁻¹ de propofol normalmente alcanza un pico plasmático de entre 7 y 8 mcg·ml⁻¹, así como concentraciones plasmáticas 5 mcg·ml⁻¹ a los 3 minutos y 1.5 mcg·ml⁻¹ a los 8 minutos. El equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y las concentraciones en el sitio efector se alcanza a los 4 minutos, con una concentración pico de entre 4.7 y 5 mcg·ml⁻¹ (Figura 1).

La aplicación de un bolo único con éstas características permite obtener una concentración en el sitio efector adecuada para asegurar hipnosis y amnesia a los 3 o 4 minutos. Sin embargo, debido a su rápida depuración, transcurridos 6 minutos desde su aplicación la concentración plasmática se encuentra debajo de los 3 mcg·ml⁻¹ (por debajo de la CE₅₀ para la pérdida de conciencia) y después de los 8 minutos está por debajo de los 1.8 mcg·ml⁻¹ (menor a la CE₅₀ necesaria para garantizar amnesia). Este modelo de dosificación es efectivo solamente cuando puede realizarse la intubación endotraqueal durante el margen temporal en que las concentraciones plasmáticas son adecuadas.

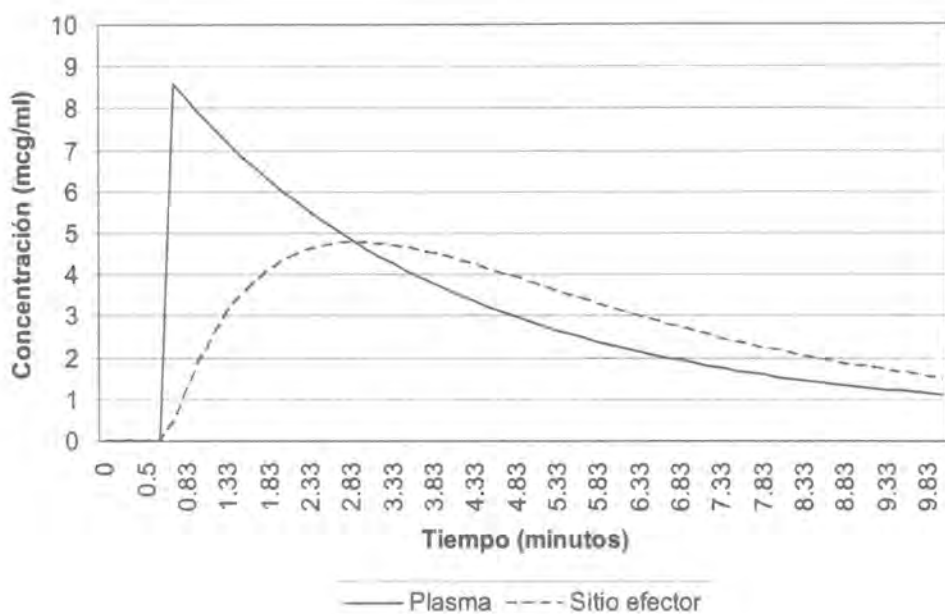


Figura 1. Las concentraciones en el compartimiento central (plasma) y en el sitio efector después de la administración de un bolo único de $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (simulación farmacocinética desarrollada en STANPUMP).

En la práctica clínica diaria pueden presentarse situaciones en las que el proceso de intubación endotraqueal tenga que tomar un tiempo adicional o diferirse (e.g. una intubación difícil o imposible), y en estas situaciones se corre el riesgo de que se pierdan los efectos hipnóticos y amnésicos de la dosis inicial. Debido a que en ese momento no se conoce la concentración sérica real en cada minuto es difícil que el clínico pueda decidir el momento de aplicación y magnitud adecuada de dosis adicionales para mantener el efecto deseado. Adicionalmente, el sitio efector para los cambios hemodinámicos del propofol puede ser diferente farmacocinéticamente al sitio efector para los efectos hipnóticos, y si el equilibrio de la concentración plasmática con la concentración en el sitio efector para cambios hemodinámicos se alcanza más rápidamente, la administración en un bolo único y su pico en la concentración plasmática grande podrían explicar la mayor incidencia de hipotensión observada en la administración rápida de propofol.

Cuando se conoce a detalle el comportamiento farmacocinético de un fármaco pueden desarrollarse esquemas de infusiones controladas para objetivos (TCI, del término en inglés *target controlled infusion*) que permiten obtener, conocer y mantener una concentración plasmática deseada²⁵. Generalmente estos esquemas de infusión basan su funcionamiento en el método BET (bolo, eliminación y transferencia) descrito en 1968²⁶. Básicamente consiste en la administración de un bolo inicial del fármaco (calculado en base a un estimado del volumen de distribución central) para alcanzar de forma instantánea la concentración plasmática deseada, seguido de una infusión continua a una velocidad igual a la cantidad del fármaco que es transferida a otros compartimentos titulares y eliminada por completo del sistema. Ésta cantidad de fármaco que sale del compartimiento central (depuración, K) disminuye en función del tiempo y generalmente tiene un comportamiento multiexponencial del tipo $K(t) = [C] * VDc(K_{10} + k_{12}e^{-k_{21}t} + k_{13}e^{-k_{31}t})$ ^{27,25}, donde las variables son parámetros obtenidos en estudios farmacocinéticos de cada fármaco. Por tanto la velocidad de infusión debe disminuir segundo a segundo y su uso requiere mecanismos de infusión controlados por sistemas computarizados.

Aunque el uso de tecnologías de TCI con estas características en la inducción anestésica con propofol permitiría obtener y mantener la concentración sérica deseada durante todo el tiempo que se requiera, su utilización de forma rutinaria durante la inducción anestésica requeriría equipo tecnológico que no se encuentra disponible en todos los casos, además de requiere más tiempo y preparación del que se utiliza normalmente. Con la idea de resolver este problema en la administración por TCI de propofol, Bruhn et. al.²⁸ desarrollaron un método sencillo para calcular la velocidad de infusión necesaria para mantener una concentración plasmática durante períodos variables de acuerdo a los parámetros farmacocinéticos publicados por Marsh et. al.²⁹ Éste método utiliza velocidades de infusión que se actualizan solamente una vez cada 15 minutos durante la primera hora utilizando el valor de depuración calculado para el punto medio del intervalo temporal (v.g. la depuración a los 7.5 minutos para el intervalo de los primeros quince minutos) y presenta una correlación adecuada con las velocidades aportadas por algoritmos con mayor resolución. Mediante éste método es posible observar desviaciones porcentuales de alrededor de solo el 4% durante los primeros quince minutos sin la necesidad de utilizar sistemas computarizados para controlar las bombas de infusión.

2. Objetivos

1. Desarrollar un método que permita obtener y mantener una concentración plasmática de propofol, que sea útil para el proceso de intubación endotraqueal, constante durante al menos 15 minutos sin la necesidad de los recursos tecnológicos utilizados en las técnicas de TCI usuales.
2. Comparar, a través de una simulación farmacocinética por computadora, las concentraciones plasmáticas obtenidas con este método nuevo con las concentraciones plasmáticas obtenidas mediante un algoritmo TCI usual.
3. Identificar la eficacia de este nuevo método para obtener condiciones clínicas adecuadas para la inducción anestésica e intubación endotraqueal en comparación con el método usual basado en una dosis inicial única (H_0 : Las condiciones clínicas de la inducción anestésica e intubación endotraqueal son iguales con ambos métodos).
4. Encontrar si la menor concentración pico plasmática obtenida con este nuevo método lleva a una disminución en la magnitud e incidencia de efectos adversos cardiovasculares como hipotensión o bradicardia (H_0 : La magnitud e incidencia de efectos adversos cardiovasculares son iguales con ambos métodos).

3. Hipótesis

3.1 Condiciones clínicas

H₀(1): Las condiciones clínicas de la inducción anestésica e intubación endotraqueal son iguales con ambos métodos de administración de propofol.

H₁(1): Las condiciones clínicas de la inducción anestésica e intubación endotraqueal son diferentes con ambos métodos de administración de propofol.

3.2 Efectos adversos cardiovasculares

H₀(2): La magnitud e incidencia de efectos adversos cardiovasculares son iguales con ambos métodos de administración de propofol.

H₁(2): La magnitud e incidencia de efectos adversos cardiovasculares son iguales con ambos métodos de administración de propofol.

4. Material y métodos

4.1 Diseño del nuevo método de administración

Para obtener una concentración plasmática específica es necesario administrar un bolo del fármaco dado en una cantidad que está en función del volumen de distribución del compartimiento central:

$$B = (Vd_c \cdot P) \cdot C_p \quad (1)$$

Donde B es la dosis del bolo a administrar, Vd_c es el volumen de distribución del compartimiento central en un paciente teórico con peso de 1 kg (v.g. Vd_c ajustado a peso), P es el peso del paciente problema y C_p es la concentración plasmática que se quiere obtener^{1, (1,26-28)}. Este cálculo es cierto solo si toda la dosis obtenida es administrada simultáneamente y directamente en el compartimiento central (v.g. administración intravenosa).

Debido a que la eliminación del fármaco comienza desde el momento en el que es administrado, pese a que el bolo administrado alcanza la concentración sérica deseada de forma instantánea, ésta irá disminuyendo desde el primer segundo. En el caso de propofol esta disminución es muy rápida²².

Con el propósito de mantener constante esta concentración sérica es necesario administrar dosis adicionales del medicamento a una velocidad que iguale la cantidad del fármaco que sale de el compartimiento central: de acuerdo al principio de Fick si la cantidad de una sustancia que llega a un compartimiento es igual a la cantidad que sale del compartimiento, no hay acumulación ni pérdida de la misma (e.g. la concentración permanece constante debido a que el volumen de distribución permanece constante)³⁰.

En un modelo de un solo compartimiento (o en un modelo multicompartamental en el que se ha alcanzado el estado estable) la cantidad de fármaco que se pierde (v.g. PF, pérdida de fármaco) puede ser calculada en función de la depuración de eliminación y la concentración del mismo:

$$PF = C_p \cdot Dp_e \quad (2)$$

Donde C_p es la concentración del fármaco en el compartimiento y Dp_e es la depuración de eliminación^{1, (1,26-28)}.

La base de esta ecuación radica en que el concepto de depuración es precisamente la del movimiento de una masa a una velocidad dependiente de su concentración³¹.

Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la cinética del propofol tiene un comportamiento multicompartmental. En un sistema multicompartmental, cuando no se ha alcanzado el estado estable, la pérdida del fármaco del compartimiento central es secundaria a su eliminación y a su transferencia hacia el resto de los compartimientos^{1,11,26-28}. Aunque la depuración intercompartmental es siempre la misma, la cantidad de fármaco transferida es diferente en cada punto temporal debido a que varía en función de la relación entre las concentraciones instantáneas de los compartimientos involucrados^{27,28}. En un modelo de tres compartimientos el comportamiento puede describirse de esta forma:

$$PF = (C_p \cdot D_{pe}) + D_{p1}(C_p - C_1) + D_{p2}(C_p - C_2) \quad (3)$$

Donde D_{p1} , D_{p2} son las depuraciones hacia los compartimientos laterales y C_1 , C_2 son las concentraciones del fármaco respectivas. Por tanto, la cantidad de fármaco perdida por el compartimiento central será diferente a lo largo del tiempo debido a las variaciones progresivas en las concentraciones de los demás compartimientos. Si se quiere conocer esta pérdida de fármaco durante cada momento del curso temporal es necesario calcular segundo a segundo las concentraciones en cada uno de los compartimientos; en forma práctica esto solo puede hacerse con la ayuda de sistemas computarizados^{25,27}.

La pérdida de fármaco del compartimiento central cambia entonces a lo largo del tiempo debido al efecto de concentraciones cambiantes sobre depuraciones fijas. Sin embargo, desde el punto de vista de la farmacocinética del compartimiento central, la pérdida neta del fármaco puede ser explicada de una forma muy similar a la de un modelo unicompartmental:

$$PF(t) = C_p \cdot D_p(t) \quad (4)$$

Donde $PF(t)$, C_p y $D_p(t)$ son la pérdida de fármaco, la concentración y la depuración en un momento temporal específico. De acuerdo a esta perspectiva, la variación en la cantidad de fármaco perdida es secundaria a la variación en la depuración a lo largo del tiempo^{27,28}. Es importante mencionar que en esta forma de modelaje, la depuración es solo un concepto farmacocinético que suma de los procesos de eliminación y transferencia, y no es un proceso fisiológico identificable. Utilizando este concepto es posible calcular la pérdida del fármaco (y por tanto la cantidad de fármaco que debe

administrarse por unidad de tiempo para mantener la concentración constante) siempre y cuando se conozca la depuración de cada momento.

El comportamiento de esta depuración cambiante ha sido estudiado para diferentes fármacos de una forma estandarizada. Para modelos de tres compartimientos, normalmente la depuración se modifica temporalmente de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$K(t) = VDc(K_{10} + k_{12}e^{-k_{21}(t)} + k_{13}e^{-k_{31}(t)}) \quad (5)$$

Donde K es la depuración y el resto de los parámetros sirven para caracterizar el movimiento del fármaco hacia los diferentes compartimiento laterales y hacia la eliminación del sistema^{25,27}. Otra vez, en la práctica, su cálculo requiere de sistemas computarizados.

Una forma de poder prescindir del sistema computarizado durante la práctica clínica consistiría en el cálculo *a priori* del valor de la depuración. Sin embargo, como puede observarse al interpretar las ecuaciones previas, su valor cambia segundo a segundo, y no sería viable la creación de tablas que lleven a cambios en la velocidad de infusión con esa resolución.

La posible solución radica en disminuir la resolución del cambio de velocidad de infusión a intervalos temporales más largos. Bruhn et. al.²⁸ muestra que un aumento a intervalos de quince minutos durante la primera hora solo lleva a variaciones de alrededor del 4% en las concentraciones observadas. Para hacer el cálculo de la pérdida de fármaco (y por tanto la velocidad de infusión), utiliza un sistema computarizado (STANPUMP, Steven L. Shafer, Stanford University, Department of Anestesia) para calcular el valor de la depuración (K) en el centro temporal de cada período de quince minutos.

El problema de utilizar el método sugerido por Bruhn para calcular la cantidad y velocidad de fármaco necesario en la inducción anestésica radica en que su sistema nos proporciona como resultado un ritmo de infusión, lo que implicaría la utilización de sistemas de infusión continua. En la práctica anestésica diaria normalmente no se utilizan sistemas de ésta índole para la inducción anestésica; en algunos sitios ni siquiera se encuentran disponibles. Normalmente únicamente se utiliza una jeringa con 20 ml. de propofol. Adicionalmente, el sistema de Bruhn permite alcanzar diferentes concentraciones séricas durante periodos de varias horas: en la inducción anestésica siempre necesitaremos la misma concentración plasmática y sólo durante periodos cortos.

Seleccionando una concentración plasmática objetivo de 5 mcg/ml (la concentración que se tiene normalmente en el momento de la intubación con una dosis de inducción normal, y similar a la CP95

encontrada por Smith et. al.¹³⁾ y de acuerdo con el método BET²⁶⁾, en concordancia con el sistema propuesto por Bruhn²⁸⁾, el primer paso para obtener la concentración sérica consistiría en multiplicar la concentración objetivo por el volumen de distribución central (0.228 L·kg⁻¹ de acuerdo al modelo de Marsh²⁹⁾):

$$\text{Bolo inicial} = (0.228 \text{ (L}\cdot\text{kg}^{-1}) \cdot 5 \text{ (mcg}\cdot\text{ml}^{-1}) = 1.14 \text{ (L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{mcg}\cdot\text{ml}^{-1}) = 1.14 \text{ (mg}\cdot\text{kg}^{-1}) \quad (6)$$

Tras conseguir la concentración deseada, el segundo paso consistiría en obtener el valor de la depuración en el momento medio (7.5 minutos) del periodo de los primeros quince minutos. De acuerdo a la simulación farmacocinética con los parámetros del modelo de Marsh²⁹⁾ el valor de la depuración en este punto es:

$$\text{K(7.5 min)} = 3.201 \text{ (L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}) \quad (7)$$

Conociendo el valor de la depuración (K) del momento deseado, puede utilizarse la ecuación 4 para calcular la velocidad de infusión adecuada para el periodo de los primeros quince minutos:

$$\begin{aligned} \text{Velocidad (7.5 min)} &= \text{PF (7.5 min)} = 5 \text{ (mcg}\cdot\text{ml}^{-1}) \cdot 3.201 \text{ (L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}) = \\ &16.005 \text{ (mcg}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}) = 16.005 \text{ (mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}) \quad (8) \end{aligned}$$

Una forma de evitar la necesidad de utilizar mecanismos de infusión continua es la administración frecuente de bolos del medicamento²⁵⁾. Dado que el mecanismo usual de administración de propofol en la inducción anestésica es sólo una jeringa con 200 mg. en 20 ml. graduada cada 1 ml. (10 mg.), el bolo más pequeño que puede medirse satisfactoriamente sería precisamente de 10 mg. El tiempo necesario que debe transcurrir entre cada bolo de 10 mg. sería entonces:

$$\text{Tiempo} = 10 \text{ (mg)} / (16.005 \text{ (mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1})) = 0.625 \text{ (mg}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}) = 0.625 \text{ (h}\cdot\text{kg}) = 2250 \text{ (seg}\cdot\text{kg}) \quad (9)$$

En resumen, un método alternativo que permitiera alcanzar una concentración plasmática de 5 mcg·ml debería administrar un bolo inicial de 1.1 mg. de propofol por cada kilogramo de peso corporal seguido de bolos subsecuentes de 10 mg. cada cierta cantidad de segundos. El lapso de segundos entre cada dosis puede calcularse dividiendo una constante de 2250 (magnitud escalar) entre el peso corporal en kilogramos. Con un paciente teórico de 70 kilogramos debería administrarse un bolo inicial de 77 mg. seguido de bolos subsecuentes de 10 mg. cada 32 segundos:

$$\text{Bolo inicial} = 1.1 \text{ (mg}\cdot\text{kg}^{-1}) \cdot 70 \text{ (kg)} = 77 \text{ (mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{kg}) = 77 \text{ (mg)} \quad (10)$$

$$\text{Tiempo inter-dosis} = 2250 \text{ (seg}\cdot\text{kg)} / 70 \text{ (kg)} = 32 \text{ (seg}\cdot\text{kg}\cdot\text{kg}^{-1}) = 32 \text{ (seg)} \quad (11)$$

4.2 Simulación farmacocinética del nuevo método de administración.

Se ejecutó el programa STANPUMP en una computadora personal (Pentium 4, 2.8 GHz) para realizar una simulación farmacocinética de las concentraciones plasmáticas predichas al utilizar el método de administración expuesto previamente. Se utilizaron los parámetros descritos en el modelo de Marsh²⁸ debido a que fue el que se utilizó para el cálculo de la dosificación en dicho método. Este modelo farmacocinético ha probado su exactitud³² y es el que se utiliza en el sistema comercial de infusión DIPRIFUSOR. También se realizó una segunda simulación farmacocinética, utilizando el mismo programa y parámetros, en modo TCI para la obtención de una concentración plasmática de 5 mcg·ml⁻¹. Se importaron los archivos de salida de ambas simulaciones en una hoja de cálculo (MS Office Excel, Microsoft Corporation, 2003) para la elaboración de gráficos de las concentraciones plasmáticas contra el tiempo.

Utilizando los datos de la segunda simulación farmacocinética como control, analizamos el porcentaje de desviación existente entre la predicción de las concentraciones plasmáticas obtenidas mediante el método nuevo y aquellas obtenidas con el algoritmo TCI del programa STANPUMP en la segunda simulación. Ambas simulaciones se llevaron a cabo par aun paciente teórico de 70 kg. de peso corporal.

4.3 Análisis clínico de la eficacia y los efectos adversos.

Con el objetivo de comparar el efecto en los parámetros clínicos del proceso de inducción anestésica entre el método tradicional de administración de propofol (un bolo único de 2 mg·kg⁻¹) y el nuevo método desarrollado, llevamos a cabo un estudio clínico prospectivo aleatorizado previo consentimiento del comité de ética de la institución. Debido a que es un método desarrollado por primera vez, el único parámetro que encontramos en la literatura que nos permitiera hacer un cálculo en el tamaño de muestra fue la incidencia de hipotensión después de la inducción. En el transoperatorio periodos de disminución de la presión arterial sistémica por debajo del 20% de la cifra normal se ha asociado a una incidencia mayor de complicaciones cardiovasculares³³. La incidencia de hipotensión, entendida como una disminución del 20%, después de una inducción con un bolo de 2 a 2.5 mg·kg⁻¹ es de aproximadamente el 56%²¹. La incidencia esperada con el método a experimentar la estimamos de acuerdo al estudio de Kazama¹², donde la infusión a una velocidad similar a la de la dosis de carga nueva lleva a una incidencia de hipotensión menor del 5%. Con estas incidencias aproximadas, un nivel

de confianza (1- α) del 95% y poder (1- β) del 80% calculamos necesario un tamaño muestral de 30 pacientes (distribución 1:1) para detectar una diferencia (StatCalc, EpiInfo 6.0, CDC:EUA).

Se reclutó un grupo de 30 pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: (1) estado físico I o II de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), (2) edad entre 15 y 60 años, y (3) programados para cirugía electiva bajo anestesia general con intubación endotraqueal. Se excluyeron de la selección a los pacientes que presentaban: (1) predictores de vía aérea difícil (Mallampati IV, distancia tiromentoniana menor a 6 cm., apertura bucal menor a 3 centímetros), (2) hipertensión arterial sistémica, (3) ingesta de agentes antihipertensivos, (4) hipoalbuminemia (albúmina sérica menos a 3 g/dl) e (4) hipotensión o choque independientemente del diagnóstico. Los siguientes fueron criterios de eliminación: (1) problemas en el control de la vía aérea (ventilación con mascarilla facial y/o intubación endotraqueal), (2) hipotensión secundaria a reacciones alérgicas (anafilácticas o anafilactoides) y (3) necesidad de premedicación. Los pacientes se asignarán a uno de dos grupos de investigación mediante aleatorización con sobres cerrados después de la obtención del consentimiento informado.

Grupo 1 (control). Administración de propofol a través de una vía venosa periférica en forma de un bolo único de $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ en 20-30 seg.

Grupo 2 (experimental). Administración de propofol a través de una vía venosa periférica con un bolo inicial de $1.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ seguido de bolos subsecuentes de 10 mg. cada n segundos (donde $n = 2250\cdot\text{kg}^{-1}$) hasta la intubación endotraqueal (e.g. 7.7 mg. seguidos de 10 mg. cada 32 segundos en un paciente de 70 kg.)

Todos los pacientes de ambos grupos recibieron una dosis estándar ($0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) de atracurio una vez que se corroboró la pérdida del contacto verbal, y la intubación endotraqueal se realizó en el momento en el que se disminuyó en un 95% la respuesta al estímulo simple con neuro-estimulador en el músculo orbicular del párpado.

En todos los pacientes se registró: (1) nombre, (2) edad, (3) sexo, (4) ASA, (5) diagnóstico, (6) peso, (7) comorbilidades, (8) cirugía, (9) dosis total de fentanilo, (10) dosis total de propofol, (11) tiempo transcurrido entre la administración de propofol y la pérdida de contacto verbal, (12) y la pérdida del reflejo parpebral, (13) y la posibilidad para la ventilación manual con mascarilla facial, (14) y la intubación endotraqueal, (15) FC y TA cada minuto después de la inducción durante los primeros 10 minutos.

Para cada una de los registros de FC y TA se calculó un valor de desviación porcentual con respecto a la cifra basal pre-inducción. Asimismo se identificó el valor máximo de TA y FC tras la intubación endotraqueal, así como el valor mínimo observado de TA y FC. Se identificó la presencia o ausencia de efectos adversos de acuerdo a las siguientes definiciones: (1) hipotensión: una o más cifras de TA por abajo del 20% con respecto a la cifra basal, (2) hipertensión: una o más cifras de TA por arriba del 20% con respecto a la cifra basal, (3) bradicardia: una o más cifras de FC menores a 60 lpm y (4) taquicardia: una o más cifras de FC mayores a 90 lpm.

El análisis estadístico entre ambos grupos se hizo a través de la comparación de medias en variables continuas y la comparación de incidencias en las variables dicotómicas. La significancia estadística de las diferencias se analizó mediante *t* de Student y *chi*²-cuadrada. Se tomó un valor de $p < 0.05$ a dos colas como estadísticamente significativo.

5. Resultados

5.1 Simulación farmacocinética

El resultado de la simulación farmacocinética en STANPUMP puede observarse en la Figura 2. El bolo inicial llevó a una concentración sérica de $4.72 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$. Después de alcanzar ese pico inicial, la concentración disminuye rápidamente y vuelve a incrementarse después de la administración de cada bolo subsecuente. La concentración promedio fue de $4.56 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ con un rango de $4.25 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ a $5.1 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ y una desviación estándar de $0.22 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$. La desviación porcentual promedio con respecto al objetivo de $5 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ fue del 8.8% con un rango del 0.21% al 14.9% y una desviación estándar del 4.18%.

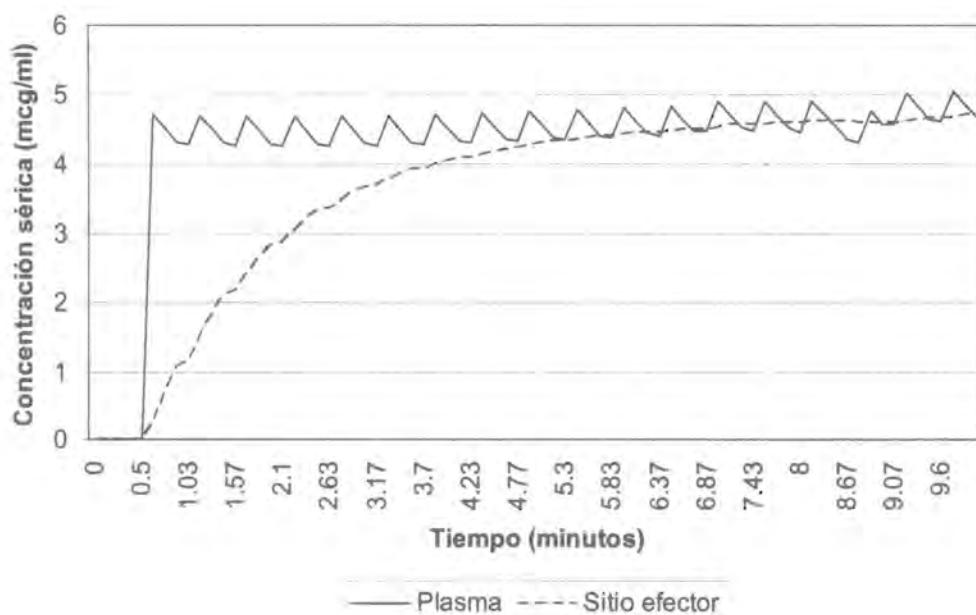


Figura 2. Las concentraciones plasmáticas y en el sitio efector obtenidas con el nuevo método de administración de propofol (simulación farmacocinética desarrollada en STANPUMP).

5.2 Análisis clínico de la eficacia y efectos adversos.

Se analizó un total de 30 pacientes, 15 en el grupo experimental y 15 en el grupo control. El análisis de los datos demográficos puede verse en las Tablas 1 y 2. No hubo diferencias significativas en edad, peso o talla entre ambos grupos, sin embargo hubo una diferencia de 2.36 kg·m⁻² en el IMC a favor del grupo control que fue significativa estadísticamente (p=0.027).

	Grupo	Media	Desviación estándar	Error estándar	Diferencia de medias	p*
Edad (años)	Experimental	39.8	11.9	3.1	-2.6	0.515
	Control	42.4	9.5	2.4		
Peso (kg)	Experimental	59.8	13.5	3.5	-6.7	0.123
	Control	66.5	9.3	2.4		
Talla (m)	Experimental	1.59	0.09	0.24	-0.01	0.638
	Control	1.61	0.08	0.02		
IMC (kg/m ²)	Experimental	23.1	3.1	0.8	-2.36	0.027
	Control	25.5	2.3	0.6		

* t de Student, p<0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 1. Comparativa de características demográficas basales que expresan variables continuas.

	Valor	Prevalencia		p*
		Experimental	Control	
Sexo	Masculino	5 (33%)	7 (46%)	0.456
	Femenino	10 (66%)	8 (53%)	
ASA	I	10 (66%)	8 (53%)	0.456
	II	5 (33%)	7 (46%)	

* Chi-cuadrada, p<0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 2. Comparativa de características demográficas basales que expresan variables dicotómicas.

En la Tabla 3 se observa la comparación de los valores hemodinámicos. Los valores basales de FC fueron similares en ambos grupos. La presión arterial media basal fue 7.93 mmHg mayor en el grupo control ($p=0.18$). No hubo diferencias en los valores de FC y TA post-intubación ni en los valores mínimos. La dosis total administrada de propofol fue similar con los dos métodos, fue 12.6 mg mayor en el grupo control pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.197$) (Tabla 4).

		Media	Desviación estándar	Error estándar	Diferencia de medias	p*
PAM basal (mmHg)	Experimental	89.9	7.6	1.9	-7.93	0.018
	Control	97.8	9.5	2.5		
PAM post-intubación (% del basal)	Experimental	+7.1	16.3	4.2	-2.8	0.581
	Control	+10.0	11.5	2.9		
PAM mínima (% del basal)	Experimental	-30.5	8.2	2.1	-1.7	0.595
	Control	-28.7	9.4	2.4		
FC basal (lpm)	Experimental	74.5	10.8	2.8	0.9	0.4
	Control	74.1	8.0	2.1		
FC post-intubación (% del basal)	Experimental	+15.7	16.5	4.2	-0.14	0.982
	Control	+15.8	19.0	4.9		
FC mínima (% del basal)	Experimental	-20.0	10.3	2.6	-0.086	0.979
	Control	-20.1	7.1	1.8		

* t de Student, $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 3. Valores hemodinámicas basales, valores mínimos y modificaciones con la intubación endotraqueal.

La principal diferencia que se encontró entre los dos grupos fue en los tiempos a los diferentes objetivos anestésicos (Tabla 5). Todos los objetivos se alcanzaron antes en el grupo control, 34 segundos para la pérdida de contacto verbal y la pérdida del reflejo parpebral ($p=0.026$), 36 segundos para el inicio de la ventilación manual con mascarilla ($p=0.022$) y 52 segundos para la intubación endotraqueal ($p=0.049$).

		Media	Desviación estándar	Error estándar	Diferencia de medias	p*
Propofol (mg)	Experimental	146.6	31.7	8.2	12.6	0.197
	Control	134.0	19.1	4.9		
Fentanilo (mcg)	Experimental	126.0	26.0	6.7	-13.0	0.137
	Control	139.0	20.0	5.1		

* t de Student, $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 4. Dosis totales administradas de cada medicamento.

		Media	Desviación estándar	Error estándar	Diferencia de medias	p*
Contacto verbal (seg)	Experimental	72.93	50.9	13.14	34	<i>0.026</i>
	Control	38.93	22.87	5.9		
Reflejo parpebral (seg)	Experimental	77.27	55.51	13.81	34.9	<i>0.028</i>
	Control	42.33	22.94	5.9		
Ventilación manual (seg)	Experimental	86.33	51.84	13.38	36.13	<i>0.022</i>
	Control	50.20	25.34	6.5		
Intubación (seg)	Experimental	340.87	54.38	14.0	52.4	<i>0.049</i>
	Control	288.47	82.26	21.24		

* t de Student, $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 5. Tiempo (en segundos) transcurrido entre la administración de propofol y los diferentes objetivos anestésicos.

La Figura 3 muestra las variaciones porcentuales en la FC a lo largo del tiempo. En ambos grupos se observa una disminución gradual de la FC después de la inducción seguida de un incremento en el momento de la intubación endotraqueal y un nuevo decremento hacia las cifras post-inducción. Aunque los incrementos como los decrementos en la FC se presentan más pronto y son mayores en el grupo control ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.

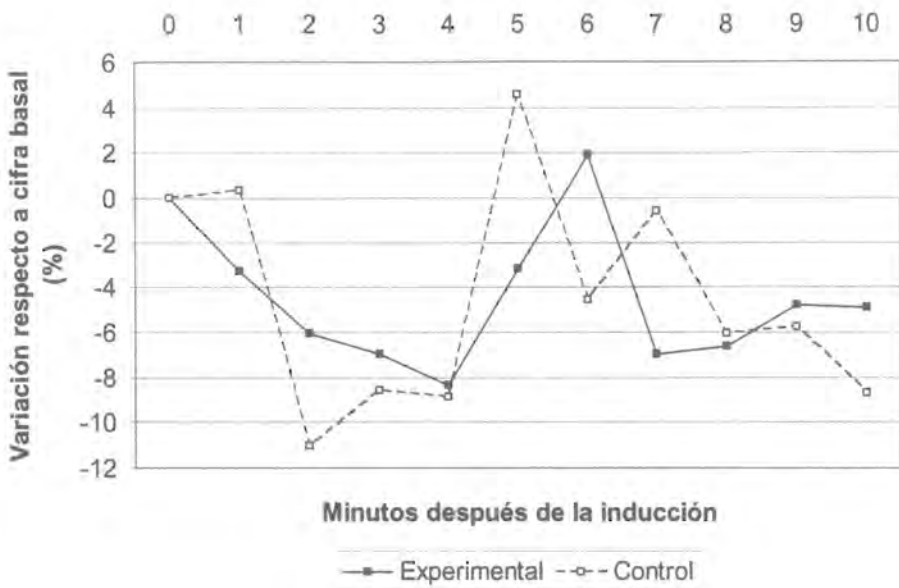


Figura 3. Promedio de las variaciones porcentuales en la frecuencia cardíaca después de la inducción con respecto a la cifra basal pre-inducción (ninguna diferencia fue estadísticamente significativa).

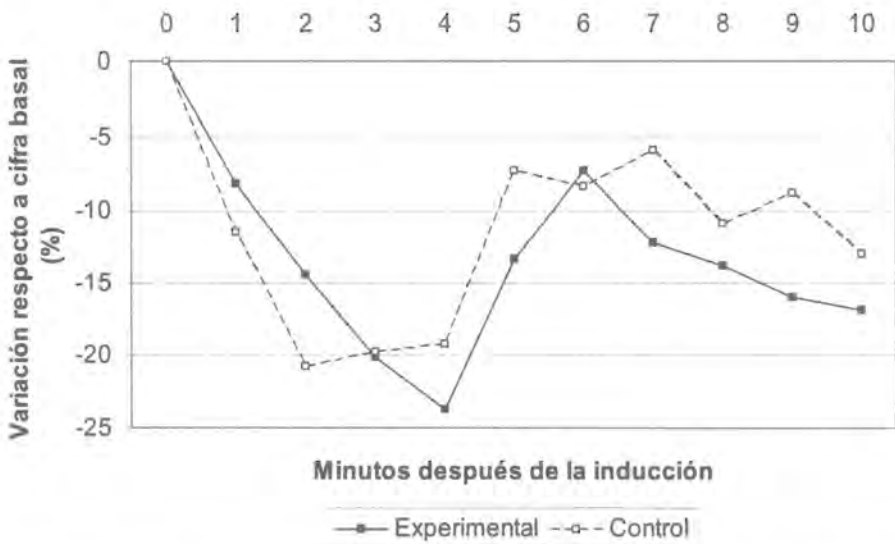


Figura 4. Promedio de las variaciones porcentuales en la presión arterial media después de la inducción con respecto a la cifra basal pre-inducción (ninguna diferencia fue estadísticamente significativa).

En cuanto al comportamiento temporal de la presión arterial media se puede observar en la Figura 4 que ambos grupos presentan una tendencia similar a la de la FC; una disminución post-inducción seguida de un incremento con la intubación endotraqueal y una nueva disminución conforme pasa el estímulo. En este caso la disminución de la PAM se presenta primero en el grupo control, pero ligeramente más pronunciada en el grupo experimental. Sin embargo, al igual que en la FC, no fueron estadísticamente significativas en ningún punto del curso temporal.

Utilizamos la suma de los valores absolutos de las desviaciones porcentuales como una estimación del nivel de estabilidad hemodinámica que hubo en cada paciente, no encontramos diferencias significativas en esta medida de dispersión en la TA ($p=0.288$) ni en la FC ($p=0.417$) (ver Tabla 6).

		Media	Desviación estándar	Error estándar	Diferencia de medias	p*
PAM	Experimental	192.13	56.9	14.69	24.2	0,288
	Control	167.84	65,5	16.9		
FC	Experimental	121.5	50.2	12.9	-13.7	0.417
	Control	135.27	40.7	10.5		

* t de Student, $p<0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 6. Sumatoria de los valores absolutos de las desviaciones porcentuales en la presión arterial media (PAM) y en la frecuencia cardiaca (FC).

En la Tabla 7 se resume la incidencia comparativa de efectos adversos. No hubo incremento o disminución que fuera significativa en la incidencia de efectos adversos con el método experimental. Tampoco hubo diferencias en el número de tomas con hipotensión o bradicardia como medida indirecta de la duración del efecto adverso (Tabla 8).

Efecto adverso	Incidencia		Riesgo Relativo	p*
	Experimental	Control		
Hipotensión	14 (93.3%)	13 (86.6%)	1.07	0.543
Bradicardia	1 (6%)	2 (13%)	0.46	0.543
Hipertensión	3 (20%)	3 (20%)	1	1.0
Taquicardia	5 (33%)	7 (46%)	0.71	0.456
Todos	14 (93.3%)	15 (100%)	0.93	0.403

* Chi-cuadrada, $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 7. Incidencia comparativa de efectos adversos cardiovasculares.

		Media	Desviación estándar	Error estándar	Diferencia de medias	p*
Hipotensión	Experimental	2.67	1.44	0.37	0.73	0.153
	Control	1.93	1.28	0.3		
Pre-intubación	Experimental	2.87	1.55	0.4	0.267	1.0
	Control	2.6	1.5	0.38		
Post-intubación	Experimental	1.53	1.4	0.36	0.303	0.630
	Control	0.93	1.7	0.44		
Bradicardia	Experimental	0.33	1.2	0.33	0	0.303
	Control	0.33	0.9	0.232		

* t de Student, $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 8. Número de tomas en las que se documentó cada uno de los efectos adversos.

Cuando, un día después del evento quirúrgico, se les preguntó de forma intencionada, ninguno de los miembros de alguno de los dos grupos refirieron recordar algún evento o sensación después de la pérdida de la conciencia en la inducción anestésica. No hubo dificultad en el proceso de laringoscopia o intubación endotraqueal en alguno de los pacientes.

6. Discusión

Los recursos tecnológicos de la actualidad permiten la fácil administración y titulación de los agentes anestésicos inhalados. A través del análisis por espectrometría de los gases espirados puede incluso obtenerse su concentración en el paciente en tiempo real³⁴. Sin embargo, no se cuenta con éstos recursos cuando se utilizan anestésicos intravenosos y su uso comúnmente implica la utilización de dosis fijas pre-establecidas o su titulación empírica hasta obtener el objetivo clínico. La administración racional de un agente anestésico debería permitir la obtención y mantenimiento de una concentración específica elegida para la obtención de un efecto farmacodinámico específico²⁷. La creación de modelos farmacocinéticos permite identificar los patrones de comportamiento de un fármaco específico y por tanto predecir las concentraciones plasmáticas que se obtienen con diferentes métodos de administración. Su uso en la práctica clínica hace posible el cálculo de infusiones continuas intravenosas guiadas para obtener objetivos farmacológicos específicos (TCI)³⁵. Aunque existen diferencias entre las concentraciones predichas con éstos sistemas y las verdaderas concentraciones obtenidas en cada paciente, la exactitud es suficiente para el control de la profundidad anestésica en la mayoría de las condiciones clínicas usuales³⁶. El uso de tecnologías TCI en la práctica clínica implica la necesidad de sistemas de infusión acoplados a computadoras que realicen los cálculos necesarios en tiempo real.

El uso de métodos farmacocinéticos para obtener y mantener una concentración sérica deseada durante la inducción anestésica, además de permitir su administración racional, hace posible en la práctica el mantener el efecto clínico durante un periodo más prolongado en los casos donde no pueda realizarse la intubación endotraqueal en el tiempo esperado. Sin embargo, durante la inducción anestésica con agentes intravenosos normalmente no se utilizan éstos recursos tecnológicos. Por esta razón desarrollamos un método que permitiera obtener y mantener una concentración de $5 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ de propofol sin la necesidad de utilizar sistemas computarizados o infusiones continuas. Este método está basado la administración intermitente de bolos con una periodicidad dependiente del peso corporal.

Cuando realizamos una simulación farmacocinética a través de un algoritmo TCI convencional, la precisión del nuevo método presentó desviaciones promedio de sólo el 8.8%, con desviaciones máximas de el 14.9%. Aunque éstas desviaciones son mayores a las observadas por Bruhn et. al.²⁹, la mayor parte de las variaciones son secundarias a la declinación inevitable de la concentración justo antes de la administración de cada bolo. Aún así, la variación máxima del 14.9% implica una concentración de $4.25 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$, sólo $0.75 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ por debajo de la concentración objetivo, 2.25

mcg·ml⁻¹ por arriba de la CE95 para obtener anestesia completa¹⁷ y 2.67 mcg·ml⁻¹ arriba de la concentración a la que se recupera la conciencia³⁷. Creemos que este nivel de precisión es adecuado para los objetivos clínicos deseados en la inducción anestésica. Estas variaciones no corresponden a concentraciones plasmáticas reales, sino a una simulación farmacocinética que podría ser diferente a lo que se podría observar en un grupo experimental de pacientes. La corroboración ideal de la precisión del método consistiría en la comparación entre la concentración deseada con una concentración real medida en muestras de sangre arterial. Otra alternativa de comprobación utilizaría la medición constante de un análisis biespectral del EEG (BIS) para estimar la concentración de propofol en el sitio efector basándose en el hecho de que se ha encontrado una correlación directa entre ambos valores³⁸.

Sin embargo se ha comprobado que los sistemas TCI de administración de anestésicos intravenosos, pese a tener desviaciones de hasta el 30% entre las concentraciones séricas y las concentraciones predichas, permiten un control adecuado de la profundidad anestésica en términos clínicos y una precisión aceptable para su uso cotidiano³⁶. Aunque la medición de concentraciones séricas otorgaría mayor exactitud a las mediciones de precisión, la precisión farmacocinética solamente tiene un papel secundario con respecto a la obtención de los objetivos clínicos.

Por esta razón, estudiamos en ensayo clínico la eficacia del método nuevo para obtener los efectos clínicos deseados en una inducción anestésica para intubación endotraqueal. De acuerdo a lo observado, las condiciones clínicas fueron muy similares a las observadas con la forma usual reinducción con un bolo intravenoso único. No encontramos diferencias significativas en la magnitud de los cambios hemodinámicos, problemas para la intubación endotraqueal o recuerdos de eventos transoperatorios después de la cirugía. Encontramos diferencias en las características demográficas basales entre los dos grupos en el índice de masa corporal y la PAM basal; sin embargo creemos que las diferencias no son clínicamente significativas. No hubo diferencia en la incidencia de efectos adversos cardiovasculares entre los dos grupos. De esta forma, aunque no se corrobore la concentración sérica exacta obtenida, conocemos que se obtuvo una concentración que otorgaba condiciones clínicas adecuadas durante toda la inducción.

Cuando, para la inducción anestésica, se administra el propofol en una infusión continua que se detiene al momento de que se obtiene la pérdida de la conciencia, una mayor velocidad de infusión se asocia a una mayor incidencia y magnitud de hipotensión³⁹. Una de nuestras teorías *a priori* establecía la posibilidad de que esta menor incidencia de hipotensión era secundaria a que con velocidades menores de infusión se obtenían menores concentraciones plasmáticas máximas con las mismas

concentraciones en el sitio efector. Si esto fuera cierto, un método de administración que eliminara el gran pico plasmático que se obtiene con una administración de bolo intravenoso único también se asociaría a una menor incidencia de hipotensión. Cuando comparamos la presencia de hipotensión en los dos grupos de nuestro ensayo clínico, no encontramos diferencias significativas en la incidencia (93% en el grupo experimental contra 87% en el grupo control, $p=0.543$) o magnitud (disminución del 30.5% en el grupo experimental contra 28.7% en el grupo control, $p=0.595$) de hipotensión. Estos resultados son congruentes con los resultados obtenidos por Struys et. al.⁴⁰ al comparar dos métodos de administración TCI que diferían entre sí en la magnitud del bolo inicial y la concentración máxima inicial. Probablemente la disminución en la incidencia de hipotensión al disminuir la velocidad de infusión se presente solo cuando la dosis total a administrar se titula a la obtención del efecto y sea atribuible a una mayor cantidad de fármaco en circulación al momento de obtener el efecto cuando se administra a una mayor velocidad o concentración¹². Sin embargo, cabe mencionar que el poder de nuestro estudio estaba calculado para una diferencia de incidencias inter-grupal que realmente no se corroboró, por lo que la diferencia no estadísticamente significativa en la incidencia podría ser secundaria a un tamaño de muestra insuficiente. Aún así, la diferencia en la incidencia tampoco fue significativa desde el punto de vista clínico (solo del 6%).

La principal diferencia que encontramos entre los dos métodos fue en el tiempo transcurrido entre la administración del propofol y la obtención de los diferentes objetivos anestésicos (pérdida del contacto verbal y reflejo parpebral, tiempo a la ventilación manual con mascarilla y a la intubación endotraqueal); en términos generales las diferencias no son importantes (la diferencia más grande es de sólo 52 segundos) desde el punto de vista clínico en la mayor parte de las circunstancias; sin embargo, la diferencia puede ser importante cuando el objetivo es poder realizar la intubación endotraqueal en el menor tiempo posible (e.g. intubación mediante inducción de secuencia rápida).

La principal ventaja del un método de administración como el que describimos en este estudio radica en que otorga al anestesiólogo la posibilidad de conocer la concentración plasmática de propofol, así como mantenerla constante hasta el momento en el que pueda llevarse a cabo la intubación endotraqueal. Esto puede ser especialmente útil en las situaciones en las que la intubación no puede llevarse a cabo en el tiempo previsto. En este ensayo clínico controlamos estrictamente la secuencia temporal del proceso de intubación, además de que se excluyeron a los pacientes que tenían una vía aérea potencialmente difícil de intubar. Por ésta razón no encontramos diferencias significativas en la incidencia de hipertensión, taquicardia o regreso a la conciencia y memoria. Sin embargo, esto puede no ser cierto en condiciones donde el periodo de inducción tiene que ser alargado por problemas

en el proceso de intubación (e.g. vía aérea difícil o falta de eficacia del bloqueo neuromuscular) debido a que la concentración plasmática disminuye rápidamente después de una inducción con un bolo único. Un diseño experimental que compruebe esto último puede tener implicaciones éticas considerables debido a que entraña el peligro del retorno a la conciencia en un estado de bloqueo neuromuscular.

En conclusión, éste nuevo método de administración permite obtener condiciones clínicas adecuadas para la intubación endotraqueal de forma similar al método de administración usual, con cambios hemodinámicas similares y sin modificación en la incidencia de efectos adversos cardiovasculares. Probablemente, y en base a simulaciones farmacocinéticas, permite de forma satisfactoria obtener y mantener una concentración plasmática cercana a $5 \text{ mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$, por lo que probablemente sea más efectiva que el método usual para mantener los objetivos anestésicos en situaciones que impidan llevar a cabo la intubación endotraqueal en los tiempos usuales.

7. Referencias bibliográficas

- 1 Reves JG, et. al. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. En: Anesthesia. Miller RD (editor). 5a Edición. Churchill Livingstone, EUA, 2000.
- 2 Joo HS. Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction: a meta-analysis. Anesth Analg, 2000; 91(1): 213-9.
- 3 Raeder JC, Misvaer G: Comparison of propofol induction with thiopentone or methohexitone in short outpatient general anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand, 1988; 32: 607.
- 4 Borgeat A. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. Anesth Analg, 1992; 74: 539-41.
- 5 Tesnière A y Servin F. Intravenous techniques in ambulatory anesthesia. Anesthesiol Clin North America 2003; 21(2): 273-88.
- 6 Hug CC. Hemodynamic effects of propofol: Data from over 25,000 patients. Anesth Analg 1993; 77(4 Suppl): S21-9.
- 7 Ebert TJ, et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. Anesthesiology 1992; 76: 725-33.
- 8 Rouby JJ., et al. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. Anesthesiology 1991; 75: 32-42.
- 9 Kamitani K, et al. Effects of propofol on isolated rabbit mesenteric arteries and veins. Br J Anaesth 1995; 75: 457-61.
- 10 Nagakawa T, et. al. The Mechanisms of Propofol-Mediated Hyperpolarization of In Situ Rat Mesenteric Vascular Smooth Muscle. Anesth Analg 2003; 97(6): 1639-45.
- 11 Rogers RJ. Intravenous Anesthetic Agents. En: Clinical Anesthesia Practice. Kirby RR (editor). 2a edición. WB Saunders, EUA, 2002.
- 12 Kazama T, et. al. Investigation of effective anesthesia induction doses using a wide range of infusion rates with undiluted and diluted propofol. Anesthesiology 2000; 92(4): 1017-28
- 13 Smith C, et. al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 1994; 81:820-828.
- 14 Kazama T, et. al. Reduction by Fentanyl of the CP 50 Values of Propofol and Hemodynamic Responses to Various Noxious Stimuli. Anesthesiology 1997; 87(2): 213-27.
- 15 Veselis RA, et. al. The Comparative Amnestic Effects of Midazolam, Propofol, Thiopental, and Fentanyl at Equisedative Concentrations. Anesthesiology 1997; 87(4): 749-64.
- 16 Kazama T. The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision, and abdominal wall retraction. Anesthesiology 1998; 89(4): 894-906.

-
- 17 Rogers RJ. Intravenous Anesthetic Agents. En: Clinical Anesthesia Practice. Kirby RR (editor). 2a edición. WB Saunders, EUA, 2002.
 - 18 Rutter DV, et. al. ICI 35 868 (Diprivan): A new intravenous induction agent. Anaesthesia 1980; 35:1188.
 - 19 Wilder-Smith et. al. Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetics endpoints. Can J Anaesth 2001; 48(5): 439-45.
 - 20 Hannallah R, et al: Propofol: Effective dose and induction characteristics in unpremedicated children. Anesthesiology 1991; 74:217.
 - 21 Dundee JW, et. al. Sensitivity to propofol in the elderly. Anaesthesia 1986; 41: 482.
 - 22 Shafer A, et. al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. Anesthesiology 1988; 69:348.
 - 23 Youngs JE y Shafer SL. Basic Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles. En: Textbook of intravenous anesthesia. White PF (editor). 1a edición. Williams & Wilkins, EUA, 1997.
 - 24 Camu F, et. al. Total Intravenous Anesthesia. En: Textbook of intravenous anesthesia. White PF (editor). 1a edición. Williams & Wilkins, EUA, 1997.
 - 25 Egan TD. Target-Controlled Drug Delivery. Anesthesiology 2003, 99:1214-9.
 - 26 Kruger-Theimer E : Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. Eur J Pharmacol 1968 ; 4 : 317-24
 - 27 Shafer SL. Towards Optimal Intravenous Dosing Strategies. Semin Anesth. 1993; 12(4):222-234.
 - 28 Bruhn J, et. al. A manual slide rule for Target-Controlled infusion of propofol: Development and evaluation. Anesth Analg 2002; 96:142-7.
 - 29 Marsh B, et. al. Pharmacokinetic model driven infusión of propofol in children. Br J Anaesth 1991; 67: 41-8.
 - 30 Cruickshank S. Physiological and pharmacological modeling: The Input-Output Principle. En: Mathematics and statistics in anaesthesia. 1a edición. Oxford Medical Publications, EUA, 1998.
 - 31 Cruickshank S. Physiological and pharmacological modeling: Clearance, infusion and steady state. En: Mathematics and statistics in anaesthesia. 1a edición. Oxford Medical Publications, EUA, 1998.
 - 32 Coetzee JF, et. al. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol: assessments of three parameter sets. Anesthesiology 1995; 82: 1328-45.
 - 33 Howell SJ, et. al. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. Br J Anaesth. 2004; 92(4):570-83.
 - 34 Guyton DC, et. al. Infrared análisis of volatile anesthetics: impact of monitor agent settings, volatile mixtures and alcohol. J Clin Monit. 1990; 6: 203.

-
- 35 Egan TD : Intravenous drug delivery systems : Toward an intravenous "vaporizer". J Clin Anesth 1996 ; 8 (Suppl 3): 8S-14S .
- 36 Swinhoe CF, et. al. Evaluation of the predictive performance of a Diprifusor TCI system. Anaesthesia 1998; 53:61-7.
- 37 Vuyk J. 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(6): 1549-62
- 38 Kears LA, et. al. Bispectral Analysis of the Electroencephalogram Predicts Conscious Processing of Information during Propofol Sedation and Hypnosis. Anesthesiology, 1998; 88(1): 25-34
- 39 Kazama, et. al. Comparison of Predicted Induction Dose with Predetermined Physiologic Characteristics of Patients and With Pharmacokinetic Models Incorporating those Characteristics as Covariates. Anesthesiology 2003; 98:299-305
- 40 Struys MM, et. al. Comparison of Plasma Compartment versus Two Methods for Effect Compartment-controlled Target-controlled Infusion for Propofol. Anesthesiology, 2000; 92(2): 299-406.