



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN



SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"
DIVISION DE ANESTESIOLOGÍA

**"COMPARACIÓN ENTRE SISTEMAS MANUAL Y AUTOMATIZADO PARA
EL MANEJO DE PROPOFOL EN ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA"**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. YAZMÍN GUILLÉN DOLORES

ASESOR DE TESIS: DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA

MEXICO, D. F. JUNIO del 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

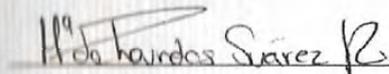
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

**Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González
y en la Sección de División de Anestesiología bajo la Dirección del Dr.
Gustavo Lugo Goytia.**

Este trabajo de Tesis con No. 02-72-2006 presentado por el alumno Yazmín Guillén Dolores se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Gustavo Lugo Goytia, y la División de Investigación Clínica a cargo de la Dra. María de Lourdes Suárez Roa y con fecha del 9 Junio 2008 para su impresión final.



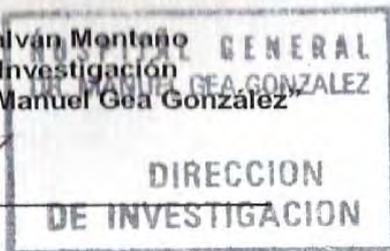
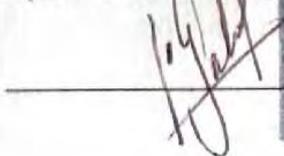
División de Investigación Clínica
Dra. María de Lourdes Suárez Roa



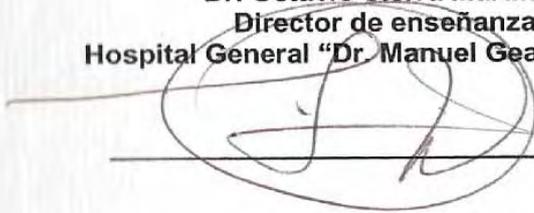
Tutor Principal
Dr. Gustavo Lugo Goytia

Autorizaciones

Dr. Alfonso Galván Montano
Dirección de Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



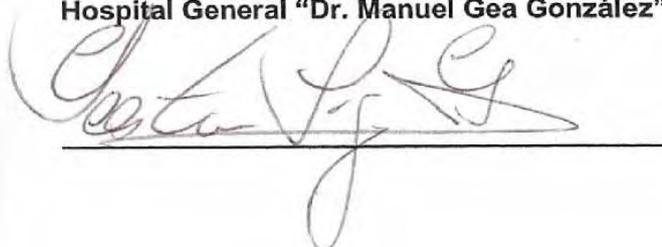
Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de enseñanza
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. Hilario Gutiérrez Acar
Jefe de la División de Anestesiología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. Gustavo Lugo Goytia
Médico adscrito de la División de Anestesiología
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



**“COMPARACIÓN ENTRE SISTEMAS MANUAL Y AUTOMATIZADO PARA EL
MANEJO DE PROPOFOL EN ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA”**

Dr. Gustavo Lugo Goytia
Investigador Responsable
Médico adscrito de la División de Anestesiología.



Firma

Dra. Yazmín Guillén Dolores
Investigador Principal
Médico Residente de Tercer Año de Anestesiología



Firma

INDICE

| | |
|---|----|
| Glosario..... | 7 |
| Relación de figuras y tablas | 9 |
| Resumen | 10 |
| Abstract..... | 11 |
| 1. Introducción..... | 12 |
| 2. Antecedentes..... | 13 |
| 2.1. Marco de referencia | |
| | 16 |
| 3. Justificación | 20 |
| 4. Hipótesis | 21 |
| 5. Objetivos | 21 |
| 5.1. Objetivo General | 21 |
| 5.2. Objetivos Particulares | 21 |
| 6. Material y Métodos | 22 |
| 6.1. Tipo de estudio | |
| 6.2. Ubicación temporal y espacial | |
| 6.3. Criterios de selección de la muestra | |
| 6.4. Variables | |
| 6.5. Tamaño de la muestra | |
| 6.6. Procedimiento | |
| 6.7. Análisis estadístico | |
| 6.8. Descripción operativa del estudio | |
| 7. Resultados | 28 |
| 8. Discusión | 32 |
| 9. Conclusiones..... | 36 |
| 10. Perspectivas | 36 |
| 11. Bibliografía..... | 37 |
| 12. Anexos | |
| 12.1. Anexo No. 1 | 39 |
| 12.2. Anexo No. 2 | 40 |
| 12.2. Anexo No. 3 | 42 |

RESUMEN

Introducción. El propósito fue comparar la eficacia de un sistema controlado manualmente (MCI) y un sistema automatizado (TCI), basados en un modelo farmacocinético de propofol.

MM. Se estudiaron 100 pacientes ASA I/II entre 16-60 años de edad sometidos a cirugía laparoscópica. Se asignó en forma aleatoria la recepción de anestesia total intravenosa con propofol, utilizando un Sistema Automatizado (SA) (Diprifusor®) o un sistema manual (SM) a través de una bomba de infusión, ambos basados en el modelo farmacocinético de propofol descrito por Marsh (1). El nivel de hipnosis se monitorizó utilizando Índice biespectral (BIS) y las concentraciones objetivo de propofol se modificaron con el propósito de mantener un BIS entre 40-60. Se evaluó la dosis total de propofol, porcentaje de tiempo de mantenimiento con valores de BIS objetivo, variables hemodinámicas y tiempos de recuperación anestésica.

Resultados. Ambos grupos fueron comparables en sus características clínicas y demográficas. El consumo de propofol fue mayor en los pacientes manejados con TCI en comparación a los pacientes manejados con MCI (169 ± 48 vs 144 ± 54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p < 0.05$). El tiempo de inducción y el BIS asociado con pérdida de la conciencia no fueron diferentes entre ambos grupos. Los tiempos de despertar y de orientación así como los valores de BIS asociados no fueron diferentes entre ambos grupos. El tiempo en que ambos grupos se mantuvieron dentro del rango de BIS objetivo, expresado como el porcentaje del tiempo total de anestesia no mostró una diferencia significativa.

Conclusión. Nuestros resultados mostraron que el control del estado hipnótico evaluado a través del BIS puede obtenerse con una eficacia similar utilizando un sistema de suministro manual o un sistema de suministro automatizado siempre y cuando el esquema de dosificación este basado en un modelo farmacocinético poblacional apropiado y se retroalimente a través de una variable farmacodinámica de control (BIS)

Abstract

Introduction. The objective was to compare the efficacy of two systems, a manual controlled system and a target controlled system, both supported with a pharmacokinetic model of propofol.

Material and Methods. We studied 100 patients ASA I/II between 16-60 years old under laparoscopic surgery. The election for a patient's group was randomized in a first group by target controlled infusion (TCI) (Diprifusor) and a second group by manual controlled infusion (MCI) (infusion pump), both supported by a pharmacokinetic model described by Marsh (1). The hypnosis degree was assessed with use to BIS (Bispectral Index), the objective was to maintain an interval between 40 to 60 in its scale. We assessed the total propofol's consumption, the percentage of time was to maintain with objective BIS (40-60), the hemodynamic variables and de anesthetic recovery time.

Results. Both groups were similar in their clinic and demographic characteristics. The total propofol consumption was more than a target controlled group that a manual controlled infusion (169 ± 48 vs 144 ± 54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p < 0.05$). the induction time and de loss of conscience BIS were similar in both groups. The time to maintain with an objective BIS wasn't statistically significant.

Conclusion. Our results showed that a control of status hypnotic assess by BIS can get with a manual controlled system or a target controlled system with a similar efficacy, but it's necessary support in a population pharmacokinetic model and a pharmacodynamic control variable (Bispectral Index).

1. INTRODUCCION

El manejo anestésico de un paciente requiere el control de dos sistemas; un sistema fisiológico y un sistema farmacológico. El control del sistema farmacológico implica el alcanzar y mantener concentraciones efectivas en el sitio efector con el propósito de mantener una profundidad anestésica adecuada para el estímulo quirúrgico. La introducción del Diprifusor para el suministro de propofol ha representado un avance importante en la anestesia intravenosa, ya que permite el control de concentraciones objetivo en plasma o sitio efector basado en un modelo farmacocinético poblacional (8). Sin embargo el diprifusor presenta las siguientes limitaciones: únicamente admite la jeringa prellenada y por lo tanto no es posible utilizar los productos genéricos de menor costo, cuenta con un solo modelo el cual puede no ser el más apropiado para poblaciones con características específicas y una limitada disponibilidad en nuestro medio. De esta forma, el contar con un sistema que permita utilizar propofol genérico, que sea fácil de implementar con cualquier sistema de infusión y al mismo tiempo utilizar diferentes modelos farmacocinéticos puede favorecer una más amplia y eficiente utilización de la anestesia total intravenosa.

El propósito de este estudio fue el de comparar la eficacia clínica de la administración de propofol utilizando el diprifusor vs un sistema de infusión manual con una dosificación basada en un programa implementado en una hoja de cálculo de Excel de acuerdo a las ecuaciones reportadas recientemente por Jörgen Brunh y cols.

2. ANTECEDENTES

El uso por primera vez de anestesia intravenosa se remonta hasta hace más de 100 años, fue la introducción de etomidato lo que condujo a un interés por su uso en infusión intravenosa. Desde mediados de 1980, las técnicas que usan propofol para el mantenimiento de anestesia total intravenosa, se han convertido en las más comunes. No solo por la calidad superior de cobertura que es asociada con el uso de este agente como una baja incidencia de náusea y vómito, también por su atractiva farmacocinética y farmacodinámica.

Las ventajas de su uso son en cirugías de corta e intermedia duración, mostrando ventajas sobre los anestésicos inhalados, al menos en periodos tempranos del periodo postoperatorio (1). Produce alta calidad de condiciones anestésicas, evita la producción de iones fluorados asociados con algunos gases anestésicos, produce condiciones quirúrgicas óptimas, evita la difusión postoperatoria de hipoxemia, disminuye la incidencia de náusea y vómito postoperatorio, minimiza el riesgo de hipertermia maligna, elimina la exposición ocupacional a agentes inhalados para personal operativo. (2)

Después de la introducción del propofol, éste fue usado empíricamente a dosis de 6-12 mg/kg/h, a finales de 1980, se describe el primer esquema en tres pasos. En este esquema la dosis de bolo inicial fue de 1 mg/kg en 20 segundos, seguido de una infusión 8 mg/kg/h por los siguientes 10 min, continuada a 6 mg/k/h el resto de la cirugía. Lo anterior basado en un estudio de infusión controlada por computadora basado en un modelo farmacocinético tricompartmental, designado para mantener concentraciones de 3-4 ug/ml, sin embargo, este esquema presentó varios inconvenientes, entre ellos no saber de forma rápida una dosis de bolo en caso de necesitar incrementar la concentración, o la necesidad de detener completamente la infusión para disminuir la profundidad anestésica.

Estos esquemas de administración corta de las infusiones llevó a múltiples centros a trabajar en el uso de infusiones controladas con computadora y la creación del termino de TCI: Target Controlled Infusión que traducido al español significaría sistemas de infusión objetivo controlada que son capaces de mantener concentraciones de propofol en sangre en una concentración predicha. Así mismo se introdujo la bomba Diprifusor en 1996 como la primer y única bomba para mantener propofol en sistemas TCI.

El uso del "Diprifusor" es ventajoso para la inducción de la anestesia, la cual es administrada lenta y en pequeñas cantidades sin producir altas concentraciones más allá de las predichas, lo que resulta en mejor estabilidad hemodinámica durante la inducción. La cantidad de propofol usada durante el mantenimiento de la anestesia, sin embargo, es alguna veces mayor que cuando se usa la infusión controlada manualmente.

Sin embargo el Diprifusor ha sido evaluado para su uso solo en adultos y pacientes jóvenes, no se recomienda aún su uso en niños. Se necesitan más

estudios para avalar su uso en niños, así como encontrar un modelo farmacocinética ideal para ellos.

El mantenimiento anestésico con propofol, aún con esquemas de infusión definidos empíricamente, se acompañaba de una recuperación rápida y clara del efecto farmacológico. De lo anterior que los modelos matemáticos desarrollados son utilizados como estadísticas descriptivas para los procesos que controlan la distribución y la eliminación, así como que pueden predecir la respuesta ante inyección de múltiples bolos, infusiones intravenosas o la combinación de ambas.

Parámetros importantes para entender anestesia total intravenosa son:

- ✿ Volumen de distribución (V): El volumen en el cual la droga se diluye instantáneamente después de la administración intravenosa y del cual es irreversiblemente removido.
- ✿ Aclaramiento (Cl): La cantidad de sangre o plasma del cual la droga es eliminada completamente en una unidad de tiempo
- ✿ Vida media: El tiempo requerido para que la concentración de la droga disminuya a la mitad de su valor.
- ✿ Concentración terapéutica (Ct): es la dosis de carga que iguale la concentración deseada multiplicada por el volumen de distribución (V).
- ✿ Mantenimiento de velocidad de infusión: es definido como la Ct multiplicada por el aclaramiento.
- ✿ Vida media sensible al contexto: es el tiempo requerido para que la concentración sanguínea de la droga disminuya a la mitad de su valor, durante la declinación de la concentración farmacológica después de una infusión.

Un modelo tricompartmental es necesario para calcular regimenes de dosis y predecir la concentración de una droga. La droga se distribuye primero en el volumen de distribución central, esto puede ser usado para calcular su dosis de carga inicial. El mantenimiento de la velocidad de infusión depende del aclaramiento de la droga y de la perdida de la sustancia por distribución a los compartimientos periféricos gobernadas por las constantes de tiempo intercompartimental K_{12} , K_{21} , K_{13} , K_{31} .

La racionalización de la infusión de drogas esta basado en tres principios: el primero consiste en la estrecha relación entre la concentración de la droga comparada con la dosis de la droga y el grado observado del efecto de la droga. El segundo principio comprende las guías para la administración intermitente de la droga, signos de despertar o de consciencia o de protección analgésica insuficiente. El tercer principio incluye el tiempo de equilibrio en el sitio efector y la gran fluctuación de las concentraciones de la droga en la

biofase durante la inyección del bolo. Los esquemas de infusión manual han sido propuestos, basados algunos en el concepto de velocidad de infusión mínima o aproximación

La infusión objetivo controlada incluye el cálculo instantáneo de la velocidad de infusión necesaria para obtener y mantener una concentración en sangre terapéutica de la droga basada en los parámetros farmacocinéticos. En 1981, Schwilden, demostró que un modelo farmacocinético dado en infusión continua tenía o llevaba a niveles predichos en plasma de una droga anestésica intravenosa. Sin olvidar que los dispositivos para TCI solo controlan la administración de la infusión, el anesthesiólogo continúa al control de la elección de la droga y el nivel de anestesia.

Después de los trabajos pioneros de Schwilden, la factibilidad práctica de infusiones asistidas por computadora de drogas anestésicas y analgésicas han sido bien demostradas por varios grupos de investigadores. El término de infusión objetivo controlada ha sido propuesto como un término general para describir los sistemas de control en asa abierta controlados por computadora, usados en anestesia. La principal meta de estas investigaciones ha sido lograr la emulación fácil de la administración sencilla de inhalados con anestésicos vía endovenosa. El diprifusor fue desarrollado para estandarizar la administración de la droga y facilitar una clara distribución de responsabilidades entre la droga y los intereses del equipo.

El modelo descrito por Marsh et al. Fue seleccionado para el desarrollo del Diprifusor cuyos parámetros son los siguientes:

V1 (L), 16; K10 (min⁻¹), 0.119; K12 (min⁻¹), 0.112; K21(min⁻¹), 0.055; K13(min⁻¹), 0.0419. Un sistema Diprifusor puede calcular rápidamente la concentración de propofol necesaria para una concentración objetivo. Sin embargo el modelo asume la mezcla inmediata en sangre y no toma en consideración el retardo requerido para llegar al equilibrio al sitio efector de la droga en el cerebro. Así un significativo retraso ocurre entre el tiempo en que el sistema indica que se ha alcanzado la concentración objetivo y el tiempo de máximo efecto farmacodinámico.

Óptimas concentraciones objetivo para propofol y otras drogas con que interacciona como los opioides, se han definido ampliamente y se han transformado dentro de esquemas de infusión óptimas propofol-opioide. Con estos esquemas de infusión es ahora posible para el anesthesiólogo proveer un TCI de propofol en la presencia de una óptima infusión controlada manualmente de un opioide.

Cuando el propofol es administrado como un solo agente para la inducción en pacientes no premeditados, la concentración efectiva a la cual el 50% (EC50) y el 90% (EC90) de los pacientes caen dormidos es de 3.4 a 4.3 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ respectivamente. Altas concentraciones de propofol en sangre son requeridas cuando el propofol es usado como un agente único para el mantenimiento de la anestesia. (2)

Los sistemas TCI ofrecen la posibilidad de administrar alta calidad de anestesia con pocos componentes y con pocas dificultades circunstanciales. Sin embargo se necesitan más estudios para poderlo usar en otras poblaciones como los niños. Son simples de operar, tienen facilidad para titular los niveles de anestesia, muestran concentraciones predichas en sangre o plasma, predice el tiempo de despertar de los pacientes, compensa la interrupción de la infusión, evita la necesidad de calcular el tiempo de consumo, tienen buen control de la profundidad de la anestesia, dan una anestesia estable y control de parámetros cardiovasculares y respiratorios. (3)

Kataria et. en 1994, propone que en niños entre los 3-11 años de edad y 15 - 61kg de peso el modelo farmacocinética de propofol se puede explicar por un modelo tricompartmental, incluyendo el peso como una covariable del volumen y aclaramiento logrando una disminución significativa del error residual del modelo farmacocinético. La adición de la edad al modelo produjo una muy baja mejoría que fue estadísticamente significativa pero clínicamente irrelevante. En este estudio tres modelos diferentes propuestos por varios investigadores, un modelo sin covariables, un modelo con volumen y aclaramiento proporcional al peso y un modelo proporcional al peso con un ajuste en V_2 por un efecto de edad. El reporte farmacocinético de Marsh et al. es el único modelo farmacocinético pediátrico para propofol que ha sido prospectivamente evaluado por lo que en este estudio es tomado en cuenta ampliamente sin embargo su modelo no describe las observaciones que encontró el grupo de investigadores de Kataria. El modelo proporcional al peso provee una mejor descripción de los datos que un simple modelo y puede ser usado para proveer guías de dosificación con mínimos cambios, predice que los niños podrían necesitar infusiones 50-100% más altas que los adultos para mantener una concentración de propofol designada durante los primeros 30 minutos. No hubo mejoría en la eficacia usando un modelo ajustado para la edad del niño, la mejoría fue pequeña y podría requerir uso de bomba de infusión controlada por computadora. (4)

Sin embargo se necesitan desarrollar sistemas de infusión manual apropiados para llevar a cabo el mismo funcionamiento de un sistema automatizado, debido a que en muchos centros no se cuenta con la infraestructura necesaria y no se puede llevar a cabo una anestesia con un sistema automatizado.

MARCO DE REFERENCIA.

El primer reporte de infusión de anestesia con propofol fue en 1982, O' Callaghan et al; usaron propofol, para inducir y mantener anestesia en 100 pacientes bajo cirugía bajo bloqueo regional, las dosis de inducción y mantenimiento fueron 1.7 mg/kg y $71.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Otro estudio en la misma fecha fue el de Mayor et al; ellos indujeron y mantuvieron anestesia con infusiones de propofol en 90 (ASA I, II) pacientes sanos sometidos a varios procedimientos quirúrgicos (algunos necesitando relajación muscular), recibiendo oxígeno suplementario y bolos suplementarios de fentanil, la inducción fue con 150 a $200 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ y después la velocidad de

mantenimiento fue incrementada o incluso doblada dependiendo los signos clínicos de profundidad anestésica. Ambos estudios no son comparables, debido a que en el primer estudio los pacientes tuvieron poco o nulo estímulo quirúrgico debido al bloqueo regional.

Se empezaron a describir sistemas de infusión controlados por computadora para propofol basados en un modelo tri-compartimental designados para llevar a una concentración de propofol de $3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ y mantener esta concentración sin cambio durante la cirugía. Muchos anestesiólogos no tenían el equipo necesario para llevar a cabo una anestesia intravenosa controlada por computadora, se tuvieron que desarrollar esquemas simples de infusión para uso manual con bombas de infusión controladas manualmente. La concentración objetivo de propofol en sangre fue $3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ basado en medidas de la concentración de propofol de varios estudios. $3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ fue considerada adecuada para mantener anestesia quirúrgica en combinación con óxido nítrico y alfentanil. Un total de 10 pacientes, entre 25 a 64 años de edad, premedicados con Tenazepam 20 mg antes de recibir fentanil $3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ intravenosamente 2 minutos antes de la administración de propofol a 1 mg/kg alrededor de 20 segundos. Propofol fue luego infundido a $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ por 10 minutos, $8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ por los siguientes 10 minutos y $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ el resto. El régimen 10-8-6 se empezó a hacer popular y fue ampliamente aceptado como un esquema de infusión manual para la administración de propofol. La concentración de propofol media en sangre medida en varios tiempos durante la infusión fue $3.24\text{-}4.07 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ También recibieron relajación muscular con vecuronio y 67% de óxido nítrico en oxígeno y permanecieron totalmente anestesiados durante todo el proceso quirúrgico.

El sistema Diprifusor ha sido comparado con infusión controlada manualmente de propofol en dos centros de investigación clínica. La facilidad de uso, patrón de administración, calidad de anestesia y tiempo de cobertura fueron evaluados en este estudio. Una consideración adicional fue la velocidad con que el anestesiólogo se familiarizó con el sistema y confió en su técnica, ninguno tenía experiencia previa en el uso de propofol para mantener la anestesia. Un total de 160 pacientes (ASA I o II) sometidos a varios procedimientos quirúrgicos como artroscopia de rodilla, cirugía de venas varicosas o reparación de hernia fueron anestesiados. 80 con TCI y 80 con infusión manual. Premeditados con temazepam y recibiendo fentanil intravenoso $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 2 minutos antes de la inducción. Después que la inducción fue llevada a cabo satisfactoriamente, una mascarilla laríngea fue insertada, se evitó el uso de relajante, bolos de fentanil fueron administrados si se requería, los pacientes respiraron 67% de óxido nítrico en oxígeno.

La anestesia fue inducida más rápidamente con el sistema TCI y la mascarilla laríngea fue insertada tempranamente en estos pacientes. Los pacientes anestesiados con TCI tendían a moverse menos en respuesta al inicial estímulo quirúrgico y los subsecuentes. El uso de TCI sin embargo fue asociado a administración de mayor cantidad de propofol durante ambos, inducción y mantenimiento de anestesia. Esto fue asociado con incremento de la depresión respiratoria durante un periodo de 10 - 30 minutos después de la incisión y una tendencia hacia una lenta recuperación comparada con la infusión manual.

Varios estudios desde entonces se han llevado a cabo con la finalidad de realizar una comparación entre los dos sistemas. A continuación cito algunos de los más importantes con sus principales hallazgos:

Servin y cols. 1998. Estudiaron 562 pacientes de 18 años o mayores reclutados por 29 centros que requirieron anestesia general para cirugía electiva, los pacientes recibieron propofol por TCI en Diprifusor o por un sistema de infusión controlada manualmente en cada centro. La anestesia fue iniciada con una dosis de bolo de $1200 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$ en el grupo manual hasta la pérdida de conciencia definida como una pérdida del contacto verbal, y luego se mantenía la infusión acorde a las necesidades del paciente modificando la velocidad de infusión o administrando bolos suplementarios. En el grupo de TCI se inicio la inducción con valores recomendados entre 4 y $6 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ hasta la pérdida de conciencia, fue modificado acorde a las necesidades del paciente dependiendo del procedimiento. La comparación de los perfiles farmacológicos de los dos grupos de pacientes durante el mantenimiento de la anestesia fue difícil por un buen número de drogas coadministradas. La cantidad de propofol requerida para la pérdida de conciencia fue baja en el grupo de TCI y en este grupo el tiempo de inducción fue prolongado. El grupo de TCI mostró alto consumo de propofol. Hubo varias observaciones a este estudio como que la administración de un opioide previo a la inducción, disminuyó el tiempo de pérdida de conciencia por las interacciones conocidas entre opioides y propofol, así mismo, la dosis de un opioide potenció el efecto hipotensor del propofol. Se observó menor respuesta a la colocación de mascarilla laríngea en el sistema TCI pero mayor respuesta en los pacientes que tuvieron que ser intubados. El sistema TCI fue aceptado inmediatamente por la mayoría de los investigadores. Los perfiles clínicos de ambas administraciones de propofol fueron similares.

Una infusión de velocidad variable, en la cual la velocidad es alterada acorde del acuerdo al estímulo que está ocurriendo es más útil clínicamente que una infusión a velocidad constante. Shafer et al, fueron los primeros en evaluar la farmacocinética del propofol administrada con una dosis de bolo de inducción seguida de una infusión de velocidad variable y complementada con bolos de rescate. En este estudio con muestra de 50 pacientes se encontró que la anterior era la mejor manera de administrar la infusión, que la alta velocidad de aclaramiento del propofol excede el flujo sanguíneo hepático, pero que tras largas infusiones con cirugías prolongadas puede tener un efecto acumulativo. En los pacientes ancianos que pueden tener un menor aclaramiento, requieren mantenimiento de propofol a concentraciones menores y se podría prolongar el tiempo de despertar. Considerar que existe variabilidad farmacocinética y farmacodinámica interindividual (5, 11)

Así mismo la búsqueda de un sistema manual que semeje al uso de un sistema automatizado también ha tomado fuerza. Maitre, et al. Describen un método usando una calculadora programable (dispositivo electrónico, pocket pc), para obtener en la sala de cirugía una predicción continua en tiempo real de la concentración del plasma de algún anestésico endovenoso del cual se conozcan sus parámetros farmacocinéticos. Durante la administración, el anestesiólogo selecciona la droga de la memoria de la calculadora y entra el

bolo o la velocidad de la infusión de acuerdo a cada caso. Para la elaboración toma parámetros farmacocinéticos conocidos para fármacos como tiopental, ketamina, etomidato o midazolam. Este método predice las concentraciones de la droga en el plasma, sin embargo estos parámetros se puede modificar dependiendo de cada paciente por diferencias en su fisiología o un estado de enfermedad. Sin embargo el modelo considera que el aclaramiento de todos es un aclaramiento de primer orden que no se modifica con el tiempo, sin contar que sí hay cambios en gasto cardiaco, perfusión hepática y renal y flujo sanguíneo tisular durante la anestesia. Este sistema no uso algoritmos complejos, sin embargo tampoco toma en cuenta el error de predicción con lo cual algunas velocidades de infusión podrían ser incorrectas. (14)

Struys et al. Compara tres formas de administración diferentes de propofol, una en la que controla la concentración en plasma (diprifusor) y los otros dos controlando las concentraciones en sitio efector, en el cual se confirma que controlando el sitio efector se tienen menores consecuencias hemodinámicas, no incrementa la toxicidad, que hay una cobertura más rápida si se controla con el BIS (Índice Biespectral, Aspect system) y su efecto ocurre más rápido que su efecto en la presión sanguínea sistólica. Provee una inducción anestésica con menor droga, menor apnea, menor sobredosis usando BIS, y menor disminución de la presión sanguínea. Toman al BIS como una medida continua del efecto del propofol, como de uso primario en el curso del tiempo del efecto de la droga, en vez de parámetros clínicos en el tiempo de la pérdida de conciencia. (15)

Lugo- Goytia, et al. Comparan dos sistemas de administración de propofol con fentanil, un sistema manual vs un sistema automatizado manejando concentraciones objetivo en ambos casos. Ningún grupo mostró diferencias demográficas significativas, demostraron que hay una pérdida de conciencia más rápida con un sistema automatizado, sin embargo éste ultimo emplea mayores cantidades de propofol. Ambos métodos aportaron condiciones clínicas anestésicas excelentes con una rápida y predecible recuperación. El consumo de propofol fue significativamente mayor que en el grupo manual. Concluyen que un sistema que controla el sitio efector ofrece la ventaja de de un control más fácil y más preciso para predecir la profundidad de la anestesia, mejor estabilidad hemodinámica y una reducción del consumo de propofol. (16)

3. JUSTIFICACION

La anestesia intravenosa ha tenido un gran desarrollo en la actualidad, ofrece varias ventajas para el manejo transoperatorio y la emersión y evolución del postoperatorio temprano y tardío. Es una técnica que permite controlar concentraciones plasmáticas y/o en sitio efector del fármaco, ideales para mantener una adecuada profundidad anestésica, logrando así mismo acortar los tiempos de recuperación.

Sin embargo hoy día solo se cuenta con un sistema para TCI automatizado con propofol (Diprifusor) y próximamente el Remifusor que ya está siendo usado en Europa; sin embargo, no es una infraestructura con la que cuenten la mayoría de los hospitales públicos y mucho menos los pertenecientes al sector privado, por lo que es necesario desarrollar y demostrar la eficacia de un sistema que se pueda controlar de forma manual, que sea fácil de emplear y que nos lleven a las mismas condiciones clínico-farmacológicas que un sistema automatizado.

Es por eso que se justifica nuestro estudio, pues el desarrollo de nuestro sistema de administración manual de propofol no solo nos permite controlar las concentraciones objetivo del anterior, sino también basado en los mismos principios, sirve para el cálculo de las concentraciones objetivo de fentanil y ketamina, dos de las drogas más empleadas en forma de infusión.

Este sistema manual se puede adaptar a cualquier dispositivo electrónico que cuente con visualización de hojas de Excel, llámese laptop, computadora de

escritorio, palm, pocket PC, celulares con esta tecnología, los cuales son más accesibles y económicos que un sistema Diprifusor.

4. HIPOTESIS

Si el sistema de infusión objetivo-controlado de forma automatizada es más eficaz que un sistema de administración objetivo-controlado de forma manual, entonces mostrará mejor mantenimiento de la profundidad anestésica y los requerimientos anestésicos serán menores.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Comparar la eficacia de dos sistemas de infusión, TCI automatizado versus manual en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

Objetivos específicos:

1. Comparar el tiempo en el que el BIS se mantiene entre 40-60
2. Comparar el número de intervenciones (modificación de las concentraciones objetivo) para mantener el BIS entre 40-60
3. Comparar el consumo de propofol
4. Comparar el tiempo que tardan en despertar y el tiempo en que tardan en recuperar la orientación en tiempo, espacio y persona en el postanestésico.
5. Comparar los periodos de hipotensión, hipertensión y las variaciones en la frecuencia cardiaca

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de Estudio

Comparativo, Abierto, Experimental, Prospectivo, Transversal

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

Se recolectaron los datos de 100 pacientes consecutivos sometidos a cirugía laparoscópica ASA I/II entre 16- 60 años de edad en el periodo de agosto 2007 – Febrero 2008 en el Hospital “Dr. Manuel Gea González”, División de Anestesiología.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión.

1. Edad de 16-60 años
2. Pacientes sometidos a cirugía laparoscópica
3. Pacientes ASA I y II

Criterios de exclusión.

1. Pacientes alérgicos a los medicamentos a utilizar o a algún componente de los mismos
2. Pacientes con enfermedad neurológica conocida, enfermedad cardiovascular, respiratoria o metabólica, compromiso renal o de la función hepática
3. Pacientes con hipertensión arterial descontrolada
4. Pacientes que estén tomando algún medicamento que actúe sobre el sistema nervioso

5. Pacientes con antecedentes de toxicomanías o abuso de alcohol

Criterios de eliminación.

1. Pacientes en los cuales la cirugía laparoscópica se tenga que realizar de manera abierta durante el transoperatorio
2. Pacientes con vía aérea difícil que requieran la administración de más medicamentos intravenosos
3. Modificación de parámetros hemodinámicos

6.4. Variables

| <u>Independientes</u> (CAUSA) | | <u>Dependientes</u> (EFECTO) | |
|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Variable | Escala (intervalo, ordinal, nominal) | Variable | Escala (intervalo, ordinal, nominal) |
| TCI Automatizado | Nominal | BIS entre 40-60 | Intervalo(minutos) |
| TCI Manual | Nominal | % períodos de hipotensión | Intervalo(número de eventos) |
| Edad | Intervalo(años) | Tiempo de despertar | Intervalo(minutos) |
| Sexo | Ordinal(M o F) | Tiempo de orientación | Intervalo(minutos) |
| Peso | Intervalo(kg) | Consumo de propofol | Intervalo(µg/k/hr) |
| Tiempo quirúrgico | Intervalo(minutos) | | |

6.5. Tamaño de la Muestra

La diferencia que se esperó encontrar entre los grupos con respecto al tiempo en que el BIS se encontró entre 40-60 (profundidad anestésica) es del 30%.

Número de grupos: 2

Número de casos por grupo: 50.

Nivel alfa de 5% y potencia de la prueba de 80%.

Tamaño total de prueba: 100

6.6. Análisis Estadístico

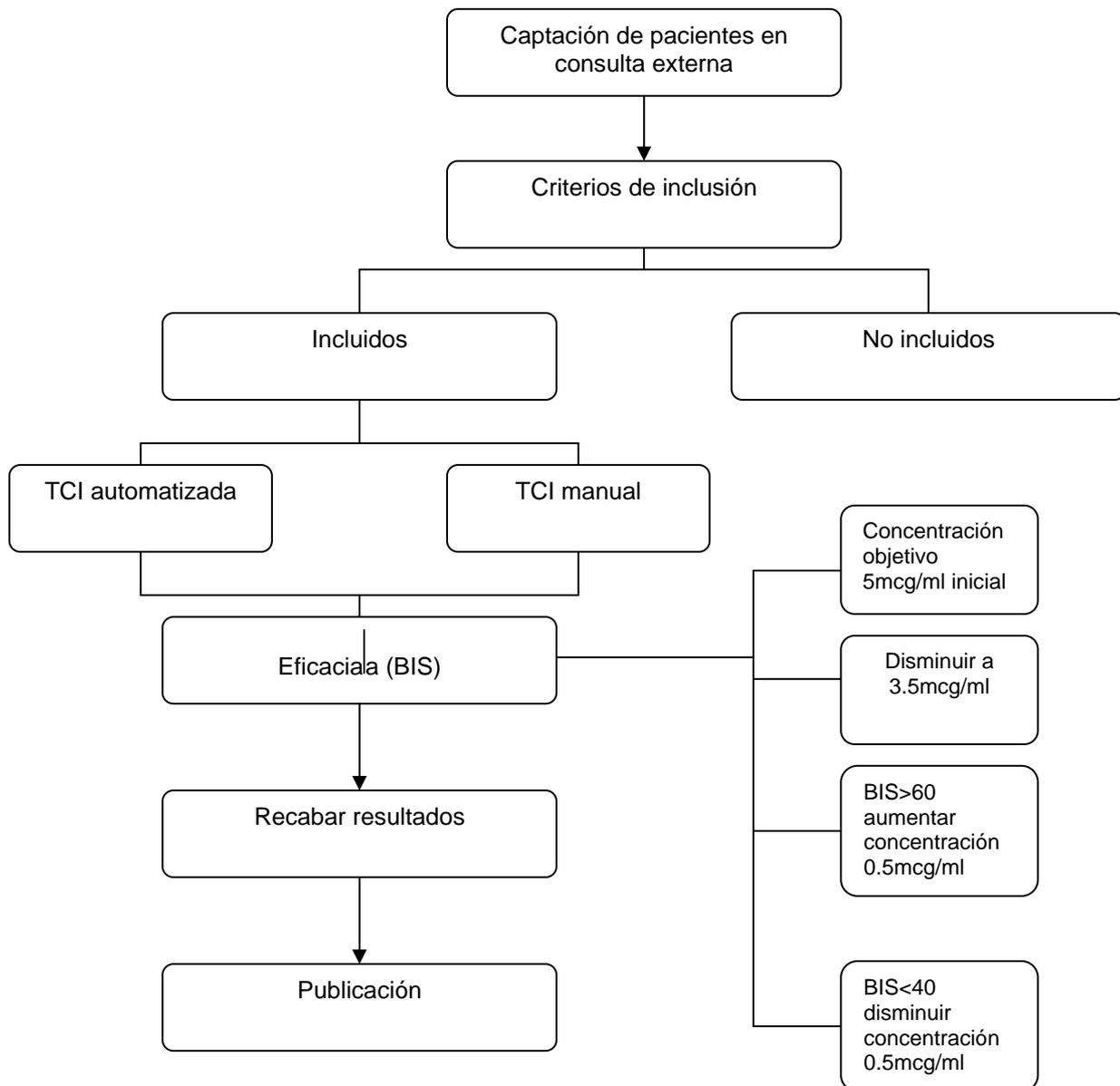
I) Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

II) Por tener dos o más muestras, se utilizó estadística inferencial.

Para escalas de intervalo: Prueba de homogeneidad de Varianza; si ésta demostraba homogeneidad, entonces se aplicó prueba de "T de Student" o "Análisis de Varianza"; si no había homogeneidad de varianza se usaría estadística no paramétrica.

El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (H_0) fue de $p < 0.05$.

6.7. Descripción Operativa del Estudio



Después de obtener la aprobación institucional y el consentimiento informado, cien pacientes consecutivos sometidos a cirugía laparoscópica entre los 16 y 60 años de edad con clasificación de acuerdo a la American Society of Anesthesia I/II fueron incluidos en este estudio. Los pacientes con enfermedad neurológica conocida, enfermedad cardiovascular, respiratoria o metabólica, compromiso renal o de la función hepática, que refirieron alguna alergia a los componentes del medicamento, hipertensión arterial no controlada, uso de medicamentos con acción en sistema nervioso central o historia de abuso de alcohol o toxicomanías, fueron excluidos del estudio.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir propofol intravenoso con un sistema manual o con un sistema automatizado. La medicación preoperatorio consistió en Ranitidina 50 mg y Metoclopramida 10 mg por vía intravenosa previo a la inducción de la anestesia.

El monitoreo hemodinámico consistió en electrocardiograma, presión arterial no invasiva y oximetría de pulso. También se monitoreó la relajación neuromuscular (TOF) y la función respiratoria por medio de espirometría y capnografía. El Índice biespectral del electroencefalograma fue medido en la región frontal, hemisferio dominante, después de la preparación de la piel con alcohol y ligera frotación del área previo a la colocación de sensor de BIS (Aspect Medical System). Se colocó punzocat intravenoso No 18 de uso exclusivo para propofol.

Antes de la inducción de la anestesia, los pacientes fueron preoxigenados con oxígeno al 100% por 3 minutos y precargados con solución Hartman 500 ml con un mantenimiento de los mismos a 2-3 ml/kg. Los valores de frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y diastólica, saturación de oxígeno, valores de BIS, y concentración objetivo fueron registrados cada cinco minutos a partir del momento de la pérdida de conciencia definida como la pérdida del reflejo ocular y el contacto verbal. Se registraron los valores de BIS y el tiempo en minutos al momento de la pérdida del estado de conciencia del paciente. El valor del BIS y el tiempo que tardó en despertar desde el momento en que se detiene la infusión hasta la apertura de los ojos también quedaron registrados. Se calculó para cada paciente el porcentaje de tiempo que mantuvo un BIS entre 40 y 60 así como el número de cambios requeridos en la concentración objetivo para mantenerlo dentro de estos valores. Los porcentajes de hipertensión, hipotensión, taquicardia y bradicardia también fueron registrados para cada paciente. Estos porcentajes se calcularon como el tiempo en minutos de cada uno de los eventos en relación a la duración total del procedimiento anestésico.

En la inducción de la anestesia con el grupo 1 correspondiente al sistema manual (n=50), se inicia la infusión con la administración de un bolo de propofol calculado con un ayuda de un dispositivo electrónico (multiplicación del volumen de distribución, peso y concentración objetivo deseada). La concentración objetivo inicial fue de 5.0 ug/ml hasta la pérdida de la conciencia, seguido de la disminución de la concentración objetivo a 3.5 ug/ml. En la inducción de la anestesia del grupo 2 correspondiente al sistema automatizado (n=50), se usa el único dispositivo disponible para TCI automatizado de

propofol: Diprifusor Graseby 3500, Graseby Medical Ltd; la inducción se realizó con una concentración objetivo plasmática de 5.0 ug/ml hasta la pérdida de la conciencia seguido de la disminución inmediata de la concentración objetivo a 3.5 ug/ml. En ambos grupos, se administró fentanil (3 ug/kg) y rocuronio (500 ug/kg) para la facilitación de la intubación endotraqueal, el ajuste de las concentraciones se realizó para mantener un BIS entre 40-60.

Los pacientes fueron ventilados mecánicamente para mantener una concentración de dióxido de carbono al final de la espiración de 25-35 mmHg, el monitoreo de la relajación neuromuscular (TOF) ayudo a evaluar el uso de dosis subsecuentes de relajante, el cual se decidió en base a la duración de la cirugía realizada, dosis de mantenimiento de opioide fueron administradas solo en cirugías de larga duración. En ambos grupos si el valor del Índice Biespectral (BIS) era mayor de 60, la concentración objetivo se incrementaba en 0.5 ug/ml, hasta mantener un BIS entre 40 y 60, para realizar el siguiente cambio el intervalo de espera fue de 5 minutos, si los valores de BIS se registraban menores de 40, se disminuía la concentración objetivo en 0.5 ug/ml con el mismo intervalo de espera. El número de cambios en la administración de la anestesia fue definido en el grupo automatizado como el número de cambios en la concentración objetivo y en el grupo manual como el número de cambios en la velocidad de infusión y número de bolos necesarios para controlar la respuesta somática y/o hemodinámica.

El bloqueo muscular residual fue antagonizado al final con la administración de atropina (10 ug/kg) y neostigmina (30 ug/kg) intravenosas La infusión de propofol fue detenida hasta que el último punto de sutura en piel fue dado. Se mantiene la oxigenación con FiO₂ 100% hasta el retorno de la ventilación espontánea. Hasta que el paciente muestra parámetros de presión parcial de dióxido de carbono menor de 45, frecuencia respiratoria de 12-24 y volumen tidal de 7 ml/kg, el paciente es extubado. Se registra el tiempo desde que se detiene la infusión de propofol hasta que el paciente abre los ojos y es extubado así como, el tiempo desde que abre los ojos y responde ante orientación en espacio, tiempo y persona. La analgesia fue llevada a cabo durante el transanestésico con Ketorolaco 60 mg y Tramadol al final de la cirugía a dosis de 1 mg/kg. El tiempo que el paciente requirió para egresar del cuarto de recuperación requirió de algunas condiciones evaluadas por el encargado del área (pulso y tensión arterial media \pm 20 % basal, frecuencia respiratoria de 12-24, saturación de oxígeno mayor al 90%, temperatura mayor de 35.5° C oral, alerta y orientado, sin náusea, sin dolor o con dolor moderado).

Se empleo la estadística descriptiva para la evaluación y comparación de las variables demográficas de cada uno de los grupos de estudio. Las comparaciones de los tratamientos de ambos grupos fueron evaluadas con pruebas t-Student para muestras independientes con varianzas similares. Los datos son presentados como media +- desviación estándar y en porcentajes, con valores de P < 0.05 consideradas estadísticamente significativas.

7. RESULTADOS

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en clasificación de ASA, edad, sexo, talla, peso, tipo de cirugía y duración de cirugía como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos clínicos y demográficos.*

| | REGLA DE JHÖRGEN BRUNN | DIPRIFUSOR |
|--------------------|------------------------------|----------------|
| No PACIENTES | 50 | 50 |
| EDAD | 36.08 ± 12.9 | 36.94 ± 11.5 |
| FEMENINO/MASCULINO | 42/ 8 | 39/11 |
| TALLA | 157.76 ± 7.3 | 155.49 ± 24.03 |
| PESO | 69.43 ± 14.24 | 70.24 ± 16.01 |
| ASA I/II | 33/17 | 36/14 |
| TIEMPO DE CIRUGÍA | 98.52 ± 51.75 | 97.9 ± 39.34 |
| TIPO DE CIRUGIA | | |
| Colecistectomía | 40 | 34 |
| Ginecológicos | 6 | 4 |
| Funduplicatura | 2 | 8 |
| Hernioplastía | 2 | 4 |

* No hubo diferencias significativas entre los dos grupos

El tiempo de pérdida de conciencia al término de la administración del bolo fue mayor en el sistema automatizado que en el manual, sin embargo no estadísticamente significativo ($p= 0.101$). Sin embargo el requerimiento total de propofol fue mayor en el grupo con diprifusor que en el grupo manual, lo anterior estadísticamente significativo ($p= 0.04$). Tabla 2. Figura 1 y 2.

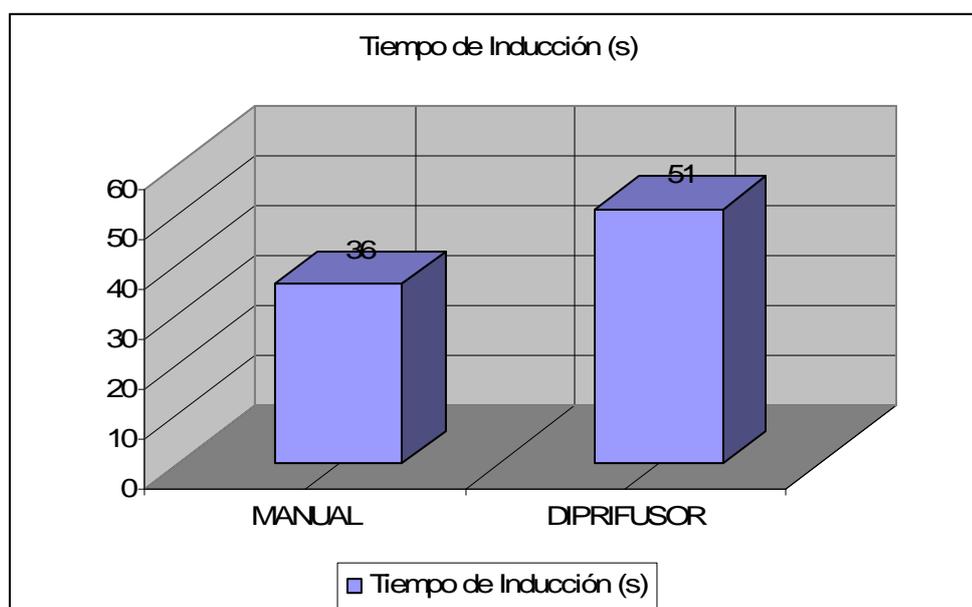
Tabla 2. Tiempo de pérdida de consciencia y consumo total de propofol

| | REGLA DE DIPRIFUSOR JHÖRGEN BRUNN | |
|---|---|----------------|
| Tiempo de Inducción (s) | 36.42 ± 38.55 | 51.6 ± 54.34** |
| Consumo total de propofol* µg/kg/min | 144 ± 54 | 169 ± 48* |

* $p < 0.05$ por prueba de T para varianzas similares

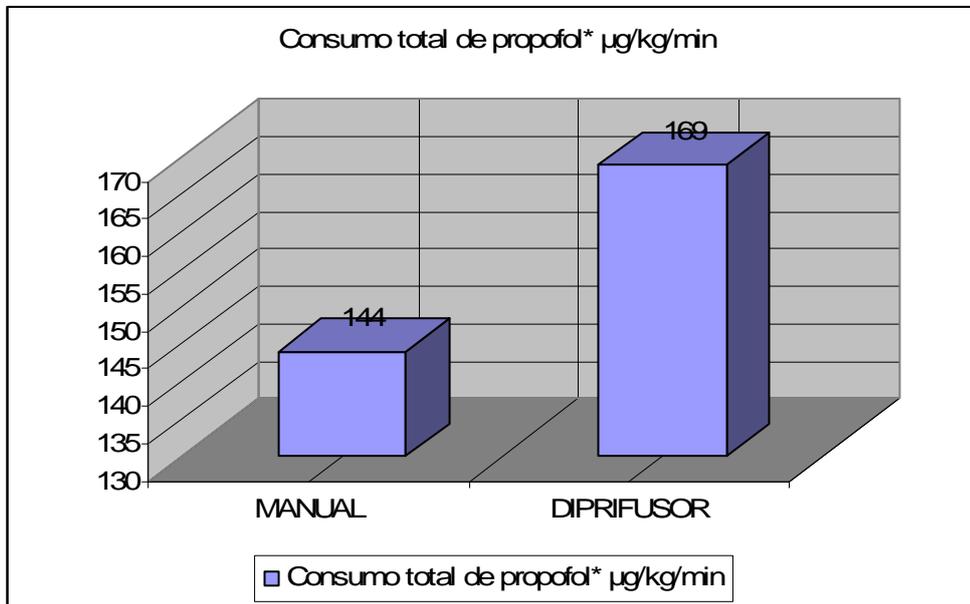
** No significativo

Figura 1. Tiempo de Inducción



* No significativo

Figura 2. Consumo total de propofol



* Significativo estadísticamente

No hubo diferencias estadísticas significativas con las variables de BIS de pérdida de consciencia, cambios en la concentración objetivo necesarios para mantener un BIS entre 40-60 y el porcentaje de tiempo en que se mantuvieron con BIS entre 40 y 60. Tampoco se detectó una diferencia importante del tiempo despertar, niveles de BIS despertar y de extubación, niveles de BIS consciencia y tiempo de recuperación de la orientación para los dos grupos de tratamiento. Tabla 3.

Tabla 3. Variables de evaluación trans y postanestésicas

| | | REGLA JHÖRGEN BRUNN | DE DIPRIFUSOR |
|-----|--|---------------------------|------------------|
| BIS | Perdida de consciencia | 60 ± 16 | 57 ± 16 |
| | Cambios en C obj. | 5.58 ± 2.68 | 5.48 ± 4.00 |
| | Porcentaje de BIS 40-60 | 60.98 ± 23.26 | 66.69 ± 16.70 |
| | Tiempo de despertar | 9.5 ± 3.6 | 10.08 ± 4.32 |
| BIS | despertar y de extubación | 74.96 ± 8.81 | 77.65 ± 6.86 |
| | BIS consciencia | 81.72 ± 4.22 | 81.66 ± 4.50 |
| | Tiempo de recuperación de la consciencia | 13.8 ± 6.16 | 14.02 ± 6.34 |

En la Tabla 4 se muestran los datos de los parámetros hemodinámicas, ninguna de ellas mostró significado estadístico, sin embargo ambos grupos permanecieron con parámetros estables durante todo el tiempo anestésico. Todos los pacientes egresaron al área de recuperación donde permanecieron en promedio 1 a 2 hr, ninguno presentó complicaciones en el área de recuperación.

Tabla 4. Variables hemodinámicas

| Porcentajes | REGLA JHÖRGEN BRUNN | DE DIPRIFUSOR |
|--------------|---------------------------|------------------|
| Hipertensión | 10.67 ± 21.70 | 11.6 ± 20.52 |
| Hipotensión | 2.15 ± 4.65 | 1.97 ± 4.86 |
| Taquicardia | 0.35 ± 1.78 | 3.50 ± 12.32 |
| Bradycardia | 0.42 ± 2.96 | 1.05 ± 0.41 |

8. DISCUSION

La anestesia total intravenosa (TIVA) usa los sistemas TCI (Target Controlled Infusión), para la administración intravenosa de fármacos basada en modelos farmacocinéticos asistidos por computadora cuya finalidad es inducir y mantener un estado anestésico adecuado, a través del control de las concentraciones de los fármacos en sitio plasmático y sitio efector; los primeros reportes se realizaron en 1980 por Schüttler y Schwilden (1) y el primer sistema fue creado por Kenny & White usando bombas Ohmeda 9000, software Psion y uso de interface RS232 (6).

La implementación de un sistema para la administración intravenosa de las drogas no ha sido un trabajo fácil, se han usado sistemas de simulación a través de programas de cómputo elaborados con modelos matemáticos, sin embargo el uso de una PC o laptop dentro de sala, así como el uso de interfases para la comunicación de la misma con las bombas de infusión es una forma poco práctica de iniciar un procedimiento anestésico debido al gran tiempo necesario para armar la sala antes del procedimiento anestésico-quirúrgico, la falta de la infraestructura necesaria y un costo elevado, que en muchas instituciones de salud públicas y privadas no se cuenta. La existencia de una sola bomba hasta el momento para la administración de propofol (Diprifusor), que controla la concentración objetivo en sitio plasmático, hace poco práctico y muy costosa la implementación de TIVA en todas las instituciones, ya que ésta no permite el uso de otro tipo de propofol más que la jeringa prellenada de 50 ml ya conocida (7).

Tomando en cuenta los valores de Jhörgen Brunn (7) obtuvimos los parámetros de aclaramiento del fármaco expresados en $L \cdot h^{-1} \cdot kg$, logrando estimar las diferentes velocidades de infusión para una concentración objetivo determinada. Con estos valores y la ayuda del programa Excel, logramos realizar un sistema de cálculo manual para diferentes concentraciones de propofol, el cual lo usamos actualmente en un dispositivo electrónico portátil. El cálculo del bolo inicial y el bolo necesario para aumentar la concentración de igual forma se incluyeron en el programa. Estos valores están basados de igual forma que el sistema del Diprifusor en los parámetros farmacocinéticas propuestos por Marsh, dicho modelo se ajusta a tres compartimentos que describen la eliminación y distribución de propofol en el sitio plasmático como un estimado de la concentración de la droga en el sitio efector (receptores y membranas de la biofase) acorde al equilibrio de la vida media y constantes de eliminación del fármaco ($t_{1/2}$, K_{e0} , etc) (8).

En otros estudios de igual forma se han comparado esquemas de infusión manual vs diprifusor, sin embargo, por la facilidad de uso de la bomba se ha preferido el uso de TCI automatizado. Debido a que la concentración en el sitio efector de propofol ha mostrado una buena correlación de la profundidad anestésica en varios estudios, en particular en grupos controlados de pacientes (9), es necesario implementar o incrementar el uso de este medicamento para TIVA no solo con jeringa prellenada sino en cualquier presentación del fármaco.

En este estudio nosotros mostramos que el uso de una regla de calculo manual para las velocidades de infusión de propofol mantiene un estado anestésico

equiparable a un sistema automatizado, con el hallazgo de que en este último, la cantidad de propofol usada fue mayor que en un sistema manual (dato ya obtenido en estudios anteriores), con $169 \pm 48 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ en el grupo del diprifusor vs $144 \pm 54 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ en el grupo manual, siendo la $p < 0.05$ y estadísticamente significativo, ya que la probable disminución de costos de la anestesia total intravenosa con propofol con un medicamento de cualquier presentación, puede ser menor, sin contar que la interacción del propofol con otros fármacos como los analgésicos opioides, disminuyen sus requerimientos y disminuyen más aun el costo de una Anestesia total intravenosa.

A diferencia de otros estudios, el control del sistema manual se realizó con parámetros farmacocinéticos y con cambios en las concentraciones de acuerdo a intervalos de tiempo determinados con ayuda del programa STAMPUMP similares a los usados por Diprifusor. En ambos grupos el propofol fue titulado para alcanzar una adecuada profundidad anestésica empleando el Índice Biespectral, el cual fue aprobado en Octubre 1996 por la Food and Drug Administration como el primer monitor de profundidad anestésica (10). Manteniendo valores en ambos grupos entre 40-60, que indican una adecuada hipnosis equiparable en los dos grupos.

La escala del BIS inicia en cero que representa el nivel más profundo de una anestesia (línea iso eléctrica del Electroencefalograma) y 100 el estado despierto del paciente, esta escala se logra con el uso de algoritmos para procesar las señales electroencefalográficas y estimando índices dimensionales que son expresados en la escala numérica ya mencionada (13). El uso de estos monitores de electroencefalograma, puede disminuir el

consumo de las drogas durante la anestesia y llevar a una recuperación más rápida de la anestesia así como disminuir el despertar intraoperatorio. Muestra una significativa ventaja en discriminar entre cambios en las concentraciones de propofol en sitio efector en comparación con entropía (12).

Los tiempos de inducción, de pérdida de conciencia, los cambios de concentración objetivo realizados durante el transanestésico, así como los tiempos de emersión y de recuperación de la conciencia comparados con BIS, no muestran diferencia significativa en ambos grupos equiparables en cuanto a tiempos quirúrgicos y tipos de cirugía; los parámetros anteriores nos muestran que ambos procedimientos se pueden emplear con la misma seguridad para una población entre 16 a 65 años y cualquier tipo de cirugía de duración promedio de 1 a 2 horas.

Los resultados nos muestran que la regla de cálculo manual para las velocidades de infusión de propofol propuesta por Jhörden Brunn muestran la misma estabilidad anestésica corroborada con BIS, y la misma estabilidad hemodinámica que un sistema automatizado, con los siguientes beneficios

1. Empleo de cantidades menores de propofol.
2. Capacidad para usar cualquier presentación de Propofol
3. Poder usar cualquier bomba de infusión que se pueda programar no necesariamente en ug/kg/min, sino en cualquier unidad hasta ml/h como la mayoría de las bombas
4. Poder emplear anestesia total intravenosa con la misma confianza que un sistema automatizado

5. Usar el programa en un sistema electrónico portátil que las generaciones actuales cuentan con mayor facilidad, para evitar una infraestructura costosa de poco alcance de la mayoría de las instituciones
6. Esta regla se puede emplear de forma habitual en nuestra práctica anestésica no solo con propofol sino con otros fármacos de uso común como fentanil, sufentanil o ketamina.
7. El mayor beneficio para el paciente es que mantendrá una estabilidad hemodinámica y anestésica adecuadas con la misma seguridad que un sistema automatizado

9. CONCLUSIONES

Nuestra conclusión es que la adecuada implementación de una anestesia total intravenosa requiere que el médico anesthesiólogo tenga un conocimiento amplio de la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos que usa para anticipar su comportamiento esperado en plasma y sitio efector. El avance en el punto anterior nos lleva a lograr una mejor estabilidad fisiológica y farmacológica de nuestros pacientes, sin embargo, para poder usar estos sistemas de administración de fármacos vía intravenosa no solo es necesario conocer el aparato electrónico en que se encuentra, sino entender todos sus parámetros matemáticos, de lo contrario nuestra anestesia estará destinada al fracaso y a una evaluación errónea del programa.

10. PERSPECTIVAS

Es necesaria la elaboración de mayores trabajos de este tipo con muestras de población más grandes así como llevar el sistema de cálculo para una infusión manual a mayores centros de salud en el cual su pueda evaluar su eficacia y demostrar su uso fácil y práctico.

12. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente: _____ No Paciente _____
 Registro _____ Sexo _____ Edad _____ Peso _____ Talla _____
 ASA _____ Dx _____ Cirugía Programada _____
 Medicación preanestésica: _____

Signos vitales basales
 TA _____ FcC _____ FcR _____

| | | |
|-------------------------|-------------|-----------------|
| INDUCCION ANESTESICA | Medicamento | Dosis |
| Narcótico | Fentanil | 3 Mg./kg peso |
| Relajante neuromuscular | Rocuronio | 500 Mg./kg peso |

TCI: Manual Automatizado

Signos vitales transanestésicos

| Tiempo | FC | TA | Sat O2 | BIS | [] Obj |
|--------|----|----|--------|-----|---------|
| INICIO | | | | | |
| 5 min | | | | | |
| 10 | | | | | |
| 15 | | | | | |
| 20 | | | | | |
| 25 | | | | | |
| 30 | | | | | |
| 35 | | | | | |
| 40 | | | | | |
| 45 | | | | | |
| 50 | | | | | |
| 55 | | | | | |
| 60 | | | | | |
| 65 | | | | | |
| 70 | | | | | |
| 75 | | | | | |
| 80 | | | | | |
| 85 | | | | | |
| 90 | | | | | |
| 95 | | | | | |
| 100 | | | | | |
| 105 | | | | | |
| 110 | | | | | |
| 115 | | | | | |
| 120 | | | | | |
| 125 | | | | | |

Tiempo de pérdida de consciencia (seg): _____ BIS pérdida _____
 Cambios en la [] objetivo _____ Consumo total de propofol _____
 Tiempo de despertar _____ BIS despertar _____
 Tiempo de orientación _____ BIS orientación _____
 Tiempo de estancia en recuperación _____
 Porcentaje de BIS entre 40 – 60 _____
 Porcentaje de hipertensión _____ Porcentaje de hipotensión _____
 Porcentaje de Bradicardia _____ Porcentaje de taquicardia _____

Recursos Humanos.

| | |
|---|---|
| Investigador: Dr. Gustavo Lugo Goytia Actividad. Médico adscrito Número de horas por semana. 6 | Investigador: Dra. Yazmín Guillén Dolores Actividad. Médico Residente. Número de horas por semana. 6 |
|---|---|

Recursos Materiales.

Los recursos que se requirió adquirir:

Jeringas prellenadas de propofol. (50). 500.00 c/u
Sensores para BIS (adulto). (100). 500.00 c/u

El resto de los materiales (jeringas de diferentes calibres, sistemas para bombas Medex, llaves de tres vías, Propofol de 50 ml, entre lo más relevante, forman parte del abastecimiento del hospital de forma habitual, por lo que no se requirió un pedido extra)

Recursos Financieros.

| Cargo | Sueldo * Neto mensual | Sueldo por hora /160 | Multiplique por núm. hr a la semana ⁽¹⁾ | Multiplique por núm de semanas ⁽²⁾ |
|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| Subdirector | 23054 | 144 | 0 | 0 |
| Jefe División | 21294 | 133 | 0 | 0 |
| Jefe Departamento | 16253 | 101 | 0 | 0 |
| Especialista | 17008 | 106 | 636 | 17808 |
| Residente I | 9318 | 58 | | |
| Residente II | 10519 | 65 | 390 | 10920 |
| Residente III | 10759 | 67 | | |
| Residente IV | 11119 | 69 | | |
| Residente V | 11449 | 71 | | |
| Residente VI | 11449 | 71 | | |
| Otros | | | | |
| | | | 1,026 | 28,728 Total Recursos humanos |

*Sueldo a mayo 2004

(1) Número de horas a la semana que dedicó al protocolo

(2) Número de semanas que duró el protocolo

| Total de Recursos Humanos | Materiales, reactivos y procedimientos | Equipo | Mantenimiento | Servicios generales | Total |
|---------------------------|--|--------------------------------------|--|---|------------------|
| | Suma de todos los materiales | Costo de equipo de nueva adquisición | Declare el costo de mantenimiento si se requiere | De la suma de A, B, C y D calcular el 15% | Suma de A,B,C, D |
| 28,728 | 75 000 | 0 | 0 | 15,559 | 103,728 |

Los recursos se obtuvieron de:

El Hospital General “Dr. Manuel Gea González realizará la compra directa a través de nuestro Departamento de los insumos faltantes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

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.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección III, investigación con riesgo mayor al mínimo, obteniendo consentimiento informado de los pacientes.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

- I. Se me ha explicado que padezco una enfermedad llamada _____ por lo que seré sometido a una operación (cirugía), donde se me dará una anestesia con la administración de medicamentos por la vena, durante esta anestesia se me propone participar en el proyecto para comparar dos sistemas de administración de medicamentos (sistema de administración continua controlada de manera manual: TCI manual; y sistema de administración continua controlada de manera automatizada: TCI automatizado) para demostrar las ventajas de éste ultimo.
- II. Se me ha informado que seré seleccionado en uno de los grupos de estudio en el cual se me administrará el medicamento de forma continua (ya sea con el sistema manual o con el sistema programado) durante el tiempo que dure la cirugía y que se me proporcionará una vigilancia continua de mi presión arterial, mi latidos por minuto, mis respiraciones por minuto y la cantidad de oxígeno que esté respirando para mantener un adecuado nivel de anestesia requiriendo cambios en las dosis de medicamentos administrados. Dicha selección no afectará el resultado de la cirugía que se me va a realizar.
- III. Se me explicó que la durante la administración de los medicamentos y durante la cirugía puedo presentar cambios en mi presión arterial y en mis latidos del corazón que requieran cambios en la concentración y dosis de los mismos para mejorar mis condiciones generales.
- IV. Dentro de las complicaciones o efectos nocivos que pudieran ocurrir al iniciar la anestesia se encuentran alergia a los medicamentos que se me administren, dificultad para colocarme el tubo dentro de mi boca que me ayudará a recibir oxígeno mientras me encuentro dormido(a), que se cierre mi garganta o mis pulmones y no pueda entrar el aire para respirar, situaciones en las que se me brindará la atención necesaria para resolverlas.
- IV. Los resultados de este estudio ayudarán a determinar cuál es el mejor manejo anestésico para los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica, como lo es mi caso y el de otros pacientes.
- V. Se me explicó que dependiendo de un sorteo puedo participar en un grupo que reciba el manejo anestésico con el sistema TCI manual ya sea con propofol o en el grupo que reciba el manejo anestésico con TCI automatizado de la misma manera durante el procedimiento quirúrgico.
- VI. Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación en éste.
- VII. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital general "Dr. Manuel Gea González"
- VIII. Autorizo a los autores de este estudio la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.
- IX. En caso de que presente algún malestar debido a la administración de propofol, ésta se suspenderá de manera inmediata. Podré abandonar el estudio y así poder recibir la mejor alternativa para mi tratamiento.
- X. Los aparatos para administrar el medicamento, el BIS y los medicamentos del estudio serán proporcionados gratuitamente por el grupo de autores del estudio así como el uso del equipo y materiales a utilizar durante el tiempo que me encuentre involucrado en el estudio (24 hrs.) .

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

COMPARACIÓN ENTRE SISTEMAS MANUAL Y AUTOMATIZADO PARA EL MANEJO DE PROPOFOL EN ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA

Nombre y firma del investigador principal _____

Nombre y firma del paciente _____

Nombre y firma del testigo y relación que guarda con el paciente _____

Dirección y teléfono del paciente _____

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Simón Kawa, vicepresidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 56 66 60 21

1. **TCI.** Target Controlled Infusión. Infusión Objetivo Controlada
2. **MCI.** Infusión Controlada Manualmente
3. **ASA.** American Society of Anesthesiology. Escala que evalúa el estado físico del paciente, dividido en grados del I al VI
 - I. Paciente sano
 - II. Paciente con enfermedad sistémica leve controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
 - III. Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc.
 - IV. Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
 - V. Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc
 - VI. Enfermo Terminal moribundo cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 hr con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con anestesia muy superficial.
4. **BIS.** Índice Biespectral. Monitor del estado de hipnosis obtenido a través del análisis de las ondas del electroencefalograma que cuenta con una escala en la cual de 0 – 40 anestesia profunda, 40-60 hipnosis adecuada, 60 – 80 Sedación, 90 – 100 paciente despierto.
5. **Farmacocinética.** Relación entre la dosis y el curso temporal del fármaco en plasma y sitio efector. Comprende absorción, distribución y aclaramiento.

6. **Volumen de Distribución.** Constante de proporcionalidad que relaciona la dosis con la concentración observada en plasma. Es un volumen virtual en el que la droga parece estar diluida una vez alcanzado el estado de equilibrio.
7. **Volumen de Distribución Central.** Representa la extrapolación retrógrada y ascendente de la concentración frente a la curva del tiempo desde su máximo a aproximadamente 30 segundos en el eje de las Y.
8. **Volumen de distribución periférico.** Son volúmenes de distribución conectados al volumen central. Su tamaño representa la solubilidad del fármaco en el tejido respecto a sangre o plasma. Explican la dilución aparente del fármaco en todos los tejidos corporales
9. **Volumen de Distribución en estado estable.** Relaciona la concentración plasmática del fármaco en equilibrio estable (después de una infusión prolongada) con la cantidad total del fármaco en el organismo. Es igual a la suma del volumen central con los periféricos.
10. **Aclaramiento.** Constante de proporcionalidad que relaciona la fracción del volumen de distribución que se está limpiando del fármaco por unidad de tiempo.
11. **Proceso de orden cero.** La eliminación se realiza de forma constante sin importar la dosis inicial.
12. **Proceso de primer orden.** La eliminación sucede a una velocidad proporcional a la cantidad o dosis inicial.
13. **Vida Media.** Tiempo que tiene que transcurrir para que la concentración plasmática de una droga disminuya al 50%.
14. **Modelos compartimentales.** Son modelos matemáticos que nos ayudan a expresar la relación de la dosis y el curso temporal de las concentraciones en el plasma.
15. **Microconstantes.** Son las constantes de eliminación intercompartimentales, expresadas como K_{13} , K_{31} , K_{12} , K_{21} y K_{e0} .

RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

- Tabla 1. Datos clínicos y demográficos.
- Tabla 2. Tiempo de pérdida de consciencia y consumo total de propofol
- Figura 1. Tiempo de Inducción
- Figura 2. Consumo total de propofol
- Tabla 3. Variables de evaluación trans y postanestésicas
- Tabla 4. Variables hemodinámicas

11. BIBLIOGRAFIA

1. Target Controlled Intravenous Anaesthesia using 'Diprifusor'. Anaesthesia, 1998, Volume 53, Supplement 1.
 - a. R. K. Mirakhur and M. Morgan. Intravenous anaesthesia: a step forward. Anaesthesia, 1998; 53 (Supp 1): 1-3
 - b. E. Gepts. Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. Anaesthesia, 1998; 53 (Supp1): 4-12
 - c. J. B. Glen. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. Anaesthesia, 1998, 53 (Supp1): 13-21
 - d. J. M. Gray and G. N. C. Kenny. Development of the technology for 'Diprifusor TCI systems. Anaesthesia, 1998; 53 (Supp 1): 22-27
 - e. F. Engbers. Practical use of 'Diprifusor systems'. Anaesthesia, 1998; 53 (Supp 1): 28-34
 - f. J. Vuyk. TCI: supplementation and drug interactions Anaesthesia, 1998; 53 (Supp 1): 35-41.
 - g. D. Russell. Intravenous anaesthesia: manual infusion schemes versus TCI systems. Anaesthesia, 1998; 53 (Supp 1): 42-45
 - h. D. Coates. 'Diprifusor' for general and day-case surgery
 - i. S. E Milne and G.N.C. Kenny. Future applications for TCI systems
 - j. F. S. Servin. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study.
2. Engbers, Dr Frank, Vuyk, Dr Jaap. Target-controlled infusion, Med Group, 1996; 4-20
3. Guarracino. Target Controlled Infusion: TCI. Minerva Anest, 1998; 71(3): 335-337
4. Kataria, Bideshwar K, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. Anesth, 1994; 80(1): 104-122
5. Shafer, Audrey. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusion during general anesthesia. Anesth 1988; 69(3): 348-356.
6. Breslin, D. S. et al. Manual versus target-controlled infusions of propofol. Anaesthesia, 2004; 59:1059-1063
7. Bruhn, Jürgen et al. A manual slide rule for Target - Controlled Infusion of Propofol: Development and evaluation. Anesth & Analg, 2002; 96:142-7
8. Irwin M. G. Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index. Anaesthesia, 2002; 57: 242-248
9. Jensen, Erik W. et al. Cerebral state index during propofol anesthesia. Anesth 2006; 105: 28-36
10. Lehmann, Andreas et al. Bispectral index in patients with target-controlled or manually-controlled infusion of propofol BJA 2002; 95: 639-644
11. Kye-Min Kim, et al. pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. Anesth 2007; 106: 924-934

12. Ellerkmann, Richard Klaus et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Anesth & Analg* 2006; 102: 1456-62
13. Cortínez, Luis I. et al. Performance of the cerebral state index during increasing levels of propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index. *Anesth & Analg* 2007; 104: 605-10.
14. Maitre, Pierre O., Shafer, Steven L. A simple pocket calculator approach to predict anesthetic drug concentration from pharmacokinetic data. *Anesth* 1990; 73: 332-336
15. Struys, Michel M. R. F. et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment – controlled target – controlled infusion for propofol. *Anesth* 2000; 92(2): 399-406
16. Lugo Goytia Gustavo, et al. Total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl: a comparison of target- controlled versus manual controlled infusion systems. *Rev Mex Anest* 2005; 28 (1): 20-26