



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**PATRÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICO DURANTE LA INDUCCIÓN CON PROPOFOL.
COMPARACIÓN ENTRE MODELOS MARSH 1.6 Y SCHNIDER.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA

DR. ROJAS AVILA ISAREL ABRAHAM

TUTOR DE TESIS

DR. DÍAZ LÓPEZ LUIS GUILLERMO

DRA. GONZÁLEZ VILLAVELÁZQUEZ MIRNA LETICIA



Ciudad de México, Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Índice

1. Agradecimientos	3
2. Resumen	4
3. Antecedentes	5
4. Planteamiento del problema	10
5. Justificación	11
6. Hipótesis	12
7. Objetivos	12
8. Metodología	13
9. Resultados	14
10. Discusión	24
11. Conclusión	27
12. Bibliografía	28



Agradecimientos

A Julián, Elena, Josué y Noé como muestra de mi gran amor y agradecimiento, por que les debo todo. A Mauricio por mejorar mi vida y apoyarme incondicionalmente en las noches de desvelo, café y música. A la doctoras Osorio y Manrique por apoyarme siempre, quitar de mi cabeza obstáculos y darme el pase a mi meta de vida. Al Dr. Díaz por darme experiencias y enseñarme cosas que no vienen en los libros. A la Dra. Gómez por ser la primera en alentarme a perseguir este remoto sueño. A mis compañeros de residencia por compartir esta increíble experiencia. A mis adscritos por su paciencia y dedicación a la enseñanza de las neurociencias.

¡Gracias!

2. Resumen

El propofol es la piedra angular de la anestesia total intravenosa actual por sus características farmacológicas, al inicio se administraba en bolos calculado por peso, sin embargo se asociaba a bradicardia, hipotensión y choque por lo que se llegó a usar de forma rutinaria con atropina, actualmente se administra de forma individualizada a través de bombas con modelos farmacológicos precargados, los más usados son Marsh 1.6 y Schnider, los cambios en la hemodinamia son dosis y tiempo de administración dependientes por lo que los efectos en el electroencefalograma (EEG) pueden variar negativamente de un modelo a otro.

Objetivo: Determinar que modelo de perfusión de propofol ofrece mejor comportamiento electroencefalográfico durante la inducción anestésica.

Material y metodos: Estudio observacional, comparativo, prospectivo, transversal, 2 grupos, a uno se le perfundió propofol con modelo Marsh 1.6 (Grupo 1) y Schnider (Grupo 2), a 3mcg/ml, se colocó el EEG y se registraron los porcentajes de las ondas a los 60 segundos y posterior a la intubación, se registraron las constantes vitales y se midió el tiempo de pérdida de conciencia.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes, 46.7%(n=14) hombres y 53.3% (n=16) mujeres, con promedio de edad 43.3 años, el diagnóstico más común fue el adenoma hipofisario 23.3% (n=7), a los 60 segundos se encontró mayor brote de supresión y ondas teta con Schnider (.2 vs 1.8%) $t=-1.54$ ($p=.031$), se asoció a menos cambios hemodinámicos $t=-.388$ ($p=.669$) y por correlación de pearson .716 ($p=.003$), pero mayor dosis de bolo $t=-1.169$ ($p=.731$), el tiempo de pérdida del estado de alerta fue mayor en Marsh 1.6 $t=-1.126$ ($p=.672$) a pesar de usar menos dosis.

Conclusiones: En el contexto neuroquirúrgico las modificaciones hemodinámicas sobre todo de presión son deletéreas, el propofol administrado con ambos modelos no demostró ventaja en las constantes vitales, sin embargo Schnider requirió de más dosis para la inducción, más tiempo para la pérdida del estado de alerta y se asoció a mayor supresión electroencefalográfica tras la intubación. El modelo Marsh 1.6 presenta menos variabilidad hemodinámica lo cual puede mejorar el pronóstico de los pacientes neuroquirúrgicos.

3. Antecedentes

La anestesia intravenosa actúa sobre receptores del sistema nervioso central, inhibiéndolos y logrando un estado de hipnosis por múltiples agentes como barbitúricos, benzodiazepinas y propofol que por sus características farmacológicas es el más usado en inducción y mantenimiento^{2,3}, se une a sus receptores en membranas lipídicas y parcialmente en el sistema transmisor inhibitorio aumentando la conductancia del cloro, causando supresión del sistema inhibitorio en la membrana postsináptica a nivel de sistema límbico, con importante actividad depresora cortical, tiene impacto sobre la hemodinamia cerebral, disminuyendo el metabolismo cerebral, produciendo disminución de la presión intracraneal, su efecto es dosis dependiente en el flujo sanguíneo cortical pero no a nivel espinal ni en mesencéfalo, asociado con aumento en la resistencia cerebrovascular y mantenimiento de la autorregulación cerebral en cerebros sanos, su tiempo de latencia es de 30 segundos y presenta disminución progresiva de su concentración plasmática (Cp) por la distribución, su perfil está basado en un modelo tricompartmental teniendo fijación a proteínas mayor de 95%; primera fase distribución (2-4 minutos), segunda fase eliminación metabólica (30-60 minutos), tercera fase redistribución lenta (6-10 horas) su metabolismo es hepático y pulmonar, con aclaramiento de 30ml/kg/min^{3,4,5}.

Inicialmente se administraba en bolos por kilogramo de peso a través de sistemas de gravedad, en la década de los sesenta aparecieron los primeros modelos farmacocinéticos que describen el comportamiento esperado en relación a concentración deseada, tiempo de llegada al sitio efecto y tiempo de eliminación, ante la necesidad de realizar cálculos exactos aparecieron las primeras bombas de perfusión, inicialmente volumétricas, poco predecibles⁶. Actualmente se cuenta con bombas de perfusión que administran de forma continua la dosis según la concentración plasmática deseada en sitio efecto. En 1983, H. Schwilden y J. Schüttler utilizan por primera vez el Diprifusor, primer TCI (Target controll infusion) de propofol describiendo su farmacocinética, es así como nace la anestesia total intravenosa pero esta vez guiada por objetivos de concentración en sitio efecto^{4,6}.

El TCI es una forma de administración farmacológica dada por perfusores controlados por computadora que se programan para conseguir una concentración diana en plasma (C_p) o en sitio efector (C_e), con la finalidad de manipular la profundidad anestésica de acuerdo a los requerimientos de cada paciente; esta concentración es el resultado de la distribución en 3 compartimentos, V_1 a V_3 (órganos de mayor a menor irrigación) y aclaramiento (Cl) definido como la eliminación plasmática del fármaco por unidad de tiempo^{1,6,7}. La perfusión de propofol a través de TCI toma en cuenta cada uno de estos valores, sin embargo los volúmenes de distribución varían según la constitución de cada paciente y se dan en función de la edad, hemodinamia, hidratación, cantidad de grasa y sexo pudiendo modificar el tiempo de pérdida y recuperación de conciencia, por lo que las dosis estandarizadas no son efectivas; surgiendo la necesidad de modelos que además de tomar en cuenta las constantes farmacológicas incluyan las variables de cada individuo, presentando ventajas sobre la administración manual, permitiendo dosificar en forma más precisa y sencilla, alcanzando la concentración deseada y el nivel de conciencia adecuado para cada procedimiento^{7,8}.

La gama de modelos farmacocinéticos es amplia y dinámica, están incorporados a bombas de perfusión, toman en cuenta la influencia de las variables ya mencionadas^{9,10,11}, generando confusión del anestesiólogo al momento de elegir el mejor modelo disponible para cada paciente; en nuestro hospital por las características de los pacientes se utilizan con mayor frecuencia el modelo de Schnider y Marsh 1.6¹², cada uno ofrece ventajas y desventajas, sobre todo por el impacto hemodinámico en los pacientes para la perfusión cerebral en el momento de la inducción¹¹.

Marsh fue el primer modelo farmacocinético para la perfusión de propofol en 1991, resultado de la adaptación del modelo de Gepts en 1987 partiendo de la idea que el volumen en el que se distribuye el fármaco es el resultado de la suma de tres compartimentos con diferente grado de irrigación y por tanto, el tiempo en llegar a los órganos varía, entre más irrigado esté el órgano más rápido llega y más rápido se elimina. Se inició con un estudio experimental de perfusión a 3,6 y 9mcg/kg/h

durante 8 horas y se midió periódicamente la concentración arterial, probándose clínicamente efectivo para pacientes jóvenes, un año más tarde se introdujo la constante ke_0 de 0.26 min, que permitió predecir el retraso entre la C_p y C_e , así como el equilibrio entre la dosis y su concentración en el plasma a los cuatro minutos, no se midió el tiempo de llegada al sitio efecto por lo que se recomendó el uso de este modelo solo para concentraciones plasmáticas, más tarde Struys, retomó éste modelo y logró demostrar que con ke_0 de 1.21 minutos se mejoraba la precisión de los efectos clínicos en el curso del tiempo, diferentes estudios con BIS lograron demostrar que lo más adecuado es alcanzar la concentración en 1.6 minutos sugiriendo un ke_0 de 1.21 minutos, de este modo los bolos de inducción resultan mas pequeños que en el modelo original de Marsh, dando origen al Marsh 1.6, que además toma en cuenta el peso corporal corregido, cuando se programa por objetivo a sitio efecto se requiere de mayor dosis para llegar en el tiempo establecido, en el caso de concentración plasmática la dosis requerida es menor para el mismo lapso de tiempo, la velocidad de caída de la C_p dependerá de la edad, otra limitante del modelo de Marsh 1.6 que no toma en cuenta la edad y por tanto da por hecho que el tiempo de eliminación es el mismo para todos, originando despertares más tardíos^{12,13,14}.

Schnider es un modelo que a diferencia de Marsh toma en cuenta la edad del paciente para estimar el tiempo de eliminación tras una perfusión determinada lo que permite dosificar en la biofase, derivada de un análisis canónico del electroencefalograma, su principal desventaja es que alcanza el equilibrio más rápido poniendo en duda la capacidad predictiva del modelo en los primeros minutos de inducción anestésica, el equilibrio es más tardío que en el modelo de Marsh^{7,15,16}. Tras el uso de monitoreo cerebral en estudios para determinar el tiempo de equilibrio, la pérdida de la conciencia y el plano anestésico Brown y Purdon¹⁷ propusieron estandarizar el comportamiento eléctrico de la corteza cerebral durante la perfusión de diferentes fármacos, describieron patrones de onda para cada fármaco, el del propofol en particular se caracteriza por combinación de ondas alfa y ondas lentas independientemente del uso de determinado modelo farmacológico, sin embargo no se ha descrito el patrón

durante uno de los momentos críticos de la anestesia; la inducción, si retomamos la idea de las dosis variables para alcanzar las concentraciones deseadas en un tiempo estipulado por el modelo, se concluye que las dosis son diferentes y por tanto la actividad cerebral no será la misma, por lo que el monitoreo electroencefalográfico es importante si lo que buscamos es mantener la perfusión cortical constante en nuestros pacientes que no es raro tengan compromiso en la autorregulación por su patología de base¹⁸.

La vigilancia a través del electroencefalograma (EEG) no es algo nuevo, existen reportes de vigilancia electroencefalografica con el uso de anestésicos y su traducción clínica en el estado de conciencia que datan de la década de los treinta, en la década pasada por la simplificación al valorar el estado de conciencia por el número de un monitor que ofrecía el índice bispectral (BIS) y la entropía retoman el concepto, haciendo más sencilla la interpretación, la limitación de éste tipo de monitoreo es que no están validados para todos los fármacos^{19,20}, el EEG no emite números y a través de su interpretación cualitativa y cuantitativa brindan información precisa del estado de conciencia del paciente, es sabido que durante la anestesia la actividad cortical se hace anterior en comparación con los pacientes despiertos (anteriorización)^{21,22,23} por lo que se puede limitar el monitoreo a la región frontal del encéfalo sin sesgo de la profundidad anestésica, en quirófano monitorizamos mediante dos canales bipolares colocados de acuerdo al sistema universal 10/20, A1-Fp1 y A2-Fp2 del monitor de la máquina, se colocan electrodos de escalpe utilizando el sistema internacional 10/20, escalas de visualización de 50 o 100 μ V y se observan las ondas en tiempo real, así como una valoración numérica de porcentajes de cada una de las ondas también en tiempo real, éstas se clasifican según su frecuencia en rangos de herz (Hz) (frecuencia de onda por segundo) con las letras del alfabeto griego y la potencia de cada rango de frecuencia se compacta en un espectro permitiéndonos observar en el lado izquierdo de todas las pantallas el predominio de onda de cada estado cerebral. La morfología y el borde de este espectro, SEF por sus siglas en inglés²⁴, se pueden emplear para guiar la profundidad anestésica.

El espectro muestra mayor potencia en las frecuencias cercanas al 0, entre 9 y 12 Hz, y no debe mostrar actividad superior a estas frecuencias para determinar que perdió la consciencia; por lo que el SEF 95 debería encontrarse cerca de 12 y máximo en 14 Hz(3,5), lo que significa que el 95% de las ondas del registro se encuentran por debajo de esta frecuencia.

4. Planteamiento del problema

La profundidad anestésica se monitorea con EEG, el patrón en éste está establecido cuando se usa propofol en el mantenimiento, sin embargo por las dosis variadas durante la inducción anestésica en cada modelo el comportamiento eléctrico cerebral puede variar, dando origen a la aparición de ondas lentas, ondas teta, delta y brote de supresión (BSR) que se traduce en hipoperfusión. Los pacientes neuroquirúrgicos generalmente tienen compromiso en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) dificultando la adaptación y tolerancia a la hipoperfusión empeorando el pronóstico y la condición neurológica postoperatoria de estos pacientes.

5. Justificación

En 2017 se reportaron 604 procedimientos en sala, de los cuales 284 (47%) fueron con anestesia total intravenosa y 264 (92%) con propofol perfundido en modalidad TCI, el 90% de la patología es tumoral e ingresa a quirófano para resección, en las que la autorregulación cerebral puede estar comprometida.

Los modelos están programados para enviar diferentes dosis ponderales para que en determinado tiempo se alcance la concentración deseada para obtener cierto nivel de profundidad anestésica, sin embargo, la dosis y la velocidad de administración del propofol provoca cambios en la perfusión cerebral y actividad eléctrica cortical en el EEG, la hipoperfusión puede dar origen o agravar isquemia, condicionando mayor probabilidad de delirio, deterioro cognitivo y discapacidad postoperatoria, con mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, complicaciones derivadas y finalmente mayor costo hospitalario.

6. Hipótesis

Los modelos de perfusión de propofol Marsh 1.6 y Schnider presentan diferente patrón electroencefalográfico y hemodinámico durante la inducción anestésica en el paciente neuroquirúrgico.

7. Objetivos

Determinar las diferencias electroencefalográficos y hemodinámicas entre los dos modelos de perfusión de propofol durante la inducción anestésica en el paciente neuroquirúrgico.

8. Metodología

Se realizó un estudio observacional, comparativo, prospectivo, transversal, se incluyeron pacientes sometidos a procedimiento neuroquirúrgico que tuvieran Glasgow 15, ASA 1 a 3 y fuera potencialmente extubables, solamente se excluyeron pacientes con patología ocupante de lóbulo frontal o que tuvieran dificultad técnica para colocación del EEG. Los pacientes incluidos y previamente valorados llegaron a sala, se inició monitoreo tipo 1 (ECG, SpO₂, PANI) y colocación de electroencefalograma, se registró el % de las ondas alfa, teta, delta, BSR y SEF97, posteriormente se inició fentanil en TCI modelo Marsh 2 a 3ng/ml y se registró el % de las ondas a los 3 minutos, después se inició la perfusión TCI con los modelos Schnider (Grupo 1) o Marsh 1.6 (Grupo 2) a 3mcg/ml, se le pidió al paciente que contara a partir del 1, y se cronometró el tiempo hasta que dejó de contar tomándose como tiempo de pérdida del estado de alerta registrando el tiempo y el % de las ondas del EEG, se continuó con la administración de rocuronio a .6mg/kg, se intubó al paciente 5 minutos después, se registraron los signos vitales y el % de las ondas del EE. Finalmente se configuró el target a 0 mcg/ml en el dispositivo TCI una vez terminado el acto quirúrgico; a partir de este momento, se inició la medición del tiempo de recuperación del estado de alerta, definida como la respuesta al llamado por el nombre cada 10s, dando por finalizado el estudio, se registró la dosis total usada de propofol.

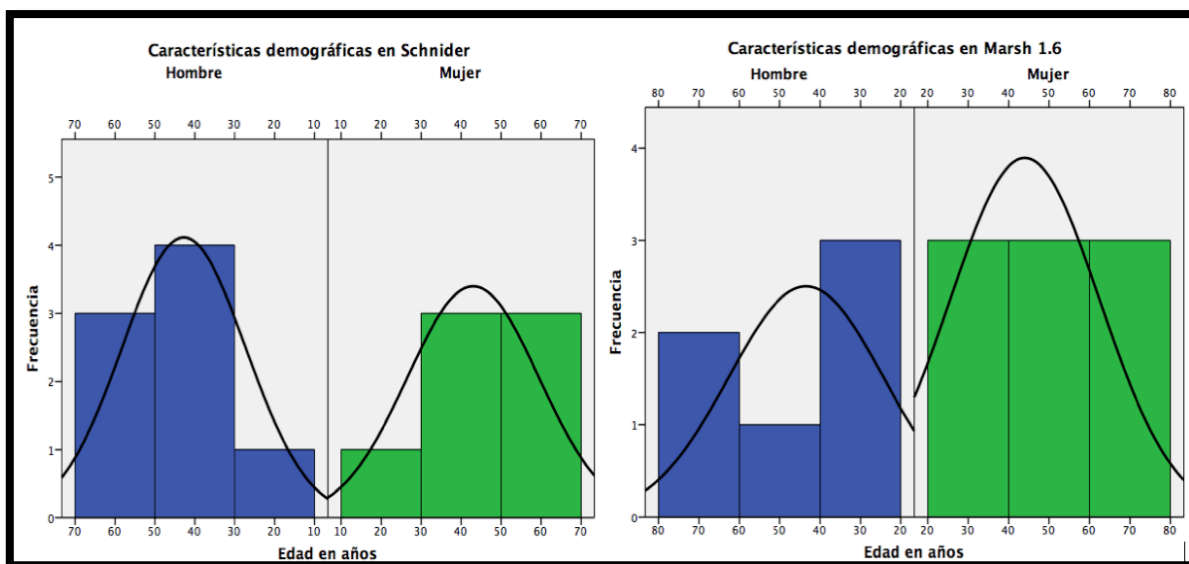
Los resultados se procesaron en IMB®, SPSS®, Statistics versión 20, se utilizó análisis de estadísticos descriptivos por frecuencias para las variables cualitativas cardinales, correlación de Pearson para establecer correlación bivariada tomando como significativo $p < .05$, ambos grupos se analizaron por comparación de medias, se aplicó la prueba T tomando como significativo $p < .05$.

9. Resultados

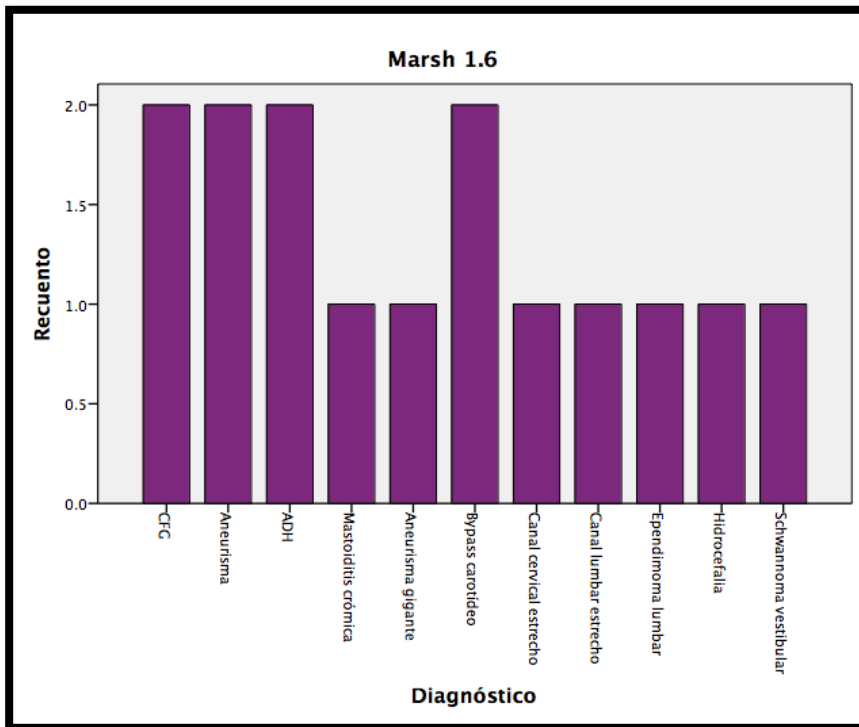
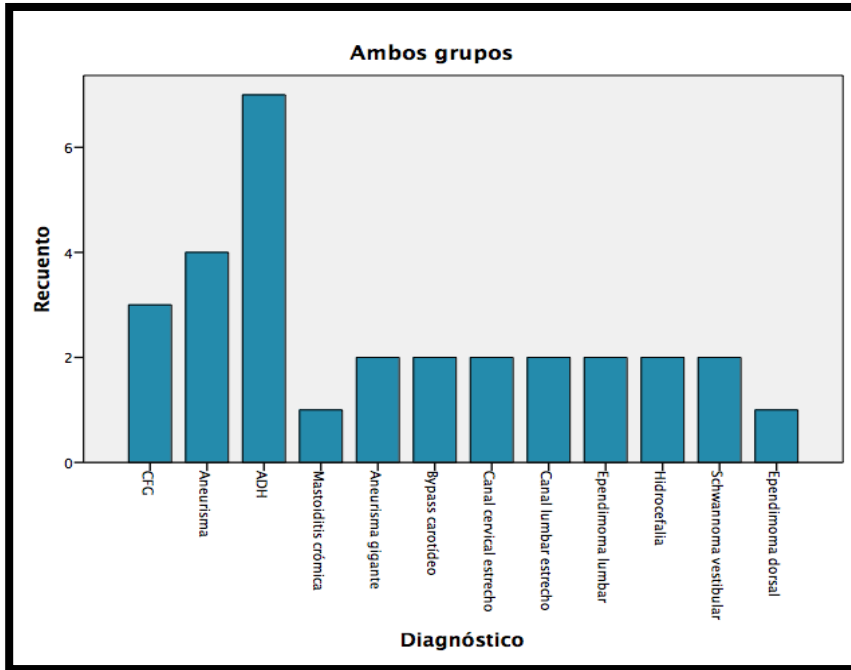
Se incluyeron 30 pacientes, el 50% (n=15) de cada grupo de forma aleatoria, no se eliminaron casos durante el análisis, 46.7%(n=14) hombres y 53.3% (n=16) mujeres (Tabla 1), con edad máxima de 70 años, mínima de 17 años), 30% (n=9) de las mujeres estuvieron en el grupo 2 y 26.6% (8) hombres en el grupo 1 (Gráfica 1).

Diagnóstico	Media de edad	Sexo	
		Hombre	Mujer
		43	44
CFG	Recuento	1	2
	%	33.3%	66.7%
Aneurisma	Recuento	4	0
	%	100.0%	0.0%
ADH	Recuento	4	3
	%	57.1%	42.9%
Mastoiditis crónica	Recuento	1	0
	%	100.0%	0.0%
Aneurisma gigante	Recuento	0	2
	%	0.0%	100.0%
Bypass carotídeo	Recuento	0	2
	%	0.0%	100.0%
Canal cervical estrecho	Recuento	1	1
	%	50.0%	50.0%
Canal lumbar estrecho	Recuento	0	2
	%	0.0%	100.0%
Ependimoma lumbar	Recuento	0	2
	%	0.0%	100.0%
Hidrocefalia	Recuento	2	0
	%	100.0%	0.0%
Schwannoma vestibular	Recuento	1	1
	%	50.0%	50.0%
Ependimoma dorsal	Recuento	0	1
	%	0.0%	100.0%

Los diagnósticos en orden decreciente fueron adenoma hipofisiario 23.3% (n=7), aneurismas 13.3% (n=4), craneofaringiomas 10% (n=3), aneurismas gigantes, estenosis carotídea, canal cervical estrecho, canal lumbar estrecho, endimoma lumbar, hidrocefalia y schwannoma vestibular constituyeron 6.7% cada uno (n=2 por diagnóstico), solo el 3.3% (n=1) endimoma dorsal y el 3.3% restante (n=1) mastoiditis crónica (Tabla 3), el mayor porcentaje de diagnósticos por modelo farmacológico en ambos fue adenoma hipofisiario, seguido de aneurimas (Gráfica 2).



Gráfica 1. Características demográficas por modelo farmacológico.



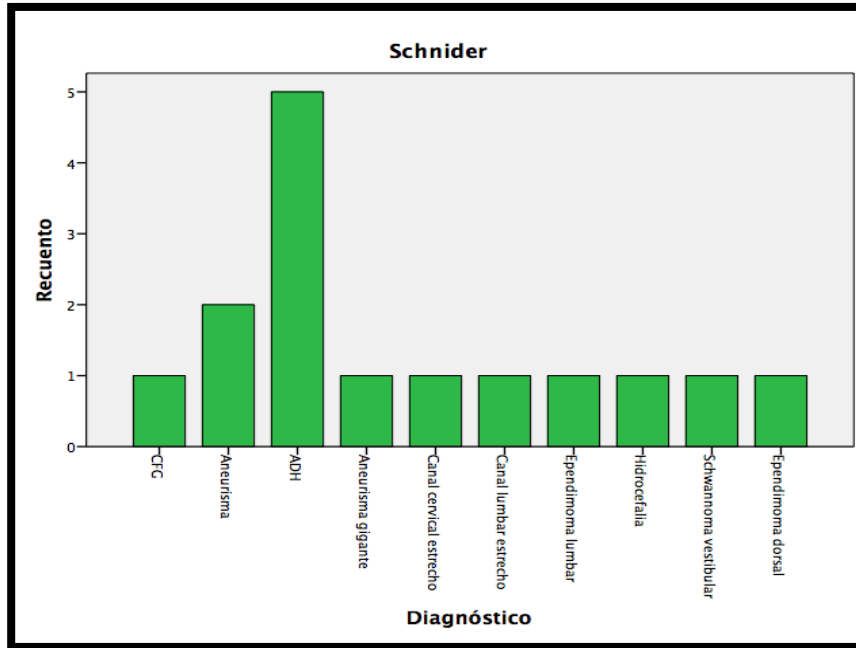


Gráfico 2. Diagnóstico poblacional y por cada grupo farmacológico.

En la tabla 4 se describe la media y la desviación estándar de cada variable; se observó menor SEF a la llegada a sala en los pacientes del grupo 1 (18.6 vs 12.4 Hz), una vez iniciada la perfusión a los 60 segundos se observó menor frecuencia en el grupo 2 (7.5 vs 8.1 Hz), posterior a la intubación se observó menor frecuencia con el grupo 2 (8.4 vs 9.2 Hz), el SEF se mantuvo en rangos mayores en el grupo 2.

En el caso de las ondas alfa al llegar los pacientes tenían prácticamente el mismo porcentaje en ambos grupos (4.2 vs 4.8%), a los 60 segundos se observó disminución importante de las mismas en el grupo 1 (1.7 vs 3.2%), posterior a la intubación en el grupo 2 se mantuvieron en mayor porcentaje (5.8 vs 9.4%), el porcentaje de ondas beta permaneció prácticamente sin cambios en ambos grupos, el brote de supresión (BSR) a la llegada de los pacientes fue muy similar (1.8 vs 2%), a los 60 segundos se observó mayor porcentaje en el grupo 2 (2.4 vs 2%), posterior a la intubación la diferencia fue importante presentándose mayor porcentaje en el grupo 2 (.2 vs 1.8%).

Modelo Farmacológico		Media	Desviación tip.
SEF llegada (Hz)	Marsh 1.6	18.6667	12.13182
	Schnider	12.4933	7.31402
SEF 60 segundos (Hz)	Marsh 1.6	7.5200	3.51206
	Schnider	8.1153	2.73310
SEF posterior a la intubación (Hz)	Marsh 1.6	8.4667	4.39767
	Schnider	9.2933	4.35881
%Delta llegada	Marsh 1.6	76.2867	20.79398
	Schnider	83.1333	13.07050
%Delta 60 segundos	Marsh 1.6	85.2200	22.15459
	Schnider	83.4000	13.73629
%Delta posterior a la intubación	Marsh 1.6	80.5200	31.47841
	Schnider	87.0000	12.20656
%Teta llegada	Marsh 1.6	8.0000	5.16859
	Schnider	5.3333	3.67747
%Teta 60 segundos	Marsh 1.6	5.6000	3.56170
	Schnider	10.3333	11.33683
%Teta posterior a la intubación	Marsh 1.6	6.0667	5.25719

	Schnider	6.5333	3.99762
%Alfa llegada	Marsh 1.6	4.8000	4.09180
	Schnider	4.2000	2.75681
%Alfa 60 segundos	Marsh 1.6	1.7333	1.62422
	Schnider	3.2667	3.73146
%Alfa posterior a la intubación	Marsh 1.6	5.8000	9.11200
	Schnider	9.4000	8.91067
%Beta llegada	Marsh 1.6	4.0667	5.54806
	Schnider	4.0000	4.45614
%Beta 60 segundos	Marsh 1.6	1.4667	1.80739
	Schnider	1.1333	.99043
%Beta posterior a la intubación	Marsh 1.6	1.2667	1.53375
	Schnider	1.4667	1.45733
%BSR llegada	Marsh 1.6	1.8000	5.90641
	Schnider	2.0667	5.83667
%BSR 60 segundos	Marsh 1.6	2.4000	6.33358
	Schnider	2.0000	7.21110
%BSR posterior a la intubación	Marsh 1.6	.2667	.70373
	Schnider	1.8667	7.22957

Tabla 4. Valoración cuantitativa del EEG por cada modelo farmacológico.

Se realizó prueba -T en cada uno de los parámetros electroencefalográficos, ninguno tuvo significancia bilateral, delta posterior a la intubación $t=-.743$ ($p=.021$) y teta a los 60 segundos $t=-1.54$ ($p=.031$), lo que se traduce en mayor presencia de ondas delta y teta en el grupo 2.

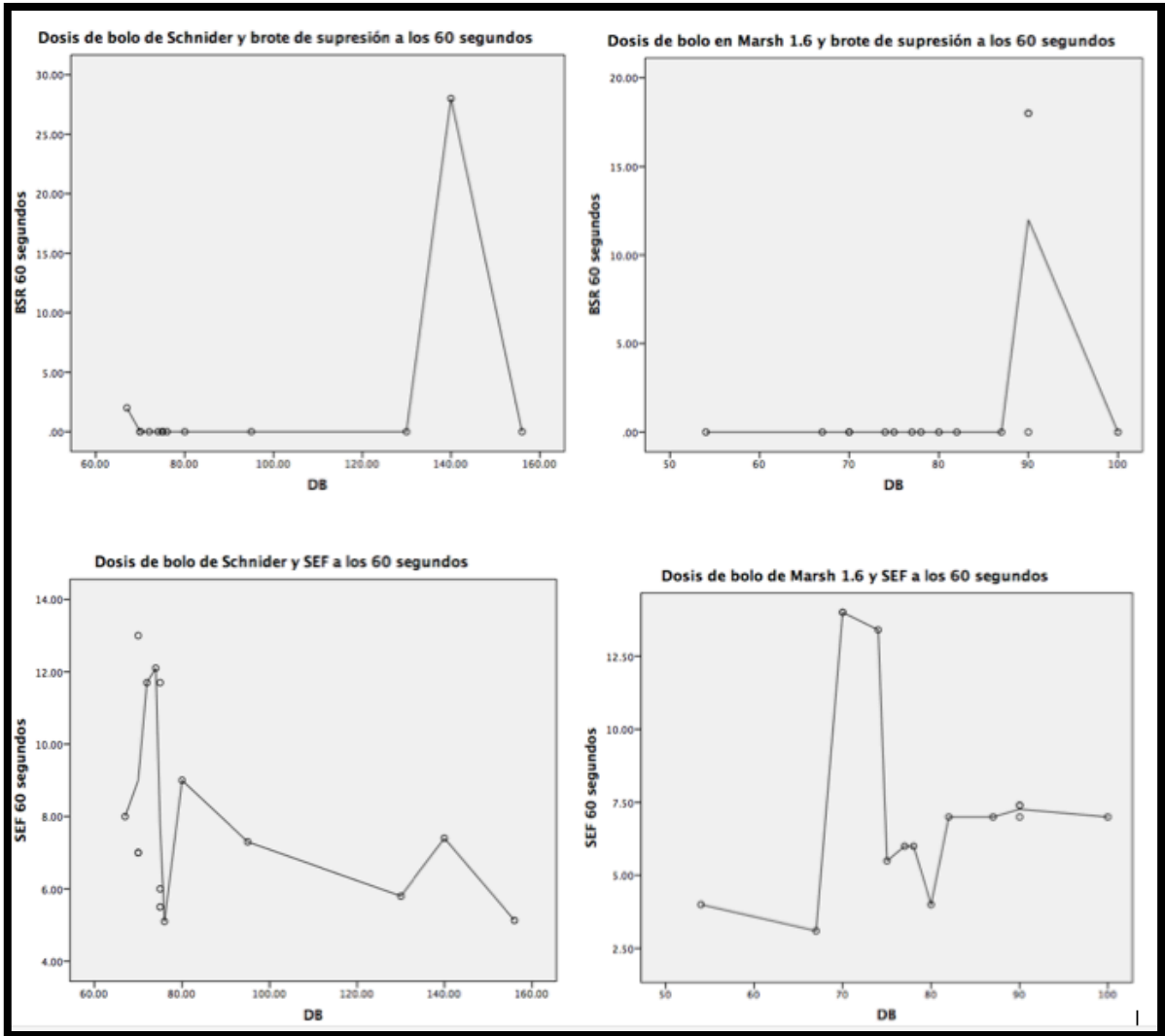
Modelo Farmacológico		Media	Desviación típ.
TAM inicial	Marsh 1.6	89.27	14.911
	Schnider	79.60	14.262
TAM a los 60 segundos	Marsh 1.6	78.73	12.964
	Schnider	80.67	14.276
FC inicial	Marsh 1.6	80.47	19.302
	Schnider	75.33	14.932
FC a los 60 segundos	Marsh 1.6	69.27	13.488
	Schnider	65.60	13.783

Tabla 5. Valores de frecuencia cardiaca (FC) y tensión arterial media (TAM) al inicio y 60 segundos posteriores al inicio del bolo por modelo farmacológico.

Las variables hemodinámicas que se tomaron en cuenta para el estudio fueron la frecuencia cardiaca y la tensión arterial media (TAM), se observó mayor estabilidad de la TAM a los 60 segundos en el grupo 2 (78.7 vs 80.6mmHg), en cuanto a la frecuencia cardiaca se observó menor repercusión en el grupo 1 (69.27 vs 65.6 latidos por minuto). La TAM tiene mayor impacto sobre la perfusión cerebral y puede manifestarse en el EEG, los datos de hipoperfusión se manifiestan con SEF bajo y BSR posterior al bolo sin embargo ninguno demostró ventaja en estos parámetros, pero en el grupo 1 se observó mayor estabilidad de la tensión arterial (Tabla 5). Se realizó prueba T para cada valor, sin embargo no presentó significancia unilateral ni bilateral; TAM a los 60 segundos de iniciar la perfusión $t=-.388$ ($p=.669$), FC a los 60 segundos $t=.736$ ($p=.369$)

Modelo Farmacológico		Media	Desviación típ.
Dosis total de propofol	Marsh 1.6	1109.33	434.880
	Schnider	1830.80	446.442
Dosis de bolo	Marsh 1.6	78.9333	11.51066
	Schnider	88.3333	28.93260

Tabla 6. Dosis de bolo y dosis totales de propofol administradas en cada modelo, expresado en miligramos.

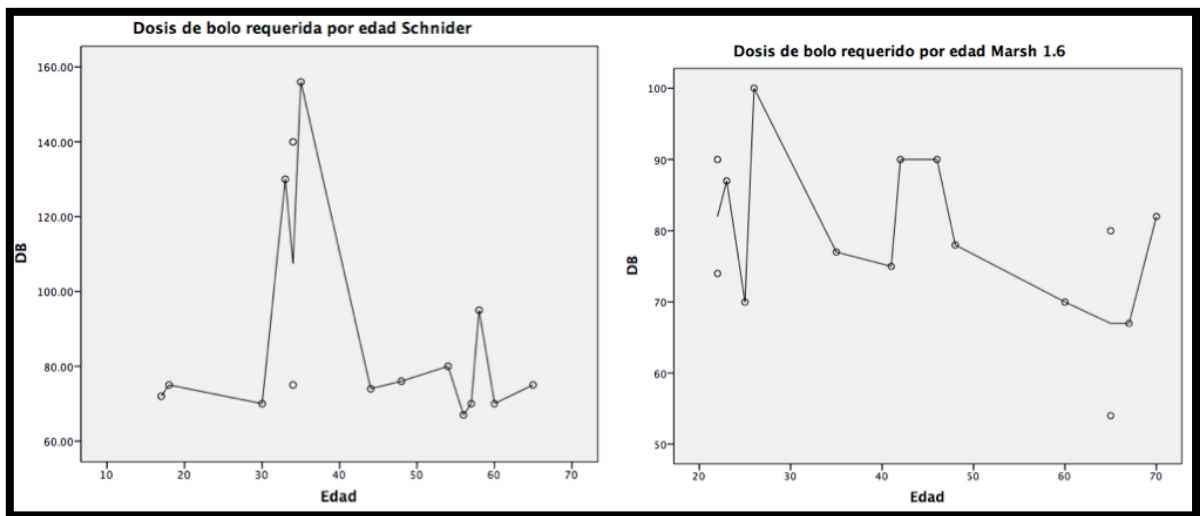


Gráfica 3. Dosis de bolo en ambos modelos farmacológicos relacionados con el % de BSR y SEF en Hz a los 60 segundos de haberse completado, no se observa ninguna tendencia, de igual forma la correlación de Pearson en los cuatro escenarios no tuvo significancia.

Las dosis de bolo de propofol fueron mayores en el grupo 2 (88.3 vs 78.9mg), el consumo aproximado medido por la dosis total de propofol fue mayor en este mismo grupo (1830 vs 1109mg), sin embargo este resultado se ve limitado por la duración de los procedimientos quirúrgicos, la prueba t no presentó significancia para la dosis de bolo en ambos modelos $t=-1.169$ ($p=.731$) (Tabla 6). Las dosis por edad fueron menores en personas mayores en el grupo 1, sin embargo la correlación de Pearson no fue significativa (Gráfica 4).

Modelo Farmacológico		Media	Desviación típ.
Perdida del estado de alerta	Marsh 1.6	88.00	64.609
	Schnider	115.60	69.590

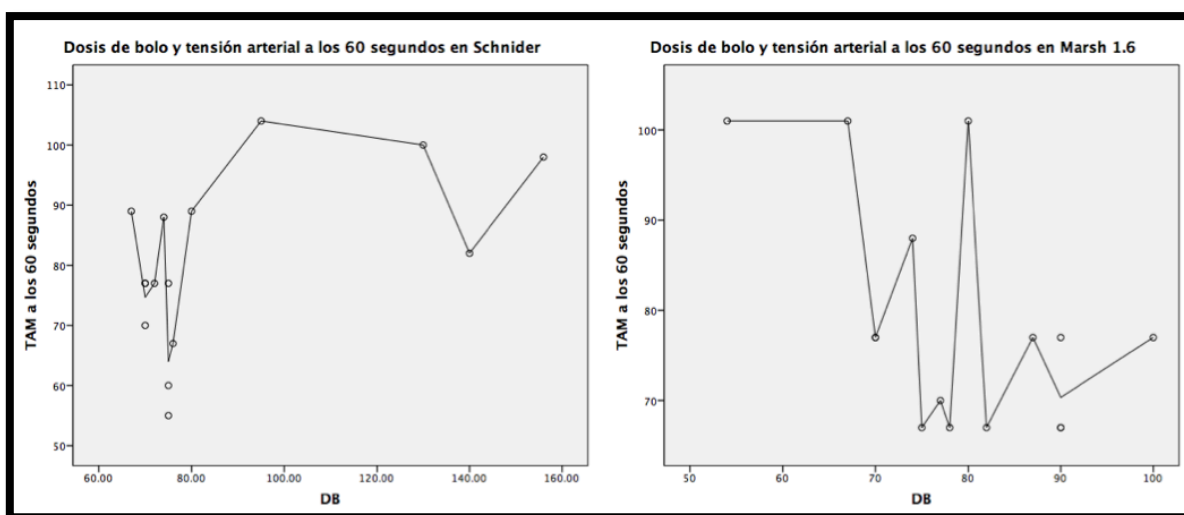
Tabla 7. Tiempo de pérdida del estado de alerta y recuperación del mismo expresado en segundos.



Gráfica 4. Dosis administrada en bolo en cada modelo farmacológico, en Schnider a los pacientes con mayor edad entre los 60 y 70 años se reportaron dosis entre 60 y 80mg en bolo, en Marsh 1.6 pacientes en este rango de edad se les administraron dosis similares, no se concluyó relación entre edad y dosis de bolo.

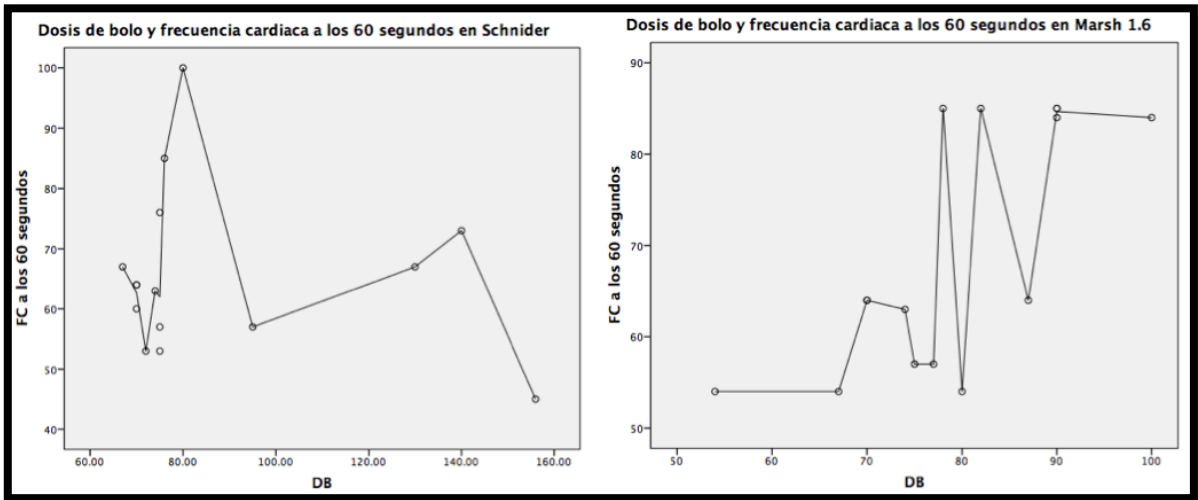
El tiempo de pérdida del estado de alerta fue más rápido en el grupo 1 (88 vs 115.6 segundos), la prueba de $t=-1.126$ ($p=.672$) no fue significativa (Tabla 7, gráfica 6).

En la prueba de correlación de Pearson salió significativa para la dosis de bolo y su repercusión en la TAM a los 60 segundos en el grupo 1 con valor de $-.528$ ($p=.043$), el grupo 1 con valor de $-.531$ ($p=.041$) por lo que a mayor bolo mayor repercusión en este valor en el grupo 2 (Gráfica 5).



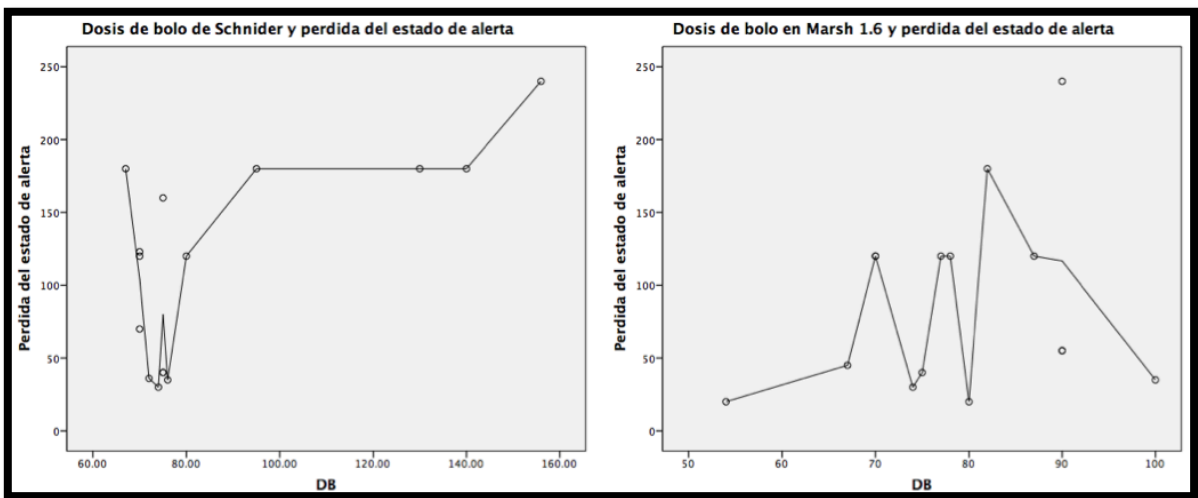
Gráfica 5. Distribución de los valores de TAM a los 60 segundos tras la dosis de bolo en cada grupo de modelo farmacológico, en el grupo Marsh 1.6 se observa la relación entre dosis de bolo mayores menor es la TAM, sin embargo no se reportaron TAM <60mmHg, en Schnider no se observa esta relación sin embargo si se reportaron TAM <60mmHg.

Se observó significancia estadística con correlación de Pearson entre la dosis de bolo en el grupo 2 y la frecuencia cardiaca a los 60 segundos valor de $.716$ ($p=.003$), de igual forma que la TAM, con el bolo calculado en el grupo 2 hay menor repercusión en la frecuencia cardiaca y menos dosis a la inducción (Gráfica 6).



Gráfica 6. Frecuencia cardiaca observada a los 60 segundos de haber terminado la dosis de bolo en cada modelo farmacológico, en el modelo Schnider a mayor bolo mayor repercusión en la frecuencia, sin embargo las dosis fueron mayores presentándose como máximo 150mg, por su parte Marsh 1.6 presentó conservación de la frecuencia cardiaca y las dosis presentaron como máximo 100mg.

La pérdida del estado de alerta en algunos contextos es deseable, se observaron tiempos mas prolongados para pérdida de conciencia en el grupo 2 a pesar de utilizar dosis mayores (Gráfica 7), llegando a requerir hasta 220 segundos con dosis de 160mg en bolo, correlación de Pearson con valor de .674 ($p=.006$).



Gráfica 7. Tiempo requerido para perder la conciencia tras dosis de bolo con ambos fármacos, se observan dosis mayores y tiempo menor de pérdida de conciencia en el grupo 1, con dosis tan bajas como 100mg, se perdió la conciencia en 40 segundos, sin embargo el tiempo de administración del mismo es menor, con mayor repercusión en la tensión arterial.

10. Discusión

En nuestro país la anestesia total intravenosa (TIVA) va ganando popularidad, los métodos de perfusión son diversos y se han reportado casos de TIVA con sistemas de gravedad, manual con bombas volumétricas y por TCI con modelos de perfusión precargados, estos modelos toman en cuenta las variabilidades interindividuales de cada paciente, sin embargo la falta de conocimiento de las variables que considera cada modelo hace que no se programe correctamente la bomba, existen varios modelos de perfusión, los más estudiados son Marsh 2, Marsh 1.6, Schnider y Cortínez-Sepúlveda, para este estudio se consideraron los dos modelos más usados en nuestro hospital, es de suma importancia tener monitoreo de la actividad eléctrica cerebral, la mayoría de los estudios guían la profundidad anestésica con sistema BIS, Smith *et al.*²⁵ realizó un estudio en 12 pacientes correlacionando las concentraciones plasmáticas por Marsh y Schnider y el valor de BIS, concluyendo que las cifras en este dispositivo se correlacionaban mejor con la concentraciones de Schnider, mientras que con Marsh las mismas concentraciones se correlacionaban con valores de BIS mas bajos, en contraste Ihmsen *et al.*²⁷ and Masui *et al.*²⁸ concluyen que Marsh sobreestima la dosis y se relaciona con valores de BIS mas altos, en nuestro estudio el modelo Marsh 1.6 se correlacionó con valores de SEF 95 más bajos a los 60 segundos de iniciar la perfusión, Soehle *et al.*²⁶ concluye que el modelo de Schnider es mucho más predecible en sedaciones para pacientes despiertos para craniectomía, con mayor compatibilidad electroencefalográfica, no se incluyeron pacientes despiertos en este estudio, sin embargo se observó mayor tiempo de pérdida del estado de alerta una vez alcanzada la concentración plasmática con Schnider lo cual podría ser útil en paciente despierto. Mathew *et al.*²⁹ realizó un estudio comparando dos modelos de Marsh 1.8 y 2.2 durante cirugía cardiaca a concentración plasmática de 2.5ng/ml para la inducción, observando que la dosis era menor en Marsh 1.8, sin embargo el valor de BIS caía hasta 45 mientras que se mantenía en 55 con Marsh 2.2 utilizando mayor dosis, en este estudio Marsh 1.6 empleó mayor dosis de bolo y mayor consumo durante la cirugía en comparación con Schnider. Cortínez *et al.*²⁹, en un estudio comparativo de estos

modelos no reportó diferencia alguna entre el comportamiento electroencefalográfico, en ambos casos se observó disminución de las ondas alfa y aumento de las ondas teta y delta, el análisis fue cualitativo únicamente, en nuestro estudio el análisis fue cuantitativo lo cual le suma precisión, el patrón durante la inducción a los 60 segundos de inicio de la perfusión de propofol se observó disminución del porcentaje de ondas alfa en ambos grupos, presentándose mayor disminución en Marsh 1.6, las ondas delta y teta igualmente aumentaron su porcentaje, el aumento fue mayor en Schnider, lo que se traduce en mayor conservación de la actividad eléctrica cortical con éste último, el brote de supresión también se evaluó en nuestro estudio observándose con mayor porcentaje en Marsh 1.6 a los 60 segundos de inicio de la perfusión pero aún mayor con Schnider posterior a la extubación, tomando en cuenta el tiempo de efecto pico y la vida media del propofol se traduce en mayor efecto depresor cortical deletéreo para los pacientes neuroquirúrgicos. Wani *et al*³⁰, comparó estos mismos modelos y evaluó las repercusiones hemodinámicas en la TAM y FC sin encontrar grandes diferencias durante el mantenimiento, en nuestro estudio nos enfocamos únicamente al momento de la inducción ya que se probó que la dosis de bolo y velocidad a la que se alcanza la concentración plasmática varía, la TAM se reportó con tendencia a la hipotensión durante la inducción con Marsh 1.6 a los 60 segundos posteriores de alcanzar la concentración deseada, por su parte con Schnider se observó tendencia a la bradicardia, la perfusión cerebral depende por una parte de la PAM, por lo que variaciones importantes en la misma puede condicionar incluso isquemia en vasos cerebrales pequeños asociado a deterioro cognitivo y delirium postoperatorio. Sepúlveda *et al*³¹, midió la concentración plasmática a los 7 y 14 minutos determinando el tiempo de pérdida del estado de alerta y la concentración plasmática, concluyendo que la mayoría de los pacientes perdían el estado de alerta a los 14 minutos y a 2.6mcg/ml con Schnider; en nuestro estudio se estandarizó la concentración a 3mcg/kg, el tiempo de pérdida del estado de alerta fue mayor con Schnider con media de 115 segundos, con máxima de 425 segundos muy diferente a los resultados obtenidos por Sepúlveda *et al*.

Struys *et al*³¹, hace una revisión de los modelos farmacológicos y menciona que Schnider toma en cuenta el volumen de distribución por edad, por tanto en adultos mayores cuyo volumen de distribución es menor la dosis de bolo será menor, en nuestro estudio se correlacionaron las dosis de bolo en ambos modelos con las edades y los datos obtenidos son similares a los de Struys *et al* ya que las dosis fueron menores en los pacientes con mayor edad, sin embargo nos e obtuvo significancia estadística.

11. Conclusiones

El modelo de Marsh en el EEG se asoció a menos actividad alfa a los 60 segundos de haber alcanzado la concentración plasmática programada, las ondas predominantes en este punto son las ondas delta, el brote de supresión se presentó con menor porcentaje. Hemodinámicamente presentó mayor disminución de la TAM basal, la FC se conservó en cifras cercanas a la basal, la dosis de bolo fue mayor asociada a menor tiempo de pérdida del estado de alerta.

El modelo Schnider en el EEG se asoció a mayor actividad alfa a los 60 segundos de haber alcanzado la concentración plasmática programada, las ondas predominantes en este punto igualmente son las delta, el brote de supresión se presentó casi al doble en relación con Marsh 1.6 posterior a la extubación lo cual constituye un gran punto en contra. Hemodinámicamente conservó mejor la TAM con respecto a la basal, la FC se mostró con disminución con respecto a la basal, la dosis de bolo fue menor, sin embargo el tiempo de pérdida del estado de alerta fue mayor.

La hipoperfusión cerebral por hipotensión provoca disminución del aporte metabólico cerebral y por tanto disminución de la actividad eléctrica cerebral que se ve reflejada en disminución de la frecuencia de las ondas del EEG y aparición de brotes de supresión durante la inducción por lo que el modelo de Schnider parece ofrecer mayores beneficios para los pacientes neuroquirúrgicos durante la inducción.

12. Bibliografía

1. Absalom, A. R., Glen, J. I. B., Zwart, G. J. C., Schnider, T. W., Struys, M. M. R. F., & Hons, F. (2016). Target-Controlled Infusion: A Mature Technology, 122(1), 70–78.
2. Nils Dennhardt and others, 'Optimization of Initial Propofol Bolus Dose for EEG Narcotrend Index-Guided Transition from Sevoflurane Induction to Intravenous Anesthesia in Children', 2017, 1–8
3. Blain-moraes, S., Boshra, R., Ma, H. K., Mah, R., Ruiter, K., Avidan, M. Mashour, G. A. (2016). Normal Brain Response to Propofol in Advance of Recovery from Unresponsive Wakefulness Syndrome, 1.
4. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170–82
5. Absalom AR, Mani V, de Smet T, Struys MMR. Pharmacokinetic models for propofol-defining and illuminating the devil in the retail. *British Journal of Anesthesia*. 2009;103(1):26-37.
6. Avenda, C. F., Cortínez, L. I., & Ramírez-paesano, C. R. (2016). *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* Comparación del modelo de Cortínez y de Schnider en perfusión de propofol controlada por objetivo de 3 mcg / ml , a biofase , en voluntarios sanos.
7. Luis I Cortínez and others, 'Performance of Propofol Target-Controlled Infusion Models in the Obese: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis', 119 (2014), 302–10
8. Blokland, Y., Farquhar, J., Lerou, J., & Mourisse, J. (n.d.). Decoding motor responses from the EEG during altered states of consciousness induced by propofol. *Journal of Neural Engineering*, 13(2), 26014.
9. Tarmo Lipping and others, 'Synchronization of Brain Activity during Induction of Propofol Anesthesia : Comparison of Methods', 2016, 5505–8.
10. Shun-ming Chan and others, 'Confounding Factors to Predict the Awakening Effect-Site Concentration of Propofol in Target-Controlled Infusion Based on Propofol and Fentanyl Anesthesia', 2015, 1–11

11. Van Den Berg JP, Vereecke HEM, Proost JH, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration. *Br J Anaesth* 2017; 118: 44–57
12. Nicholas J Cowley, Peter Hutton and Thomas H Clutton-brock, 'Assessment of the Performance of the Marsh Model in Effect Site Mode for Target Controlled Infusion of Propofol during the Maintenance Phase of General Anaesthesia in an Unselected Population of Neurosurgical Patients', 2013, 627–32
13. Marco Gemma and others, 'Swallowing Impairment During Propofol Target-Controlled Infusion', 122 (2016), 48–54
14. Hongling Kang and others, 'Individual Indicators of Appropriate Hypnotic Level during Propofol Anesthesia: Highest Alpha Power and Effect-Site Concentrations of Propofol at Loss of Response', *Journal of Anesthesia*, 2017
15. Soehle M, Kayser S, Ellerkmann RK, Schlaepfer TE. Bilateral bispectral index monitoring during and after electroconvulsive therapy compared with magnetic seizure therapy for treatment-resistant depression. *Br J Anaesth* 2014; 112: 695–702
16. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci.* 2011; 34:601–628.
17. Jukka Kortelainen and Eero Väyrynen, 'Assessing EEG Slow Wave Activity during Anesthesia Using Hilbert-Huang Transform', 2015, 117–20.
18. Cole CD, Gottfried ON, Gupta DK, Couldwell WT. Total intravenous anesthesia: advantages for intracranial surgery. *Neurosurgery* 2007; 61: 369–77; discussion 377–8
19. Steriade M, Amzica F, Contreras D. Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994; 90:1–16.

20. Cunningham MO, Whittington MA, Bibbig A, Roopun A, LeBeau FE, Vogt A, Monyer H, Buhl EH, Traub RD. A role for fast rhythmic bursting neurons in cortical gamma oscillations in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:7152–7157.
21. Hindriks R, van Putten MJ. Meanfield modeling of propofol-induced changes in spontaneous EEG rhythms. *Neuroimage*. 2012; 60:2323–2334.
22. Williamson SJ, Kaufman L, Lu ZL, Wang JZ, Karron D. Study of human occipital alpha rhythm: the alphon hypothesis and alpha suppression. *Int J Psychophysiol*.
23. Vijayan S, Kopell NJ. Thalamic model of awake alpha oscillations and implications for stimulus processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109:18553–18558.
24. Ying SW, Abbas SY, Harrison NL, Goldstein PA. Propofol block of I(h) contributes to the suppression of neuronal excitability and rhythmic burst firing in thalamocortical neurons. *Eur J Neurosci*. 2006; 23:465–480.
25. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84:38–51.
26. Soehle et al. Comparison of propofol pharmacokinetic and pharmacodynamic models for awake craniotomy a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:527–534.
27. Ihmsen H, Jeleazcov C, Schuttler J, et al. Accuracy of target-controlled infusion (TCI) with 2 different propofol formulations. *Anaesthesist* 2004; 53:937 – 943.
28. Schuttler J, Kloos S, Schwilden H, et al. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesthesia* 1988; 43 (Suppl):2 – 7.
29. PJ Mathew. Performance of target-controlled infusion of propofol using two different pharmacokinetic models in open heart surgery - a randomised controlled study. Department of Anaesthesia and Intensive Care, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India 2015.

30. Cortínez Luis. Performance of Propofol Target-Controlled Infusion Models in the Obese: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. *Anesthesia-analgesia*. 2014;119:302-310.
31. Wani S, Azar R, Hovis CE, Hovis RM, Cote GA, Hall M, Waldbaum L, Kushnir V, Early D, Mullady DK, Murad F, Edmundowicz SA, Jonnalagadda SS. Obesity as a risk factor for sedation-related complications during propofol-mediated sedation for advanced endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1238–47
32. Struys Michel MRF, De Smet T. Target-controlled infusions and closed-loop administration. In: Evers AS, Marvyn M, Karahass ED. Editors. *Anesthetic Pharmacology, Basic principles and clinical practice*. Second Edition. Cambridge University Press 2011:103-120.

