



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
ANESTESIOLOGÍA**

**COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES EN SITIO EFECTO PARA  
SEDACIÓN INCONSCIENTE GUIADO POR BIS ENTRE LOS MODELOS  
FARMACOCINÉTICOS DE PROPOFOL TCI SCHNIDER VS ELEVELD, EN  
PACIENTES SOMETIDOS A SEDACIÓN PARA COLONOSCOPIA DE  
MARZO 2023 A JUNIO 2023 EN HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX.**

**T E S I S**

**Que para obtener el Diploma de Especialista en:  
ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. ARANTXA RUIZ BRITO**

**ASESORES:**

**DRA. NANCY FABIOLA ESCOBAR ESCOBAR**

**DR. RAMÓN TOMÁS MARTINEZ SEGURA**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**AGOSTO**

**2023**





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.

**PETRÓLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
CIUDAD DE MÉXICO**

---

**DR. HECTOR SANTILLAN PAREDES  
JEFE DE ENSEÑANZA**

---

**DR. RAMÓN TOMÁS MARTINEZ SEGURA  
JEFE DE ANESTESIOLOGÍA Y QUIRÓFANOS**

---

**DRA. NANCY FABIOLA ESCOBAR ESCOBAR  
MÉDICO ADSCRITO EN ANESTESIOLOGÍA**

---

**DRA. ARANTXA RUIZ BRITO  
ALUMNA TESISISTA**

## *Agradecimientos*

*A mis padres, por su esfuerzo y amor que, para mí, es invaluable, en especial a mi madre que lo ha dado todo por mí en esta vida, gracias.*

*A mi familia por su apoyo incondicional.*

*A mis maestros que han contribuido a mi formación académica, profesional y personal, por la paciencia y las enseñanzas.*

*A mis compañeros residentes, que se volvieron mis hermanos, gracias por hacer más ligero este camino.*

## Índice general

Título .....	6
Resumen.....	7
Antecedentes .....	9
Justificación .....	14
Planteamiento del problema .....	15
Objetivos .....	16
Hipótesis .....	18
Material y Métodos.....	19
Aspectos éticos.....	27
Recursos.....	29
Resultados .....	30
Discusión .....	43
Conclusiones .....	46
Bibliografía.....	47
Anexos .....	49

**Índice de tablas**

Tabla 1. Resumen de las variables del estudio .....24

Tabla 2 Demográficos de los sujetos de estudio.....32

## Índice de gráficas

Gráfica 1. Características hemodinámicas y basales de los pacientes .....	32
Gráfica 2. Índice Bispectral Basal de los sujetos de estudio. ....	34
Gráfica 3. Concentración a Sitio Efecto de Propofol a la pérdida del estado de consciencia .....	36
Gráfica 4. Índice Bispectral al momento de la pérdida del estado de consciencia .....	37
Gráfica 5. Diferencia entre la saturación de oxígeno basal y la saturación de oxígeno a la pérdida del estado de consciencia .....	39
Gráfica 6. Dosis totales de lidocaína, Fentanilo y Propofol administrados en el procedimiento total .....	40
Gráfica 7. Asociación entre del BIS y la pérdida del estado de consciencia en los diferentes modelos farmacocinéticos. ....	41
Gráfica 8. Muestra el delta (Diferencia) entre los signos vitales basales y al momento del ROC.....	35

## **Título**

**COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES EN SITIO EFECTO PARA SEDACIÓN INCONSCIENTE GUIADO POR BIS ENTRE LOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS DE PROPOFOL TCI SCHNIDER VS ELEVELD, EN PACIENTES SOMETIDOS A SEDACIÓN PARA COLONOSCOPIA DE MARZO 2023 A JUNIO 2023 EN HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX.**

**Ruiz A, Escobar NF; Martínez RT.**  
Hospital Central Norte, PEMEX.



## Resumen

**Introducción:** La demanda actual de la sociedad es a tener procedimientos diagnósticos o terapéuticos placenteros, de ahí que la técnica de sedación toma un papel importante, en relación con la sedación, esta técnica de manejo ha sido muy controvertida, la administración de fármacos necesarios para lograr la pérdida de la conciencia y asimismo lograr un estado analgésico adecuado, conlleva a una serie de respuestas, procesos y reacciones en el paciente, con el progreso tecnológico en la forma de administrar las drogas IV mediante diversos modelos PK y PK-PD se precisa controlar la profundidad hipnótica o analgésica; debido a la gran diversidad de la población los modelos TCI siguen evolucionando para poder adaptarse a las características de la mayor población posible; en el presente trabajo compararemos las tasas de perfusión, los cambios hemodinámicos a diferentes concentraciones y el grado de sedación de dos modelos PK para la administración del Propofol. **Objetivo:** Comparar las concentraciones en sitio efecto entre los modelos farmacocinéticos de propofol con sistema TCI Schnider vs Eleveld para sedación inconsciente guiado por BIS, en pacientes sometidos a sedación para colonoscopia de Marzo 2023 a Junio 2023 en Hospital Central Norte Pemex. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio clínico, longitudinal y experimental para sedación en procesos endoscópicos en el Hospital Central Norte Pemex, sometidos a colonoscopia bajo sedación con perfusión de propofol mediante bomba TCI en modelo Schnider (grupo A) o Eleveld (grupo B) según asignación aleatorizada. Se analizaron variables sociodemográficas y signos vitales mediante monitoreo no invasivo (SpO<sub>2</sub>, presión arterial y frecuencia cardíaca). El nivel de sedación se evaluó mediante el índice bispectral (BIS) durante el procedimiento endoscópico. Los datos registrados se codificaron y analizaron en el Software Libre R Studio V 3.0.1 para Mac Os. **Resultados:** Se incluyeron 40

pacientes con edad media de 58 años; media de 58 años en el grupo A y 59.7 grupo B, no se observó diferencia en cuanto a la media de edad, talla, peso e IMC de los sujetos; tampoco se observó que la proporción según su género y grado de estado físico de ASA fuera diferente entre los grupos, En cuanto el índice Bispectral (BIS) basal, la media para el grupo A y B fue de 83.25 +/- 12.35 vs 89.65 +/- 4.38, p valor 0.03 IC95% -12.45 -0.34, siendo que el grupo B presento un menor valor de BIS con respecto al grupo A. La dosis total media de los fármacos independientemente del grupo fueron de fentanilo 116 +/- 19.23 mcg, lidocaína 70.88 +/- 12.29 mg y Propofol 159.53 +/- 71.30 mg. Como era de esperar, la dosis total del opioide requerida para el procedimiento, la cual fue calculada a dosis ponderal no fue diferente entre los grupos. A diferencia de los cambios que se presentaron en el LOC, el modelo farmacocinético no influyo en ninguna covariable respiratoria o hemodinámica durante el ROC

**Conclusiones:** Prácticamente no hubo diferencia en cuanto a la estabilidad hemodinámica entre los modelos farmacocinéticos, el LOC del grupo B se concentro a una menor Concentración a sitio efecto, pero el BIS obtuvo un valor mayor en el LOC en el grupo A y esto no fue secundario al menor BIS basal del grupo B, ya que la disminución ponderal fue la misma para ambos, esto puede ser a la velocidad en la que se administra el bolo.

**Palabras clave:** Propofol, modelo farmacocinético, TCI, Eleveld, Schnider.

## Antecedentes

### Propofol.

El mecanismo de acción de este medicamento es ampliamente estudiado siendo su principal diana el ácido amino butírico (GABAA) el cual es un aminoácido y constituye el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. Se han descrito dos tipos principales de receptores que responden a GABA: los receptores GABAA y los receptores GABAB. Los GABAA corresponden a un receptor de tipo ionotrópico, por lo cual son canales iónicos que al activarse son permeables a cloruro y bicarbonato en una razón de 4:1, o sea, el cloruro es 4 veces más permeable que el bicarbonato. Por otro lado, los receptores GABAB corresponden a un receptor metabotrópico acoplado a una proteína G inhibitoria. Los receptores GABAA pertenecen a la superfamilia de receptores Cys-Loop, que se caracterizan funcionalmente por ser canales iónicos activados por ligando y se componen por 5 subunidades organizadas en un complejo heteropentamérico que conforman un poro al centro. Cada una de las subunidades se compone de 4 dominios transmembrana, con su amino y carboxilo terminal orientados hacia el extracelular. El ligando endógeno es GABA y se requiere la unión de dos moléculas de GABA en el receptor para que este se active. Los dos sitios de unión a GABA están localizados en la cara extracelular en cada una de las interfaces entre una subunidad y una subunidad. Es destacable que las diferentes subunidades le confieren al receptor propiedades biofísicas particulares, y localizaciones determinadas a nivel del sistema nervioso central y a nivel de la sinapsis. Los sitios de unión de los anestésicos en los receptores GABAA se han estudiado con mutaciones sitio dirigidas. De este modo, se ha determinado que la serina 270 de las subunidades es crítica para el efecto PAM de isoflurano. Por otro lado, la leucina 232 de las subunidades cuando es mutada se pierde el efecto del halotano. En cuanto a los anestésicos intravenosos, se sabe

que el sitio de acción estaría en las subunidades 2-3. Específicamente, el efecto clínico de la administración de propofol o etomidato se pierde al mutar la asparragina 265 de la 2. Posteriormente, con otras mutaciones sitio dirigidas, se han ido configurando los bolsillos hidrofóbicos donde actúan los anestésicos generales. Los receptores GABAA al activarse disminuyen la capacidad de las neuronas para generar un potencial de acción y, con ello, la transmisión del impulso eléctrico. Esta disminución de la excitabilidad neuronal ocurre porque la activación de GABAA genera una hiperpolarización o una inhibición tipo cortocircuito de la excitabilidad neuronal. Esta inhibición ocurre por la activación de los receptores GABAA sinápticos y extrasinápticos, los primeros son receptores localizados en las sinapsis neuronales y se caracterizan por generar una inhibición tipo fásica y tener una afinidad baja por GABA, mientras los extrasinápticos están localizados alrededor de la sinapsis, generan una inhibición tipo tónica y son altamente afines a GABA. Los anestésicos actúan sobre ambos tipos de receptores para generar los diferentes efectos clínicos. Por ejemplo, los receptores que contienen la subunidad 5 son extrasinápticos, se expresan particularmente en las células piramidales del hipocampo, estructura fundamental en la adquisición de la memoria, y explican la amnesia generada por los anestésicos y aún más los posibles déficits de memoria que ocurren transitoriamente tras una anestesia (12)

### **Propofol y neuromonitoreo con BIS.**

Muchos experimentos han confirmado que el monitoreo preciso de la profundidad de la anestesia no solo puede evitar de manera efectiva la conciencia intraoperatoria causada por un efecto anestésico insuficiente y las complicaciones graves causadas por una sobredosis de anestésico, sino que también puede mejorar la calidad de la anestesia. El BIS, como parámetro de cuantificación del electroencefalograma (EEG), es sensible para la predicción del movimiento corporal y la conciencia intraoperatoria a través del monitoreo de los cambios

en el estado de la corteza cerebral, y ofrece una excelente representación de la profundidad de la anestesia, y ha surgido como un medio clave para monitorear la profundidad de la anestesia en los últimos años. Existe una buena correlación entre el BIS y la acción del fármaco sobre la corteza cerebral, lo que permite un reflejo preciso de la profundidad de la anestesia, especialmente la profundidad de sedación o de la anestesia general con propofol, por lo tanto, el BIS es un reflejo apropiado de la profundidad de la sedación con propofol. El metabolismo del propofol puede verse afectado por la edad, el sexo, el peso y el origen étnico, siendo la edad un factor importante. Investigaciones anteriores han examinado principalmente a adultos, por lo que la farmacocinética del propofol varía con la edad. Schnider et al, estudiaron el efecto de la edad sobre la eficacia del propofol y el tiempo de equilibrio de los sitios de efecto del plasma. Descubrieron que el C50 plasmático en estado estacionario durante la vigilia y el C50 activado por EEG reflejaban la sensibilidad cerebral, los cuales aumentaban la sensibilidad de los pacientes de edad avanzada a los efectos del propofol. Estos hallazgos sugirieron que la cantidad de propofol utilizada en pacientes de edad avanzada debe reducirse por razones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Un estudio mostró que la depuración de propofol se correlacionó negativamente con el volumen central y la edad en pacientes mayores de 60 años y que los pacientes mayores tienen una menor tolerancia y demanda de anestésicos.

### **Sedación.**

La demanda actual de la sociedad es a tener procedimientos diagnósticos o terapéuticos placenteros, de ahí que la técnica de sedación toma un papel importante, en relación con la sedación, esta técnica de manejo ha sido muy controvertida e inclusive en ocasiones se ha difundido una definición de "sedación" de manera desvirtuada y sobrevalorada en sus alcances, que como tal, tiene la técnica de sedación; con estas apreciaciones ha disminuido

de manera alarmante y sensible la seguridad que se debe a los pacientes, por lo que es importante tener presente las diversas definiciones de sedación para posteriormente poder entender los diferentes instrumentos de medición de la misma. Puntualizando que la pérdida de la conciencia es la frontera que define el actuar del médico Anestesiólogo; La administración de fármacos necesarios para lograr la pérdida de la conciencia y asimismo lograr un estado analgésico adecuado, conlleva a una serie de respuestas, procesos y reacciones en el paciente y somos nosotros los especialistas adecuados para su manejo, control y vigilancia, con la responsabilidad legal que esto amerita.

### **Anestesia total endovenosa y sistema TCI (target controlled infusion).**

Durante muchos años la anestesia total intravenosa (TIVA) se mantuvo en la administración manual de bolos por kilogramo de peso y perfusiones por goteo (3). En 1919, el químico sueco Widmark, dió a conocer la fórmula para calcular la concentración de alcohol en la sangre, describiendo la cinética de la acumulación de un droga durante una infusión constante y la cinética de eliminación de primer orden en un modelo de un compartimiento. (7) Fue hasta 1960 que se crearon los primeros modelos farmacocinéticos apareciendo así, las primeras bombas de perfusión, inicialmente volumétricas y posteriormente con jeringa para administrar drogas intravenosas.(3) El primero de mayo de 1979, se puso en práctica la primera administración farmacológica intravenosa bajo los principios de TCI por Schüttler y Swilden, trabajo que en 1983 junto con Stoeckel culmina exitosamente en el desarrollo de CATIA (computer-assited total IV anesthesia) el primer sistema práctico de TCI, el cual está diseñado para etomidato y alfentanilo y utiliza la denominada aproximación BET (bolus elimination transfer) sin embargo, no se ajusta del todo a la realidad ya que no cuenta con la acumulación en compartimientos periféricos; los próximos años se realizan ajustes hasta que en 1985 se logra la mejora del software para añadir propofol y demuestran que CATIA

logra adaptarse a las necesidades intraoperatorias. (7)

Debido a los cambios constantes en la intensidad de la estimulación quirúrgica, la titulación manual de la infusión continua era subóptima y no daba como resultado cambios suficientemente rápidos para alcanzar la concentración deseada para cubrir el estímulo quirúrgico; sin embargo los dispositivos TCI ajustan la concentración del fármaco, haciendo coincidir mejor con los requisitos intraoperatorios, las concentraciones aumentan más rápidamente mediante la administración en bolo y disminuyen más rápidamente al detener la infusión.(1)

La administración de fármacos mediante TCI nos permite dosificar de forma más precisa y sencilla, alcanzando fácilmente la concentración deseada a sitio plasma o sitio efecto; estos modelos toman en cuenta diferentes variables del paciente como peso, talla, edad, sexo, índice de masa corporal, índice de masa magra. (5)

Con el progreso tecnológico en la forma de administrar las drogas IV mediante diversos modelos PK y PK-PD se precisa controlar la profundidad hipnótica o analgésica; debido a la gran diversidad de la población los modelos TCI siguen evolucionando para poder adaptarse a las características de la mayor población posible; en el presente trabajo compararemos las tasas de perfusión, los cambios hemodinámicos a diferentes concentraciones y el grado de sedación de dos modelos PK para la administración del propofol.

## **Justificación**

La administración sistémica de sedantes y analgésicos produce un efecto sinérgico, por lo que deben dosificarse con cautela después de controlar el nivel de conciencia del paciente y las variables hemodinámicas, ya que la sedación profunda puede provocar obstrucción de las vías respiratorias y depresión respiratoria central, en tanto, una sedación leve puede causar ansiedad, de ahí la importancia de llevar a cabo una adecuada titulación de las drogas perfundidas, vigilancia estrecha y manejo ventilatorio temprano, de ser necesario. Las bombas TCI guiadas a sitio efecto y los monitores de profundidad anestésica han hecho que la TIVA sea fácil, segura y precisa, utilizando fármacos como propofol que por su perfil farmacocinético y farmacodinámico son fármacos de acción corta y fácil titulación, logrando los efectos deseados de manera gradual de acuerdo con las necesidades del paciente.

No existen suficientes estudios en población mexicana que comparen los modelos farmacocinéticos del Propofol en sedación para procedimientos endoscópicos, es por ello que se justifica la realización de este estudio, ya que de demostrar beneficios para el paciente, se podría utilizar para obtener datos confiables con el objetivo de lograr objetivos reales de sedación y se evitarán consecuencias adversas derivadas de no lograr dichas metas.



## **Planteamiento del problema**

De acuerdo con lo anterior, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál será la concentración en sitio efecto para alcanzar una sedación inconsciente guiado por BIS comparando los modelos farmacocinéticos de Propofol en TCI Eleveld vs Schnider?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Comparar las concentraciones en sitio efecto entre los modelos farmacocinéticos de Propofol con sistema TCI Schnider vs Eleveld para sedación inconsciente guiado por BIS, en pacientes sometidos a sedación para colonoscopia de Marzo 2023 a Junio 2023 en Hospital Central Norte Pemex.

## Objetivos específicos

- Encontrar el rango de concentración a sitio efecto al momento de pérdida la consciencia (LOC) (T1) y recuperación de consciencia (ROC) (T2) guiada por BIS con propofol TCI modelo Eleveld.
- Encontrar el rango de concentración a sitio efecto al momento de pérdida la consciencia (LOC) (T1) y recuperación de consciencia (ROC) (T2) guiada por BIS con propofol TCI modelo Schnider.
- Evaluar la respuesta hemodinámica mediante frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación de oxígeno que presentan los pacientes a su llegada (T1) en el momento de pérdida de la consciencia (T2) y a la recuperación de la consciencia (T3) con propofol TCI modelo Eleveld.
- Evaluar la respuesta hemodinámica mediante frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación de oxígeno que presentan los pacientes a su llegada (T1) en el momento de pérdida de la consciencia (T2) y a la recuperación de la consciencia (T3) con propofol TCI modelo Schnider.

## Hipótesis de investigación

- La concentración a sitio efecto para alcanzar la sedación inconsciente guiada por BIS será menor para el modelo farmacocinético de propofol en TCI Eleveld vs Schnider.

## **Material y Métodos**

### **Diseño de estudio**

Se realizó un estudio cuasiexperimental, analítico, prospectivo y longitudinal, descriptivo e inferencial, correspondiendo a un diseño de ensayo clínico aleatorizado sin control placebo.

### **Población de estudio**

#### **Universo y población**

Derechohabientes del Hospital Central Norte sometidos a colonoscopia bajo sedación en el periodo del 01 de Marzo 2023 al 30 de Junio del 2023.

#### **Periodo de estudio**

Marzo a Junio de 2023.

#### **Lugar de referencia y reclutamiento**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Central Norte, PEMEX.

#### **Unidades de observación**

Pacientes.

#### **Muestra**

#### **Tipo de muestreo**

Probabilístico, aleatorio, no estratificado.

## Plan de análisis estadístico

El tamaño de muestra se determinó empleando la aplicación con disponibilidad Online Libre Netquest. Se consideró como intervalo de confianza 95%, para una población finita de 65 pacientes en un periodo de 3 meses en el registro interno de eventos anestésico-quirúrgicos del servicio de anestesiología del Hospital Central Norte del año 2022, se consideró un error beta de 20%, con un tamaño de muestra representativo de 18 sujetos. Se realizarán dos grupos, divididos en grupo A para aquellos sujetos que recibirán el modelo farmacocinético para Propofol Schinder y grupo B sujetos que recibirán modelo farmacocinético Eleveld.

Para el análisis estadístico se empleará el Software Libre R Studio V 3.0.1 para Mac Os. Las variables serán determinadas como cualitativas y cuantitativas según su naturaleza y nivel de medición como se muestra en la tabla 1 (Tabla operacional de variables), para las variables cualitativas, se empleará la fórmula la prueba de Shapiro–Wilk. Según la distribución muestral se empleará mediana con rango intercuartil para para variable no paramétrica y en variables paramétricas media con desviación estándar (DE) como medidas de tendencia central y desviación. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencia absoluta (n) y frecuencia relativa (%). Para la comparación entre grupos respecto a características demográficas se empleará la prueba T Student para pruebas no pareadas y la prueba de Wilcoxon según su distribución para la diferencia de medias, para las variables cualitativas se empleará la prueba X2 y prueba exacta de Fisher si el grupo tiene un grupo > 5 o menor a 5 respectivamente. Se compararán las variables hemodinámicas (Tensión arterial sistólica, diastólica, media, frecuencia cardiaca) a través del tiempo de perfusión en T1, T2 Y T3. La prueba T Student para muestras pareadas se empleará para determinar la diferencia significativa entre T1-T2, T1-T3 Y T2-T3 en el

mismo grupo, mientras que la prueba T Student para muestras no pareadas se empleará para determinar la diferencia entre cambios hemodinámicos entre el grupo A y B en los momentos T1, T2 y T3, se empleará en Test Wilcoxon y U Mann-Whitney en caso de ser necesario según la normalidad de los datos. Se usará la paquetería ggplot para Studio para la creación de gráficos representativos de los datos obtenidos, se considerará significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### **Tamaño de la muestra**

Cálculo de la muestra: mediante sistema interno del servicio de Anestesiología del Hospital Central Norte (PROGOB) en 2022, en 3 meses se obtuvo un universo de 65 pacientes, se calculó mediante Fórmula de población finita en app NETQUEST con un 95% de intervalo de confianza, un error alfa del 5%, una muestra de 41 pacientes. Donde se dividirán 20 pacientes para modelo Schnider (Grupo A) y 20 pacientes para modelo Eleveld (Grupo B).

### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron en el estudio a pacientes:

- Pacientes mayores de 50 años y menores de 70 años.
- Cualquier sexo.
- Cualquier talla.
- ASA I-III.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- Pacientes con antecedentes de consumo de tóxicos que alteren los

requerimientos de los fármacos.

- Pacientes hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos o Unidad Coronaria que se encuentren bajo sedación.
- Pacientes con antecedente de consumo de anticonvulsivantes.
- Pacientes con antecedente de trastornos tiroideos.
- Pacientes con crónico degenerativos en descontrol.
- Pacientes con cualquier grado de obesidad.
- Pacientes con alteración del estado de alerta.
- Pacientes con patología neurológica descontrolada.
- Pacientes con diagnóstico de Sepsis de 15 días previos.
- Pacientes con uso de aminas o fármacos que modifiquen la hemodinámica.

#### **Criterios de eliminación**

- Pacientes de los cuáles no se haya podido completar las hojas de recolección de datos.
- Pacientes en los que se haya tenido que cambiar la técnica anestésica.
- Pacientes con alteraciones hemodinámicas.



## Variables de estudio

Tabla 1 Variables de Estudio.

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>
<b>ASA</b>	Riesgo del paciente de someterse a cualquier procedimiento que requiera anestesia, clasificado según ASA (Sociedad Americana de Anestesiología).	ASA I ASA II ASA III	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Pacientes mayores de años y menores de 70	Cuantitativa discreta
<b>Peso</b>	El kilogramo, es la unidad básica de masa del Sistema Internacional de Unidades.	Con peso dentro del // normal o sobrepeso	Cuantitativa discreta
<b>Talla</b>	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Cualquier talla	Cuantitativa discreta
<b>Presión arterial no invasiva</b>	Medición de la fuerza o presión de la sangre sobre las arterias cuando el corazón bombea.	Esfingomanómetro	Cualitativa nominal
<b>Frecuencia cardíaca</b>	Es el número de veces que se contrae el corazón durante un minuto (latidos por minuto).	Electrocardiograma y pulsioximetría	Cuantitativa discreta
<b>Pulsioximetría</b>	Nivel de oxigenación de la sangre.	Pulsioxímetro	Cuantitativa discreta
<b>BIS</b>	Análogo electroencefalográfico que se usa para vigilar el nivel de hipnosis de los pacientes bajo sedación o anestesia.	Módulo de Índice biespectral	Cualitativa ordinal
<b>Concentración plasmática de propofol</b>	Cantidad de una sustancia (propofol) que circula por la sangre.	Bomba TCI Modelo farmacocinético Eleve Schnider	Cuantitativa discreta

<b><i>Pérdida de la conciencia LOC (Loss of consciousness)</i></b>	Definido como la no respuesta de apertura ocular ante el llamado por su nombre y al movimiento de sus hombros	NA	Cuantitativa nominal
<b><i>Recuperación de la conciencia ROC (recovery of consciousness)</i></b>	Definido como la respuesta positiva ante el estímulo verbal de apertura ocular al terminar la cirugía.	NA	Cuantitativa nominal

## Descripción metodológica

Una vez obtenida la autorización por el Comité de Ética en Investigación en Salud, el estudio comenzó con el reclutamiento de pacientes de acuerdo con los criterios de selección de la muestra que, además, implicaron la firma del consentimiento informado. A cada paciente se le identificó con un número único consecutivo. Los pacientes fueron asignados al grupo A (Schnider) o al grupo B (Eleveld) mediante un esquema de aleatorización por tómbola. No hubo cegamiento en el estudio, por lo que el anesthesiólogo supo a qué grupo de estudio se encontraba asignado el paciente. No se utilizó control por placebo.

Se siguió un protocolo anestésico estandarizado en todos los pacientes que se describe brevemente: Mediante la valoración preanestésica se valoró el estado del paciente, así como la clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) y comorbilidades. Pacientes candidatos se les ofreció participar en el estudio, se explicó en que consiste y se dio a firmar el consentimiento informado.

A su llegada a la sala de endoscopía, se canalizó vía venosa periférica para administración de fármacos, se colocó monitoreo hemodinámico no invasivo continuo y monitoreo neurológico con BIS, se registraron signos vitales iniciales y BIS inicial, se colocó puntas nasales con oxígeno suplementario a 3 litros/minuto.

Se administró analgesia inicial con fentanil a concentración 1.6 mcg/kg intravenosos, posterior a latencia farmacológica, se administró lidocaína simple al 2% 1 mg/kg intravenoso, se conectó con línea de minivolumen conectada a bomba TCI con propofol modelo farmacocinético previamente seleccionado y se inició a concentración sitio efecto 0.5 mcg/ml para ambos grupos, se tituló gradualmente hasta la pérdida de la conciencia

(LOC) al no responder a órdenes ni estímulos verbales, guiado mediante BIS, con una concentración a sitio efecto permitida entre 0.5-3.0 mcg/ml la cual se registrará, así como se registrarán las variables hemodinámicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y saturación de oxígeno) así como valor numérico de BIS al momento de la pérdida de la conciencia LOC (T1) sin perder la ventilación espontánea, al término del procedimiento se cerrará perfusión de propofol y se esperará a la recuperación de la conciencia (ROC) y se anotarán las variables hemodinámicas, valor número del BIS, concentración del propofol y total de la dosis de propofol administrado (T2), posteriormente se retirará monitoreo y el paciente pasara a la sala de recuperación posanestésicos para vigilancia y recuperación de efectos anestésicos residuales, concluyendo así el estudio.

Todos los datos recolectados se registraron en una hoja de recolección de datos diseñada expofeso. Cada hoja tenía los datos de identificación del paciente y su número único. Posteriormente, los datos se codificaron y se capturaron en una hoja de cálculo en la que cada fila representó a un sujeto de la muestra y cada columna representó una variable del estudio.

## Aspectos éticos

1. El investigador garantizó que este estudio tuvo apego a la legislación y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brindó mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de esta investigación fue considerado como investigación con riesgo mayor que el mínimo (...estudios que incluyeron procedimientos quirúrgicos... otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que emplearon métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tuvieron control con placebos, entre otros....).
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevaron a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantizó que:
  - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
  - b. Este protocolo fue sometido a evaluación por un Comité de Ética en Investigación en Salud.
  - c. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
  - d. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas y los resultados de manera que garantizó reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.

- e. Este protocolo se suspendió si se comprobó que los riesgos superaron los posibles beneficios.
  - f. La publicación de los resultados de esta investigación se preservó la exactitud de los resultados obtenidos.
  - g. Cada posible participante fue informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear.
4. De acuerdo con el artículo 23 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en caso de investigaciones con riesgo mínimo, se anexa carta de consentimiento informado.
  5. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg y el Informe Belmont.
  6. Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación con número de aprobación I DCAS-SSS GSM-HCN-INV-0025-2023 (*Anexo 1*).

## **Consentimiento informado**

El formato de consentimiento informado fue sometido a revisión por parte del comité de bioética institucional y su diseño se basa siguiendo los principios de autonomía, de la Ley de Helsinsky, para investigación en sujetos vivos. Se anexa ejemplo de formato (*anexo 2*).

## **Recursos**

### **Recursos Humanos**

Médicos anestesiólogos (2).

Médico residente de anestesiología.

### **Recursos Materiales**

Se requirieron los siguientes recursos propiedad del investigador principal:

Una Computadora Personal con Windows 10®, Plataforma Office 365®, SPSS 26.0® y además de conexión a Internet.

Hojas para registro de datos.

### **Recursos financieros**

No se requirió de la inversión de recursos financieros específicos al tratarse de procedimientos que se realizan en el Hospital en la atención habitual de pacientes que se someten a un procedimiento endoscópico y anestésico.

La información será recolectada por el investigador a través de los censos, registros quirúrgicos del servicio y el expediente físico y/o electrónico de los pacientes.

## Resultados

### **Determinación de Normalidad:**

Para la determinación de la distribución de la población se determinó un método cualitativo (histogramas) y un método cualitativo (prueba de Shapiro-Wilk). Se empleó la paquetería “Nortest” de RStudio para la determinación de la distribución en las variables cualitativas (edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC)) así como la paquetería “GGplot” para la visualización gráfica de la distribución como se observa en las figuras suplementarias 1-4 se consideró como no paramétricas aquellas variables cualitativas con un resultado de  $p < 0.05$ , se observó que los dos grupos compartían una distribución paramétrica.

### **Demográficos de los pacientes.**

Se realizó el análisis estadístico para observar la igualdad entre los grupos A y B, se empleó la prueba de T Student al ser variables paramétricas, para grupos no pareados en las pruebas paramétricas (Edad, peso, talla, IMC). Para la variable *Genero* e Índice de Masa Corporal) se empleó la prueba de chi cuadrada, al no presentar ningún grupo con menos de cinco representantes.



Tabla 2 Datos Demográficos

<b>Tabla 2. Datos Demográficos de los sujetos</b>				
<b>Variable</b>	<b>Global (n= 40)</b>	<b>Grupo A (n= 20)</b>	<b>Grupo B (n= 20)</b>	<b>Valor de P</b>
Edad (años)	58.8	58	59.7	0.56
Genero (0 %)	20 (50%)	12 (60%)	8 (40%)	0.34
Talla (metros)	1.59	1.59	1.58	0.69
Peso (kg)	71.01	70.12	71.9	0.75
IMC (m <sup>2</sup> /talla <sup>2</sup> )	27.88	27.28	21.48	0.38
ASA (%)				
I	3 (7.5%)	2 (10%)	1 (5%)	0.5483
II	22 (55%)	12 (60%)	10 (50%)	0.5250
III	15 (37.5%)	6 (30%)	9 (45%)	0.3272

Tabla que representa características demográficas de los sujetos de estudio, las variables cuantitativas son expresadas en media y desviación estándar (SD), las variables cualitativas son expresadas en frecuencia absoluta y frecuencia relativa (%). IMC= Índice de masa corporal, Kg= kilogramos, grupo A= modelo Schnider, grupo B = modelo Eleveld con opioide. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$  con intervalo de confianza del 95%.

Las características demográficas se pueden observar en la *tabla 2*. La edad media de los sujetos fue de 58 años (media de 58 años en el grupo A y 59.7 en el grupo B, p valor 0.56, IC95% -7.36-4.06), en cuanto al género global el 50% fueron femenino y 50% masculino, sin diferencia estadística según la prueba chi cuadrada entre ambos grupos  $p = 0.34$ . Los dos grupos presentaron un peso y talla sin diferencia estadística, Grupo A = 70.12, Grupo B 71.9, p valor 0.69, IC95% -10.79-7.24, si bien, el grupo global y el grupo A presentó un IMC acorde a sobre peso según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (27.88 kg/m<sup>2</sup> y 27.28 kg/m<sup>2</sup> respectivamente) en comparación de un IMC normal en el grupo B esta diferencia no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos, p valor 0.38, IC 95% 27.27-38.47. Esto acorde a la talla, donde no hubo diferencia,  $p = 0.75$ , IC 1.56, 1.58..

No se observó diferencia en cuanto a la media de edad, talla, peso e IMC de los sujetos;

tampoco se observó que la proporción según su género y grado de estado físico de ASA fuera diferente entre los grupos.

### **Hemodinamia Basal**

Se realizó el análisis de los datos hemodinámicos basales de los sujetos *fig. 1a*, la tensión sistólica basal media del grupo A fue de 121 mmHG +/- 25.17 en el grupo A, mientras que en el grupo B fue de 126 mmHg +/- 25.17, con un valor de p de 0.38 IC -19.94 - 7.94. La tensión arterial diastólica (TAD) de los participantes del grupo A media fue de 73.5 + 13.57 mmHg vs 76.55 +/- 10.6 mmHg del grupo B, p-value = 0.3627, IC95% 73.00 - 76.55), *fig. 1b*. Respecto a la frecuencia cardiaca, la media basal fue de 63 +/- 13 vs 65.5 +/- 9.71, p = 0.9, IC95% 66.05 - 65.80.

La frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno inicial media de los sujetos del grupo A fue de 13 rpm +/-2.2 y 99.25 +/- 3.7 vs 12.8 rpm +/- 2.5 y 93.35 +/- 3.36 , con un valor de p de 0.79 IC95% 1.31- 1.71 y para la saturación de oxígeno de 0.01 con un IC% 0.63 - 5.16 (*Fig 2c y d*) sin embargo, por la amplitud del intervalo de confianza el cual cruza la unidad, este último valor no se considera estadísticamente significativo.

Figura. 1 a. Tensión Arterial Sistólica Basal

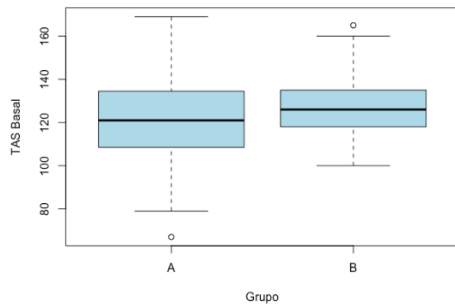


Figura. 1 b Tensión Arterial Diastólica Basal

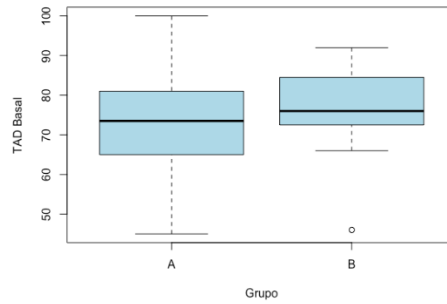


Figura. 1c Frecuencia Cardiaca Basal

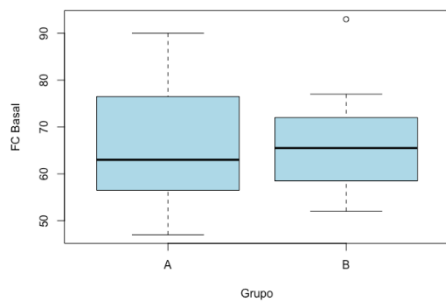


Figura 1d. Frecuencia Respiratoria Basal

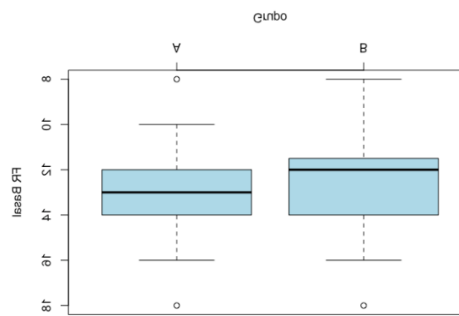


Figura 1d. Saturación de Oxígeno Basal.

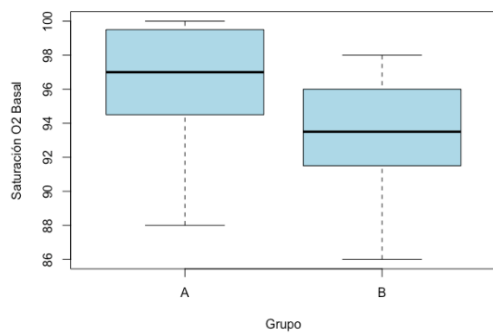


Figura 1 Muestra las características hemodinámicas y Basales de los pacientes a) Tensión Arterial sistólica, b) Tensión Arterial diastólica c) Frecuencia Cardiaca d) Frecuencia Respiratoria e) Saturación de Oxígeno.

En cuanto el índice Bispectral (BIS) basal, la media para el grupo A y B fue de  $83.25 \pm 12.35$  vs  $89.65 \pm 4.38$ , p valor 0.03 IC95% -12.45 -0.34, siendo que el grupo B presento un menor valor de BIS con respecto al grupo A. Fig. 2.

*Figura. 2 Índice Bispectral Basal*

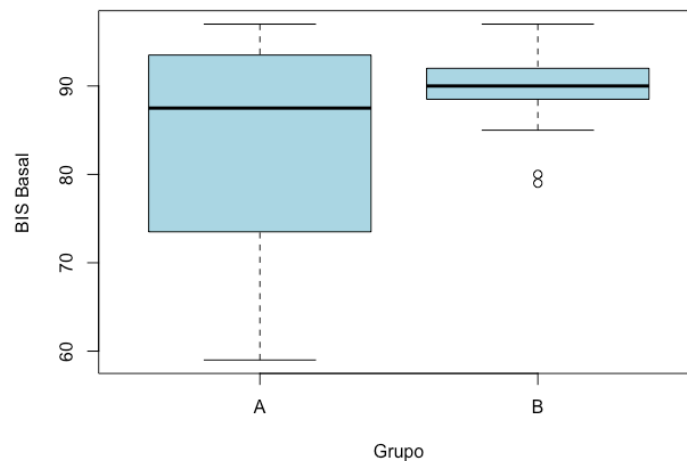


Fig. 2 Índice Bispectral Basal de los sujetos de estudio. Grupo A = Modelo Schinder, Grupo B =Modelo Eleveld.

Como se observó previamente,

las características hemodinámicas (Tensión Arterial Sistólica, Tensión arterial diastólica, Frecuencia cardiaca, Frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno) no fueron diferentes entre los grupos, interesantemente la media del BIS basal del grupo A fue menor respecto a la del grupo B.

### Concentración a sitio efecto del Propofol en la pérdida del estado de consciencia.

La concentración a sitio efecto para la pérdida de consciencia de Propofol general fue de 1.65 +/- 0.85 mcg/ml, interesantemente, según el modelo farmacocinético esta concentración cambio, mientras que para el grupo A esta fue de 2.1 mcg/ml (+/-) 0.71 esta fue menor el el grupo B, la cual fue de de 1.15 mcg/ml +/- 0.6 mcg/ml,  $p < 0.0001$ , (0.44-0.55). fig. 3.

*Figura. 3 CE a la pérdida del estado de Consciencia*

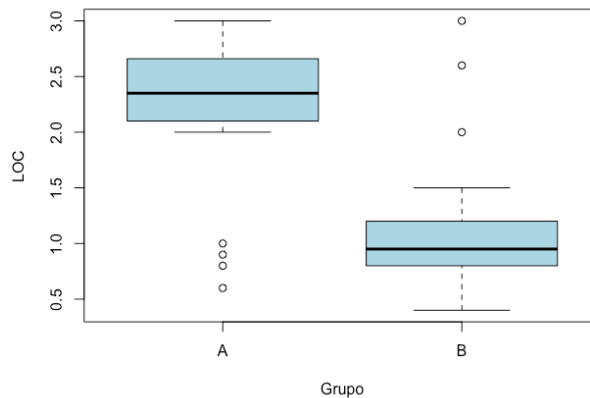


Fig. 3, Concentración a Sitio Efecto de Propofol a la pérdida del estado de consciencia. A= Grupo Schinder, B Grupo Eleveld con opioide.  $P < 0.05$

En cuanto al Índice bispectral asociado a la pérdida de consciencia, se observó una diferencia en cuanto al BIS en la que este fenómeno sucedió entre los grupos, el BIS asociado al LOC en ambos grupos fue de  $74.62 \pm 10.15$ , siendo inferior en el grupo A ( $69.26$  SD  $9.37$ ) en comparación del grupo B ( $80$  SD  $7.93$ ), con un valor de  $p < 0.001$ , para determinar si estos cambios no fueron secundarios al índice bispectral basal inferior del grupo A, se realizó el cambio del BIS basal con respecto al inicial ( $\Delta\text{BIS\_LOC}$ ) donde se observó que no fue secundario al modelo farmacocinético,  $p = 0.12$ . IC95%  $-1.07$  a  $9.77$ . (Fig 4)

Figura. 4 a) índice bispectral al LOC b) Delta BIS Basal - LOC

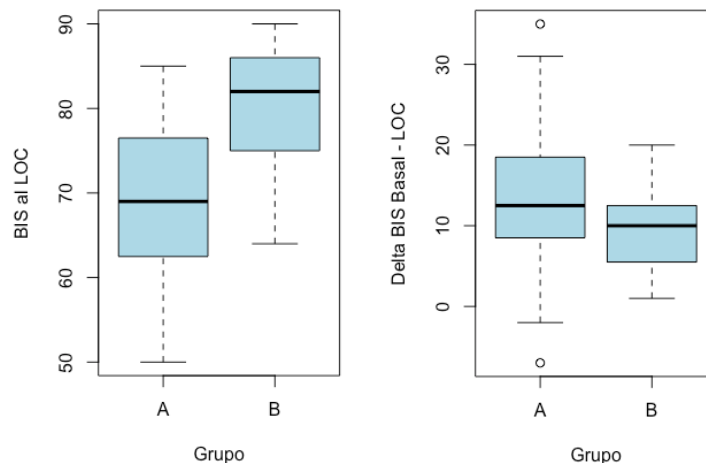


Fig. 4) Índice Bispectral. A) Representa el Índice Bispectral al momento de la pérdida del estado de consciencia, B) Representa la diferencia entre el BIS basal y el BIS a la pérdida del estado de consciencia. Se considero significativo un valor de  $P < 0.05$ .

Para determinar si estos cambios en el estado de consciencia y las concentraciones a sitio efecto tienen impacto en la estabilidad hemodinámica de los sujetos, primero se determinó la diferencia entre las variables hemodinámicas de los grupos. No se presentó diferencia en cuanto a la tensión sistólica arterial  $108.2 \pm 13.70$  vs  $115.2 \pm 18.44$ ,  $p = 0.1788$ , tensión arterial diastólica  $68.5 \pm 11.09$  vs  $68.6 \pm 12.48$ ,  $p = 0.97$ , Frecuencia cardiaca media durante LOC  $64.5 \pm 0.14$  vs  $68.55 \pm 10.52$ ,  $p\text{-value} = 0.22$ .

En cuanto a los parámetros respiratorios, no hubo diferencia en cuanto a la frecuencia respiratoria. La frecuencia respiratoria del grupo A fue de  $11 \pm 2$  vs  $10 \pm 1.8$ ,  $p = 0.73$ , al igual que saturación de oxígeno con un valor de  $p$  de 0.47.

Dada la naturaleza no lineal de las variables hemodinámicas y respiratorias, se calculó la diferencia entre la variable basal y su variable con respecto al tiempo durante el LOC ( $\Delta\text{Variable} = \text{Variable Basal} - \text{Variable LOC}$ ), donde se observaron los cambios con respecto al basal como se muestran en la tabla 2. No se observó diferencia entre las variables hemodinámicas, interesante, mientras que el grupo A presentó un incremento leve de la saturación de oxígeno ( $\Delta \text{SatO}_2 = -1.15$ ) este incremento fue mayor en el grupo B ( $\Delta \text{SatO}_2 = -3.55$ ),  $p$  para muestras pareadas 0.03 (IC 95% 0.18 a 4.6), fig 5.

Figura. 5 Delta SatO2 - Pérdida del estado de consciencia.

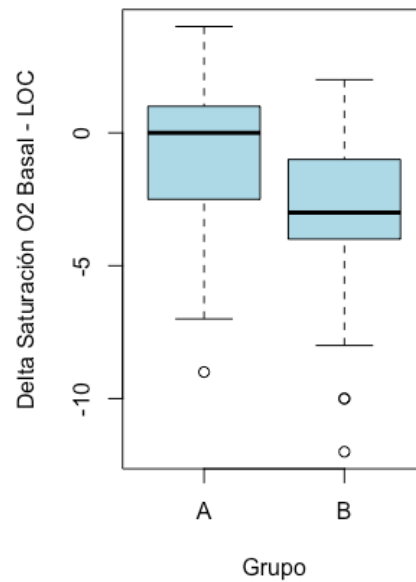


Fig. 5. Muestra la diferencia entre la saturación de oxígeno basal y la saturación de oxígeno a la pérdida del estado de consciencia, los valores negativos representan un incremento referente a la basal.

### Dosis total de fármacos

La dosis total media de los fármacos independientemente del grupo fueron de fentanilo 116 +/- 19.23 mcg, lidocaína 70.88 +/- 12.29 mg y Propofol 159.53 +/- 71.30 mg. Como era de esperar, la dosis total del opioide requerida para el procedimiento, la cual fue calculada a dosis ponderal no fue diferente entre los grupos, dosis total de fentanilo en el grupo A 116 +/- 22.10 mcg y B 117 +/- 16.42 mcg,  $p = 0.80$ , - 13.99 a 10.99 así como de la lidocaína utilizada como adyuvante, grupo A 69 mg +/- 12.90 y B 72 +/- 11.75 mg  $p = 0.41$ , -11.15 a 4.65, determinando que la disminución del BIS para el LOC así como



los cambios respiratorios no fueron secundarios a las dosis finales de estos fármacos, pero dando la posibilidad a que si fuese secundario a la dosis total de Propofol, ya que esta fue significativamente diferente entre ambos grupos, 191.35 +/- 55.95 mg para el grupo A, y 127.70 +/- 71.91 mg en el grupo B, valor de p de 0.003, IC95% 22.32 - 104.97 como se muestra en la figura 6.

Figura. 6 Dosis total de fármacos administrados

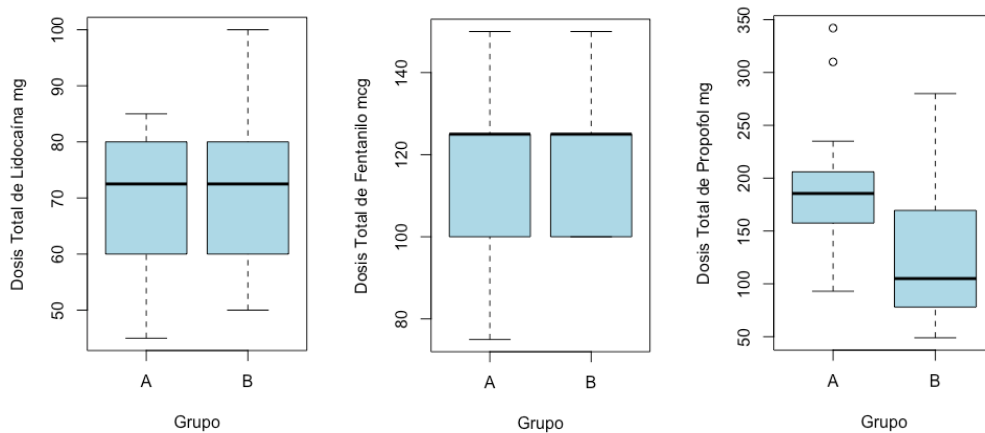
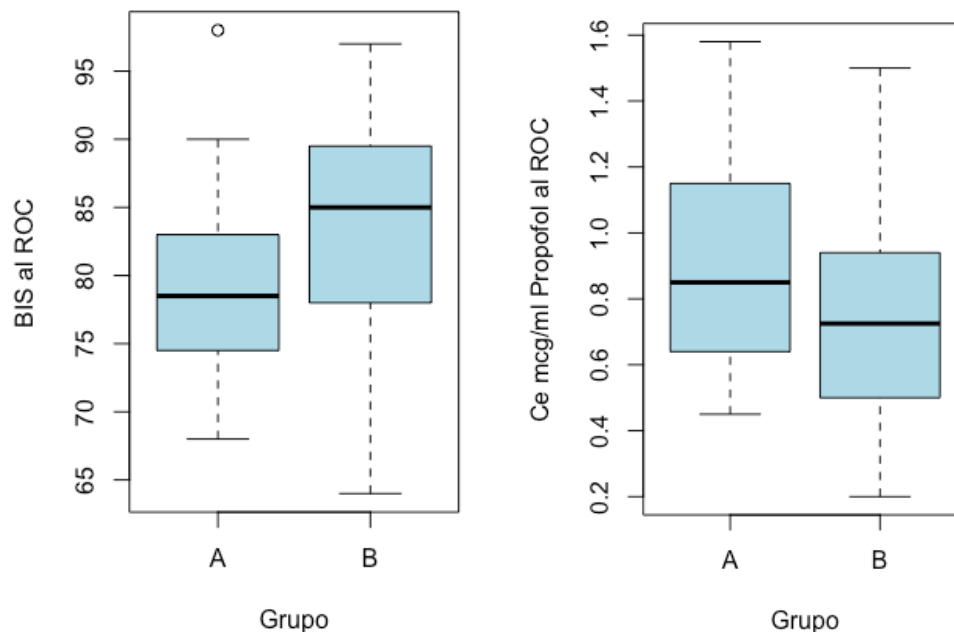


Fig. 6 Dosis totales de lidocaína (miligramos), Fentanilo (Microgramos) y Propofol (miligramos) administrados en el procedimiento total. Se Observa una menor dosis en el grupo de Eleveld en comparación de Grupo A.  $p < 0.05$ .

### Concentración a sitio efecto del Propofol en el retorno del estado de consciencia.

El retorno a la consciencia general se presentó en una concentración a sitio efecto de Propofol de 0.81 mcg/ml, a diferencia de la pérdida del estado de consciencia, la concentración no difirió entre ambos grupos (A = 0.91 SD 0.31 vs B= 0.72 SD 0.31, valor de P 0.06, IC -0.01 a 0.39), esto sucedió de igual forma al BIS para el retorno a la consciencia, con un BIS general de 81.20 SD 8.57, para el grupo A de 79.15 SD 7.08 y grupo B de 83.25 SD 9.57, valor de P 0.13, IC95% -9.50 a 1.30). Fig 7.

*Figura. 7 BIS a la pérdida del estado de consciencia.*



**Figura 7 Muestra la asociación entre del BIS y la pérdida del estado de consciencia en los diferentes modelos farmacocinéticos. A) Muestra el valor del Índice BIS al momento del ROC. B) Muestra la concentración a sitio a efecto de Propofol en la cual ocurrió la recuperación del estado de consciencia. A= Grupo Schinder, B= Grupo Eleveld.**

### **Cambios Hemodinamicos y respiratorios durante el ROC**

A diferencia de los cambios que se presentaron en el LOC, el modelo farmacocinético no influyo en ninguna covariable respiratoria o hemodinámica durante el ROC (Tabla 3). Estas características se repitieron con respecto a las variables hemodinámicas basales de los pacientes como se había observado previamente, mientras que no hubo cambios respectivos a la frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, frecuencia respiratoria, si hubo un cambio estadísticamente significativo en cuanto a la diferencia entre la saturación basal del grupo A (-1.6 SD 2.72) y el grupo B (-4.15 SD 4.51), valor de p de 0.03, IC95% 0.14 - 4.95. fig. 8.

Figura. 8 Delta de signos vitales Basales - ROC

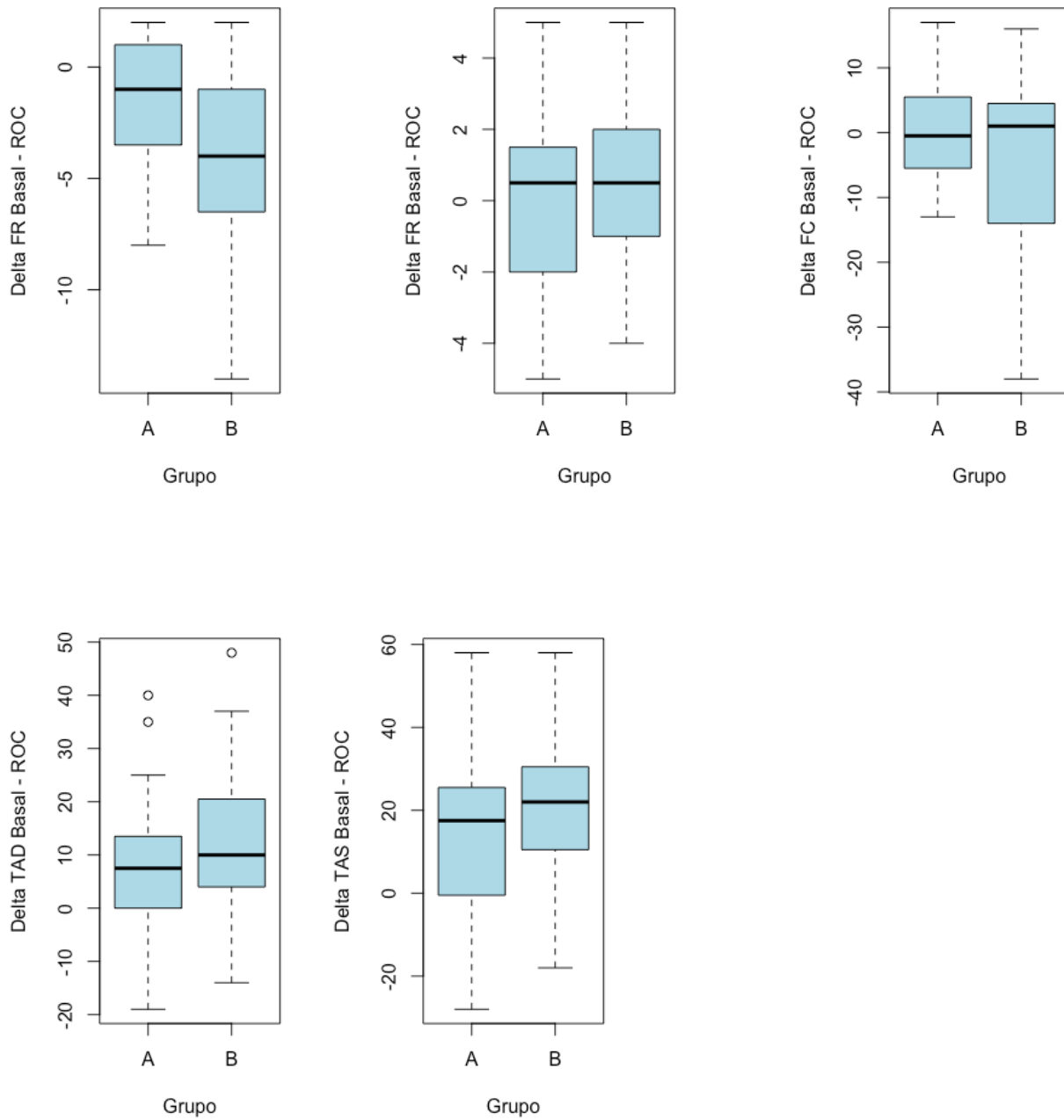


Fig. 8. Muestra el delta (Diferencia) entre los signos vitales basales y al momento del ROC.  
A) Frecuencia cardiaca B) Frecuencia Respiratoria, C) D) Tensión Arterial diastólico E) Tensión Arterial Sistólica.

## Discusión

La Anestesia Total Intravenosa (TIVA) en sus dos modalidades, TIVA Manual y TIVA – Infusión Guiada por Objetivo (TCI, por sus siglas en inglés) se refiere al uso de fármacos de vía intravenosa para el mantenimiento de los diferentes objetivos anestésicos, hipnosis, analgesia, bloqueo neuromuscular y amnesia.

El Propofol es un fármaco intravenoso que ha modificado la forma de administración de anestésicos intravenosos, dado a su rápido inicio de acción, perfil de seguridad y eliminación rápida. La administración

Los modelos farmacocinéticos son modelo que emplean características farmacocinéticas-farmacodinámicas del comportamiento de un fármaco en una población establecida, ajustando estos valores a diferentes covariables que son responsables del comportamiento del fármaco en el organismo, ejem. Edad, genero, sexo, peso, talla. Diversos modelos se han desarrollado a través del tiempo, con el propósito de poder estimar la concentración de un fármaco en plasma y el sitio efecto con el objetivo de guiar la meta terapéutica deseada durante el transoperatorio, ejemplos de estos modelos para Propofol es Marsh, Eleveld, Schinder, Paedfusor, Cortínez; el diseño de diversos modelos va secundario al cambio del comportamiento de estos fármacos en diversos grupos raciales, etarios, características antropométricas, entre otros. Siendo limitado a la validación de dichos estudios.

El modelo farmacocinético Schinder fue diseñado con un V1 fijo de 4.27 litros, en adultos de 70 kilogramos, con un V3 de 238 litros, únicamente hace ajuste del V2 a peso

utilizando la fórmula de  $18.9 - 0.391 \times (\text{edad} - 53)$  siendo el V4 y la constante de transferencia K21 las unidas ajustadas para edad, el tiempo para el equilibrio en sitio efecto es de 1.60 minutos utilizando la fórmula de James para la corrección del peso magro. En comparación, el modelo farmacocinético de Eleveld es un modelo basado en la alometría, con especial interés en aquellos pacientes con obesidad, así como un ajuste de la maduración del "Clearance" donde se consideran que la velocidad en la que el plasma esta libre de Propofol en unidad de tiempo tiene variaciones en el tiempo, a diferencia del modelo Schinder, que no realiza ajuste según el género, el modelo de Eleveld realiza este.

A pesar de ser dos modelos diseñados para múltiples poblaciones donde el modelo Eleveld tendría ventaja en poblaciones extremas de la vida así como en pacientes con sobrepeso, en nuestra población estudiada se observó que no había diferencias estadísticamente significativa en cuanto a edad, genero, índice de masa corporal, así como ambos grupos forman parte de la población inicial de estudio, sin embargo la forma (velocidad) y volumen del V1 y V3 se modifican en dichos modelos farmacocinéticos, en nuestro estudio se observaron cambios en el comportamiento clínico entre ambos modelos en poblaciones con características similares.

La validación de los modelos farmacocinéticos está basada en su capacidad de predicción de determinar la concentración farmacológica predicha con la concentración farmacológica medida entre las poblaciones dicha concentración si bien, idealmente debería causar el mismo efecto clínico, no se correlaciona con el mismo si la forma de administración se ha realizado de forma diferente aun siendo la misma dosis, en ensayos clínicos reportados por Emery Brown et al en el NEJM en 2011 se observó que la administración en bolo de Propofol <60 segundos vs la administración en 90 segundos

tenía mayor tiempo en tasa de supresión, en nuestro estudio observamos que la pérdida del estado de consciencia se produce en concentraciones a sitio efecto predichas más bajas en el modelo Eleveld en comparación del modelo Schinder sin afectar el índice bispectral en el cual este ocurría.

Independientemente de las concentraciones predichas y el efecto neurológico, estos cambios no se asociaron a cambios hemodinámicos, únicamente al nivel de saturación de oxígeno a la pérdida del estado de alerta, el uso de ambos modelos farmacocinéticos tampoco presento alteración en la dosis de opioide y anestésico local perfundido, pero si en la dosis total de Propofol administrado, esto posible a los cambios en el aclaramiento de Propofol en el modelo Eleveld, que aunque produce un LOC en  $C_e$  menores a Schinder a través del tiempo consume menos fármaco manteniendo el mismo BIS en los pacientes, haciendo énfasis en la importancia de la monitorización del neuromonitoreo en el transoperatorio, que aún a concentraciones predichas, los modelos farmacocinéticos pueden presentar variabilidad inter individual. Los modelos no presentaron alteración en el ROC de los sujetos.

## Conclusiones

- Independientemente de la capacidad de predicción de los modelos farmacocinéticos, el comportamiento y efecto clínico puede variar entre individuos.
- El uso de anestesia total intravenosa, así como cualquier otra técnica de hipnosis debe ser guiada por objetivos clínicos y terapéuticos independientemente de la predicción o cuantificación de concentraciones plasmáticas o alveolares.
- La seguridad de la anestesia debe ser enfocada a administrar la dosis necesaria para el efecto clínico esperado de los pacientes independientemente de la técnica empleada.



## Bibliografía

1. Schnider T. W., Minto Ch. F., Struys M. M. F., and Absalom A. R., The Safety Of Target Controlled Infusions. *Anesth Analg* 2016; V 122: 79-85.
2. Egan T. Target-Controlled Drug Delivery: Progress toward an Intravenous “Vaporizer” and Automated Anesthetic Administration. *Anesthesiology* 2003; 99:1214-9
3. Martínez T. TIVA-TCI, en pocas palabras. *Revista mexicana de anestesiología* 2013; V 36:S262-S266.
4. Miller. *Anestesia*. 9na edición. España: Elsevier;2021.
5. Avedaño F., Cortínez L.I., Ramírez-Paesano, C.R., Comparación del modelo de Cortínez de Schnider en perfusión continua de propofol controlada por objetivo de 3 mcg/ml, a biofase, en voluntarios sanos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2016; 63(10):556-563.
6. Dorrington KL and Poole W. The first intravenous anaesthetic: how well was it managed and its potencial realized?. *Br J Anaesth*. 2013; 110(1):7-12.
7. Struys M. M. F., Glen J. B., Absalom A. R., and Schnider T. W.,The history of Target-Controlled Infusion. *Anesth Analg* 2016; V 122: 56-59.
8. Vellinga R., Hannivoort L.N., Introna M., Touw D.J., Absalom A.R., Eleveld D., and Struys M.M.F., Prospective clinical validation of the Eleveld propofol pharmacokinetic-pharmacodynamic model in general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2021; V 126 (2): 386-394.
9. Hüppe T., Maurer F., Sessler D.I., Thomas Volk., and Kreure S. Retrospective comparison of Eleveld, Marsh, and Schnider propofol pharmacokinetic models in 50 patients. 2019; V 11 e22-e24.
10. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesth* 2018; 120: 942-59
11. Shafer Steven L. The evolution of pharmacokinetics. *Br J Anaesth* 2020; 124: 664 - 5
12. Yi J-M, Doh I, Lee S-H, et al. Predictive performance of a new pharmacokinetic model for propofol in underweight patients during target-controlled infusion. *Acta Anaesth Scand* 2019; 63: 448-54

13. Park JH, Choi SM, Park JH, et al. Population pharmacokinetic analysis of propofol in underweight patients under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2018; 121: 559-66
14. Eleveld DJ. Target-controlled-infusion for special populations: how different is different enough? *Acta Anaesth Scand* 2019; 63: 422-3
15. Araújo AM, Machado H, Pinho PG, Soares-da-Silva P, Falcao A. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling for propofol anesthesia guided by the bispectral index (BIS). *J Clin Pharmacol* 2020 May; 60: 617-28
16. Cortínez LI, Sepúlveda P, Rolle A, Cottin P, Guerrini A, Anderson BJ. Effect-site target-controlled infusion in the obese. *Anesth Analg* 2018; 127: 865-72
17. Cortínez LI, Anderson BJ, Penna A, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth* 2010; 105: 448-56

## Anexos

### Anexo 1. Carta de aprobación del comité de bioética

	<b>GOBIERNO DE MÉXICO</b>		<b>PEMEX</b> POR EL BIEN DE LA SOCIEDAD	
<b>Oficio</b>				<b>Fecha</b> Ciudad de México, a 14 de julio 2023
<b>Remite</b>	Dirección Corporativa de Administración Subdirección de Servicio de Salud Gerencia de Servicios de Médicos Hospital Central Norte Jefatura de Enseñanza e Investigación			<b>Número</b> I DCAS-SSS GSM-HCN-INV-0025-2023 <b>Número de expediente</b> BECA # 804660
<b>Destinatario</b>	Dra. Arantxa Ruiz Brito Medico residente de 4er. año Anestesiología HOSPITAL CENTRAL NORTE			<b>Antecedentes:</b> <b>Número(s):</b> <b>Número único de expediente:</b> <b>Fecha(s):</b>
<b>Asunto</b>	CARTA DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO			<b>Aviso</b> <input type="checkbox"/>

Notificamos que ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación, el protocolo, sometido para evaluación del estudio clínico, con el título:

**"Comparación de las concentraciones in sitio efecto para sedación inconsciente guiado por bis entre los modelos farmacocinéticos de Propofol TCI Schneider vs Elefeld, en pacientes sometidos a sedación para colonoscopia de marzo 2023 a junio 2023 en el Hospital Central Norte"**

Por lo tanto, han sido autorizados por los Comités de este Hospital para realizar dicho estudio en las instalaciones del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, como investigador responsable.  
Sin más por el momento, quedamos de usted

**ATENTAMENTE**

 Dra. Mónica Griselda Villano Mendoza Comité de Investigación Registro Cofepris 18CL09002035 presidenta	 Dr. Aldo Fragoso Díaz Comité de Ética en Investigación Registro de Cobiética-09-CEI-001-20220117 Presidente
 Dr. Hector Santillan Paredes SPA Jefatura de Enseñanza e Investigación Hospital Central Norte	

Elaboró: rf

Página 1 de 1



GOBIERNO DE  
MÉXICO



De **Comité de Investigación**

Nota Informativa

Fecha: 14 de julio del 2023

Para **Dra. Arantxa Ruíz Brito**  
Médico residente de Anestesiología

Atención al Dr. Héctor Paredes Santillán  
SPA Jefatura de Enseñanza e Investigación

Asunto **Protocolo "Comparación de las concentraciones en sitio efecto para sedación inconsciente guiado por bis entre los modelos farmacocinéticos de propofol TCI Schnider vs Elefeld, en pacientes sometidos a sedación para colonoscopia de marzo 2023 a junio 2023 en Hospital Central Norte PEMEX".**

En relación con el protocolo titulado "Comparación de las concentraciones en sitio efecto para sedación inconsciente guiado por bis entre los modelos farmacocinéticos de propofol TCI Schnider vs Elefeld, en pacientes sometidos a sedación para colonoscopia de marzo 2023 a junio 2023 en Hospital Central Norte PEMEX", me permito informarle que los y las integrantes del Comité de Investigación realizaron una cuidadosa evaluación de su estudio y acordaron mantener el dictamen de: **Aceptado**.

Atentamente

Dra. Mónica Griselda Arreola Méndez  
Comité de Investigación Registro Colegial 18CL39002035  
Presidenta



14 JUL. 2023

## Anexo 2. Consentimiento informado.

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**“COMPARACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES A SITIO EFECTO PARA SEDACIÓN INCONSCIENTE GUIADO POR BIS ENTRE LOS MODELOS FARMACOCINÉTICOS DE PROPOFOL TCI SCHNIDER VS ELEVELD, EN PACIENTES SOMETIDOS A SEDACIÓN PARA COLONOSCOPIA DE MARZO 2023 A JUNIO 2023 EN HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX”**

### CARTA DE CONSENTIMIENTO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído la información que se me ha entregado. Los médicos-investigadores me han explicado claramente en qué consiste la investigación en la que participaré. Mi participación en el proyecto es enteramente voluntaria y soy libre de rehusar a tomar parte o a abandonar en cualquier momento, sin afectar ni poner en peligro mi atención médica futura.

Consiento en participar en este proyecto, he tenido la oportunidad de plantear mis dudas, temores y expectativas respecto al estudio. Se me ha proporcionado información suficiente acerca de todo lo referente al estudio, han respondido todas mis preguntas, me han dado información complementaria del proyecto y me han dado tiempo para tomar mi decisión.

Ciudad de México \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Investigador: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

\*Revisar la Guía Operativa para la Conformación y Operación del Comité de Ética en investigación en las Unidades Médicas de Petróleos Mexicano

### Anexo 3. Cronograma de actividades

# ACTIVIDAD	MES CALENDARIO PROGRAMADO AÑO 2022											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 Selección del tema									X			
2 Búsqueda bibliográfica y estructuración de protocolo										X	X	
3 Revisión de protocolo por enseñanza HCN											X	X
4 Revisión y aprobación por comité de bioética institucional												X

# ACTIVIDAD	MES CALENDARIO PROGRAMADO AÑO 2023											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Muestreo y recolección de datos			X	X								
Análisis estadístico				X	X							
Redacción de resultados					X							
Presentación de avances						X	X					
Presentación de resultados								X				

### Anexo 4. Hoja de recolección de datos.

<b>NOMBRE:</b>		<b>FECHA:</b>	
<b>EDAD:</b>	<b>ASA: I      II      III</b>		
<b>FICHA:</b>	<b>GRUPO:</b>  (A)_____ PROPOFOL SCHNIDER (B)_____ PROPOFOL ELEVELD		
<b>PESO:</b>			
<b>TALLA:</b>			
<b>NÚMERO DE PARTICIPANTE:</b>			

**1. RESPUESTA HEMODINÁMICA Y GRADO DE SEDACIÓN**

<b>PARÁMETRO</b>	<b>Iniciales</b>	<b>Pérdida de la consciencia</b>	<b>Recuperación de la consciencia</b>
Tensión arterial			
Frecuencia cardíaca			
Frecuencia respiratoria			
Pulsioximetría			
BIS			

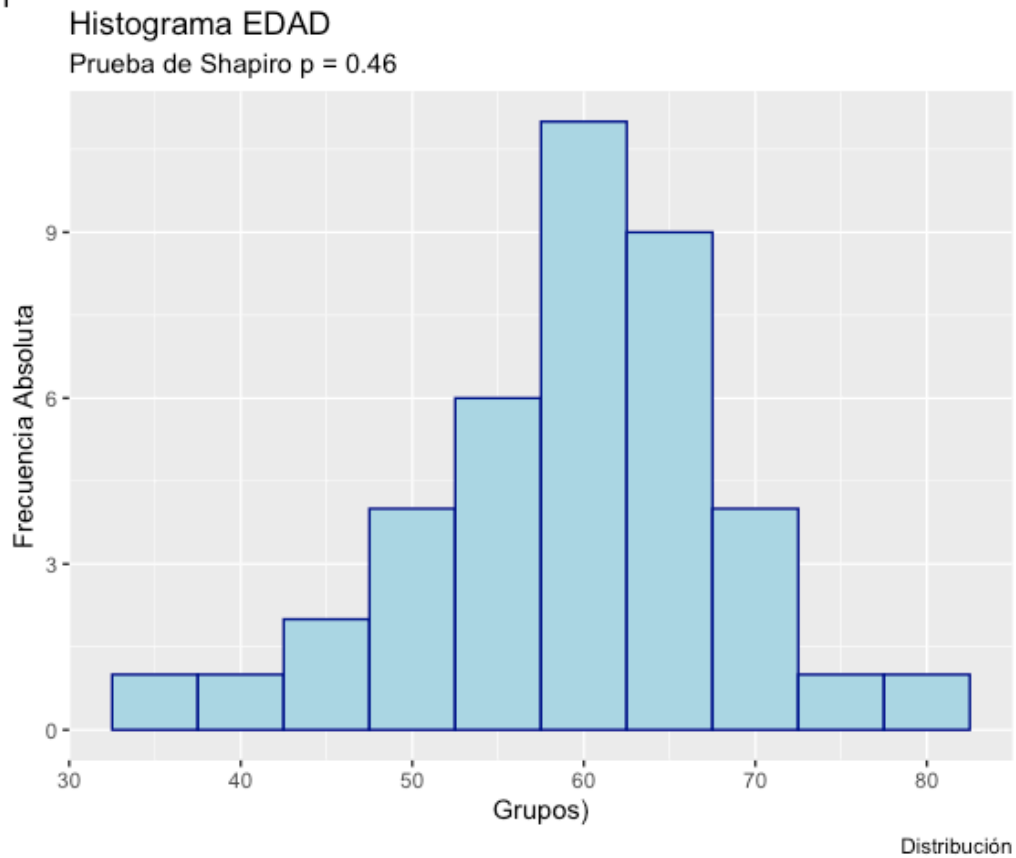
**2. CONCENTRACIONES DE PROPOFOL**

	<b>Pérdida de la consciencia</b>	<b>Recuperación de la consciencia</b>
<b>Concentración a sitio efecto (mcg/ml)</b>		

**3. DOSIS TOTAL DE PROPOFOL \_\_\_\_\_ MG IV**

## Anexo 5. Gráficos de normalidad (Histogramas)

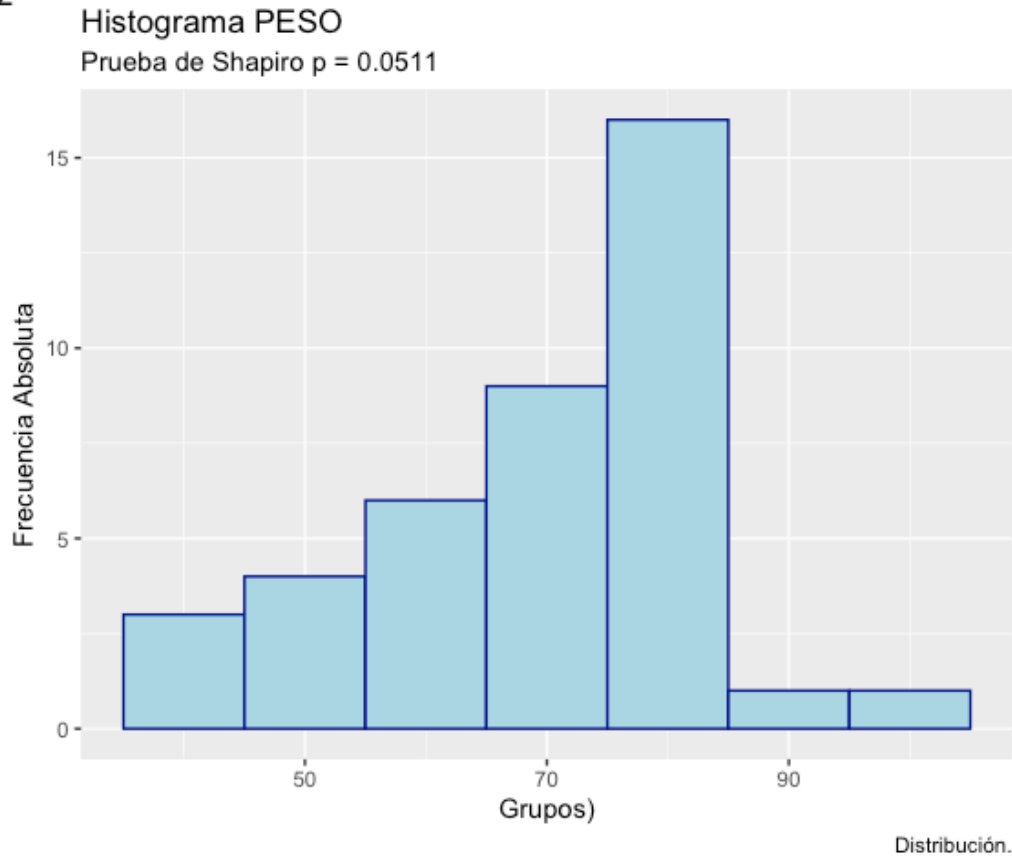
Supl. Fig 1



*Suplementario Fig 1 Histograma de frecuencia absoluta que muestra la distribución de la edad entre el grupo de estudio. Se observa una distribución paramétrica de la covariable de forma visual, con un valor de  $p < 0.5$  en la prueba de Shapiro-Wilk.*

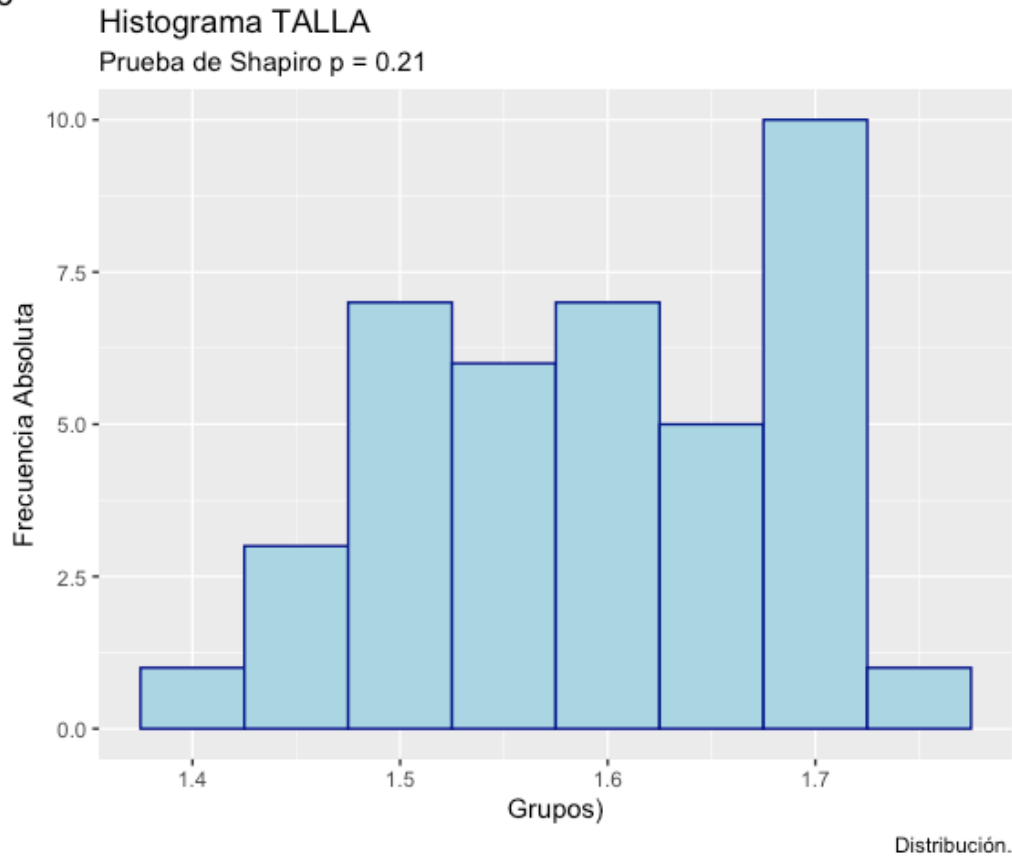


Supl. Fig 2



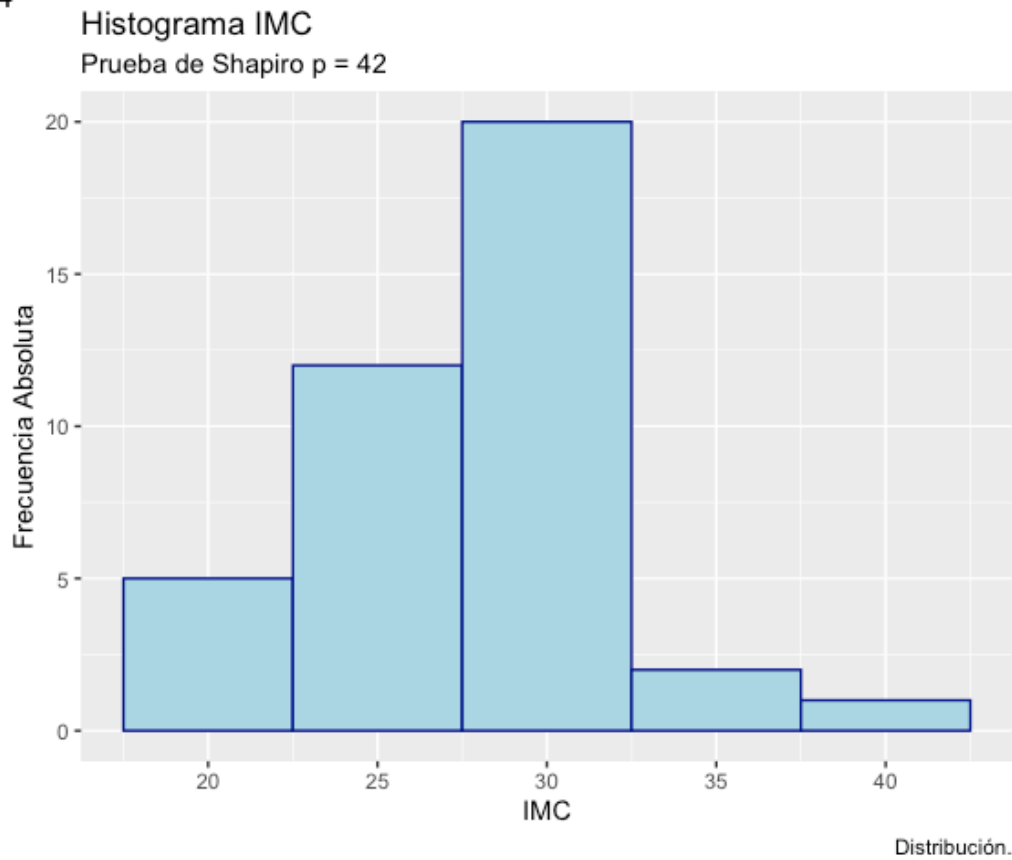
Suplementario Fig 2 Histograma de frecuencia absoluta que muestra la distribución del PESO entre el grupo de estudio. Se observa una distribución paramétrica de la covariable de forma visual, con un valor de  $p < 0.5$  en la prueba de Shapiro-Wilk.

Supl. Fig 3



Suplementario Fig 3 Histograma de frecuencia absoluta que muestra la distribución de la TALLA entre el grupo de estudio. Se observa una distribución paramétrica de la covariable de forma visual, con un valor de  $p < 0.5$  en la prueba de Shapiro-Wilk.

Supl. Fig 4



Suplementario Fig 4 Histograma de frecuencia absoluta que muestra la distribución del IMC entre el grupo de estudio. Se observa una distribución paramétrica de la covariable de forma visual, con un valor de  $p < 0.5$  en la prueba de Shapiro-Wilk.