



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA.

**“CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA EFECTIVA DE PROPOFOL EN PERFUSIÓN
CONTROLADA POR OBJETIVO PARA SEDACIÓN CONSCIENTE EN
PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICOS DE CORTA DURACIÓN”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

DR. PEDRO GARCIA CHAVEZ

ASESORES:

DR. RAMON TOMAS MARTINEZ SEGURA

DR. JORGE IVAN URBIETA ARCINIEGA

DR. GABRIEL OLIVERA MORALES

DR. ARTURO SILVA JIMENEZ

MEXICO, D.F.

2011



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.

DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA
DIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE

DR. EDGARDO BUSTILLOS
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. ARTURO SILVA JIMENEZ
JEFE DE SERVICIO, PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL CENTRAL NORTE.

DR. RAMON TOMAS MARTINEZ SEGURA
ASESOR DE TESIS Y MEDICO ADSCRITO
DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DR. GABRIEL OLVERA MORALES
ASESOR DE TESIS Y MEDICO ADSCRITO
DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DR. JORGE IVAN URBIETA ARCINIEGA
ASESOR DE TESIS Y MEDICO ADSCRITO
DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL CENTRAL NORTE PETROLEOS MEXICANOS

DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MÉDICA

TITULO:

**“CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA EFECTIVA DE PROPOFOL EN PERFUSIÓN CONTROLADA
POR OBJETIVO PARA SEDACIÓN CONSCIENTE EN PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICOS DE
CORTA DURACIÓN”**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Pedro García Chávez

DOMICILIO. Rinconada y Diligencias No. 31

COL. Lomas Verdes la Alteña III.

CP. 53 120

DEL. Naucalpan

Correo electrónico. anesthesiop@hotmail.com

DR. RAMON TOMAS MARTINEZ SEGURA
PROFESOR ASOCIADO DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA Y
ASESOR DE TESIS

DR. JORGE IVAN URBIETA ARCINIEGA
PROFESOR ASOCIADO A LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA Y
ASESOR DE TESIS

DR. GABRIEL OLVERA MORALES
PROFESOR ASOCIADO DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA Y
ASESOR DE TESIS

DR. ARTURO SILVA JIMENEZ
JEFE DE SERVICIO, PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ANESTESIOLOGIA

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Por creer y hacer de mi una persona soñadora y triunfadora, por haberme brindado un gran apoyo y ejemplo durante toda mi formación como profesionista y como persona, por darme los principios con los cuales nos podemos conducir por la vida. A ti papa por haberme mostrado el camino de la superación y sobre todo gracias a ti mamá por todo el apoyo moral y emocional que me diste porque gracias a lo grande que eres hiciste de mi una persona valiosa y con una gran humildad para el ejercicio de mi profesión.

A MIS MAESTROS

Por enseñarme que la Anestesiología no es solo una rama de la medicina es una práctica por la cual podemos aliviar de una manera muy importante el sufrir y padecer de nuestros pacientes. Por enseñarme a tratar y ser tratado con respeto y dignidad. Gracias por su amistad

A MI ESPOSA.

Gracias por todo tu apoyo tan incondicional y por todo el amor que has sabido mantener durante este tiempo, se que el tiempo que te mereces lo has sacrificado por mí, pero sabes que todo lo que hago y haré de ahora en adelante será para compensarte por todo lo que has hecho por mí. Sabes que eres lo más lindo y más valioso que pueda tener.

A MIS AMIGOS

Por todo su apoyo tan incondicional y por su gran amistad, al estar con ustedes el trabajo diario se hace mucho más ligero. Gracias por todo.

INDICE

1. Índice	5
2. Introducción	6
3. Marco Teórico	8
4. Justificación	22
5. Preguntas de investigación	23
6. Hipótesis	24
7. Hipótesis nula	24
8. Objetivo general	25
9. Tipo de estudio	26
10. Definición del universo	26
11. Tamaño de la muestra	26
12. Criterios de inclusión	27
13. Criterios de no inclusión	27
14. Criterios de eliminación	27
15. Variables	28
16. Medición operacional	32
17. Procedimiento	34
18. Recursos	37
19. Cronograma	38
20. Análisis estadístico y resultados	39
21. Consideraciones éticas	40
22. Medidas de bioseguridad	41
23. Análisis de resultados	43
24. Discusión	43
25. Conclusiones	46
26. Referencias bibliográficas	52
27. Anexos	54

INTRODUCCIÓN

La anestesia intravenosa total (TIVA) es un procedimiento anestésico utilizado con mucha frecuencia para el desarrollo de procedimientos diagnósticos o terapéuticos dentro y fuera del quirófano, teniendo como características la anestesia general balanceada (en la que se utiliza fármacos inhalados e intravenosos) y en la TIVA (solo emplea la vía intravenosa), lo que disminuye la polución ambiental generada por los anestésicos generales inhalados. Otra ventaja es que al utilizar TIVA se puede proveer los componentes del estado anestésico por separado de acuerdo a las necesidades de cada paciente, nos referimos a la analgesia, la ansiólisis, la sedación consciente e inconsciente, la hipnosis, el bloqueo neuromuscular, la protección neurovegetativa y la reducción de la respuesta simpático-adrenérgica secundaria al estímulo nociceptivos. Hoy en día es común utilizar TIVA guiada por objetivo (TCI= Infusión Control Target) en la cual los dispositivos empleados para su desarrollo muestran en todo momento las concentraciones plasmáticas y en biofase del fármaco (por ejemplo propofol) calculadas por modelos matemáticos hipotéticos lo que ofrece la posibilidad de predecir los efectos clínicos de una forma muy estrecha, favoreciendo un estado anestésico adecuado, con mínimos efectos colaterales, lo que hace de la TIVA TCI un procedimiento anestésico seguro, aun con pacientes que presentan un gran deterioro orgánico por diferentes co-morbilidades que requieren una resolución terapéutica diagnóstica o quirúrgica. En la actualidad con el desarrollo de nuevos fármacos con perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos más adecuados como propofol y remifentanil, revitalizan su utilización en la práctica clínica habitual.

Desde sus comienzos, la anestesiología se caracterizó por la administración de gases o líquidos volátiles por vía inhalatoria, manteniéndose las condiciones aptas para realizar una intervención quirúrgica con éter, cloroformo u óxido nitroso.

En la década de los 40's, la idea de mantener un paciente anestesiado con la combinación de un barbitúrico de acción corta y morfina entusiasmó de sobremanera a los anestesiólogos clínicos, utilizándose esta técnica en

numerosos casos durante la Segunda Guerra Mundial. Lamentablemente, el total desconocimiento farmacológico de tiopental y su uso inapropiado (especialmente en pacientes hipovolémicos), provocó verdaderas catástrofes intraoperatorias, definiéndose en aquella época a la anestesia con tiopental como: *“un método ideal para hacer eutanasia” Halford FJ, Anesthesiology, 1943.*

Para un manejo adecuado de la TIVA, se requiere conocer algunos conceptos de farmacología básica y fundamentalmente de farmacocinética para poder predecir los tiempos en que las drogas utilizadas mantendrán el efecto terapéutico buscado.

Las nuevas vías de eliminación de los fármacos modernos, eliminan imponderables efectos fisiopatológicos, eliminando casi por completo el riesgo de recuperación prolongada.

MARCO TEORICO

PROPOFOL

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

El propofol es el 2,6-di-isopropil-fenol (IC 35868). Su peso molecular es de 178. El propofol puro se presenta bajo la forma de un líquido claro o discretamente amarillo pajizo, muy poco soluble en el agua (coeficiente octanol/agua de 15 para un pH = 7,4) y con un pKa en el agua de 11. Su disolvente es una emulsión lipídica a base de aceite de soja, de fosfátidos de huevo y de glicerol (aceite de soja al 10 %). Es entonces isotónico y posee un pH neutro. La farmacocinética del propofol obedece a un modelo tricompartmental [1].

El propofol está estrechamente ligado a las proteínas humanas (97-98 %), en particular a la albúmina y a los eritrocitos. Su metabolismo es rápido por glucoroconjugación y sulfoconjugación hepáticas [1]. Los productos de degradación son solubles en el agua y excretados por el riñón (más del 88 % de la dosis inyectada). Menos del 1 % de la dosis se elimina sin metabolizar en la orina y el 2 % en las heces. El volumen del compartimiento central (V1) es del orden de 15 a 20 lts. y el volumen de distribución en estado de equilibrio (VdSS) está comprendido entre 150 y 700 lt. El aclaramiento metabólico del propofol es muy elevado, del orden de 25 a 35 ml-kg-min.

Es superior al flujo sanguíneo hepático, lo cual traduce la existencia de otros lugares de biotransformación, tal como lo han demostrado los estudios farmacocinéticos realizados durante la fase anhepática de los trasplantes de hígado. [2]

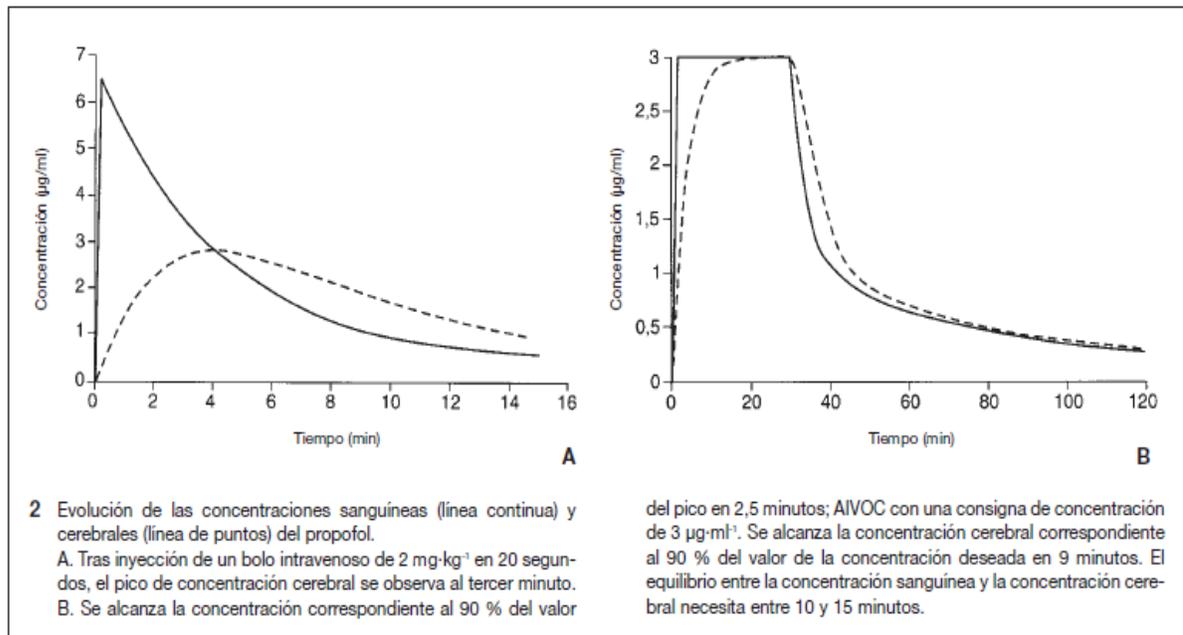
Dicho intervalo se denomina histéresis y se resume mediante el parámetro farmacocinética T1/2ke0 (2,9 min). Así, tras una inyección por bolo intravenoso, el pico de la curva del efecto cerebral se observa entre el segundo y el tercer minuto.

Noción de vida media contexto

La disminución de las concentraciones se debe entonces al metabolismo de la molécula y al retorno muy lento del propofol desde el compartimiento profundo hacia la sangre (fig. 1).

Esto explica que la vida media de eliminación final del propofol sea larga (del orden de 3,5 horas) En caso de perfusión de corta duración, la vida media contextual del propofol es del orden de 5 a 10 minutos. [4]

Fig. 1



Factores de variación de la farmacocinética

Sexo: En la mujer, cuando se expresan los parámetros en función del peso, el volumen de distribución está disminuido y el aclaramiento aumentado. La implicación clínica de estas modificaciones parece ínfima, pero podría explicar el despertar más rápido en relación con el hombre. [1]

La media residual medida y la media absoluta residual medida para los modelos farmacocinéticos fueron calculadas al examinar la calidad de la predicción para la diferente población. [5]

Edad: La edad es el principal factor de variación de la farmacocinética del propofol. La disminución del volumen del compartimiento central V_1 y del aclaramiento (-20%) explica que, a dosis idéntica, la concentración medida es más importante en el anciano que en el joven. La disminución de la proteinemia provoca igualmente un aumento de la concentración de propofol libre. Debido a una disminución del gasto cardíaco, los fenómenos de distribución se ven perturbados. Por el contrario, los parámetros farmacodinámicos no parecen diferentes de los del adulto joven [1].

Insuficiencia renal y hepática: La farmacocinética del propofol en los pacientes cirróticos y con insuficiencia renal difiere poco de la del adulto sano. Por el contrario, en el alcohólico crónico las dosis de inducción son más elevadas ($2,7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) [1].

Efectos sobre el sistema nervioso central

Efectos hipnóticos y sobre las funciones cerebrales superiores: Tras una inyección de un bolo intravenoso de $2,5\text{ mg/kg}$ en 20 segundos, la pérdida de la conciencia es rápida (intervalo brazo-cerebro de unos 30 segundos) y dura una media de 5 a 10 minutos. Es dos veces más potente que el tiopental (de 1:1,3 a 1:2,89 en función del criterio escogido). El fracaso de estos modelos para predecir con precisión la evolución temporal de la concentración arterial del fármaco en los primeros minutos después de la administración es el resultado de esta suposición errónea y ha sido ampliamente descrita. [6]

Efectos sobre la hemodinámica cerebral: Aunque el efecto directo sobre la vascularización cerebral *in vitro* parece ser una vasodilatación, el propofol posee una acción vasoconstrictora *in vivo*, como lo muestra el aumento de las

resistencias vasculares medidas (+50 %) y la disminución de entre el 21 y el 51 % del gasto sanguíneo cerebral (GSC)[1]. El consumo cerebral de oxígeno (CMRO₂) disminuye el 36 %, pero el acoplamiento GSC-CMRO₂ está conservado. Sigue luego una disminución de la presión intracraneal (PIC) del orden del 30 %. La autorregulación cerebral y la reactividad al CO₂ se mantienen en el individuo sano.

Efectos electrofisiológicos: Para una posología responsable de una sedación clínica con conservación de la conciencia, el ritmo normal alfa se transforma en un ritmo rápido beta [1]. Durante la pérdida de la conciencia aparecen ondas lentas y amplias (ritmo delta), entrecortadas con períodos de silencio eléctrico (*burst suppression*). Como máximo se observa un trazado isoelectrico. Por el contrario, el propofol administrado en perfusión continua modifica poco los potenciales evocados somestésicos y permite monitorizar de manera fiable la función medular durante la cirugía del raquis, a dosis de 30 mcg/ml se obtienen condiciones optimas para la monitorización de potenciales evocados. [7]

Efectos convulsivantes: Por el contrario, son frecuentes los movimientos anormales como mioclonías e hipertonías (pudiendo llegar al opistótonos), sobre todo en el niño y durante una inducción lenta (en perfusión continua). Estos fenómenos son observados más raramente en el momento del despertar. Los registros electroencefalográficos no demuestran sustrato epiléptico en estas manifestaciones [1]. Su origen parece, pues, subcortical, incluso medular, y pondría en juego diversos mecanismos (alteración de la transmisión de la glicina y del GABA responsable de una disminución de la actividad inhibitora medular).

Efectos cardiovasculares: La repercusión cardiovascular del propofol es bastante pronunciada y asocia clásicamente hipotensión arterial y disminución de la frecuencia cardiaca. Una dosis de inducción del 2 al 2,5 mg/kg-1 se acompaña de una caída del 25 al 40 % de la tensión arterial (sistólica, media y diastólica).

Este efecto es más marcado que el del tiopental. La caída del gasto cardíaco (-15 %) y del volumen de eyección sistólica (-20 %) es más moderada. Se observa una disminución de las resistencias vasculares sistémicas (-15 a -25 %) y del índice

de trabajo del ventrículo izquierdo (-30 %). Dentro de los efectos sobre el miocardio se presenta: disminución del volumen sistólico, del gasto cardíaco, disminución de la fuerza ventricular, acción inotrópica negativa con cambios en la impedancia de la aorta, de la postcarga ventricular y la elasticidad arterial eficaz a dosis dependiente; además es depresor de los barorreceptores. Dentro de los efectos vagales se presenta vasodilatación arterial y venosa, prolongación del periodo refractario, lentifica la frecuencia auricular y tiene efecto dromotrópico negativo mediado por los receptores muscarínicos M2. [8] [9]

Los factores de riesgo de la hipotensión arterial son una edad superior a los 65 años, la administración concomitante de derivados morfínicos, la cirugía abdominal y ortopédica, el sexo femenino, la toma de benzodiazepinas y de betabloqueantes y los pacientes ASA III. El propofol posee un efecto vasodilatador arterial sistémico y pulmonar [9] y aumenta la elasticidad y la resistencia aórticas. Estas modificaciones son debidas a una simpaticólisis rápida e intensa y a un efecto vasodilatador directo. Dicha simpaticólisis tendría un efecto más pronunciado en la circulación venosa que en la arterial.

La disminución de la carga preexistente explicaría la mala tolerancia al propofol en los pacientes con trastornos de la relajación del ventrículo izquierdo. La sensibilidad del barorreflejo está relacionado con las concentraciones sanguíneas de propofol, lo cual explica que este efecto sea máximo durante la inducción anestésica. En relación con el tiopental y con concentraciones compatibles con una utilización clínica, el propofol no desencadena un efecto inotrópico negativo notable, tanto en el animal como en el hombre [9]. La existencia de una cardiomiopatía hipertrófica no es un factor de riesgo.

Por el contrario, una isquemia del miocardio podría descubrir un efecto inotrópico negativo. En el ámbito coronario, existe una disminución del consumo de oxígeno del miocardio (MVO₂) y del gasto sanguíneo coronario con conservación de la relación aporte-demanda y una ausencia de producción de lactato.

Efectos respiratorios: El propofol tiene un efecto depresor respiratorio más pronunciado que el que se observa con el tiopental. Tras la inyección de un bolo intravenoso de 2,5 mg/kg en el individuo sano, Blouin et al observaron en los 15 primeros minutos una disminución del volumen corriente en torno al 60 % y un aumento de la frecuencia respiratoria en torno al 40 %. En cuanto a la mecánica ventilatoria, el propofol modifica principalmente el componente abdominal [39]. Pueden surgir apneas transitorias, cuya frecuencia y duración depende de la dosis administrada, de la velocidad de inyección y de las asociaciones medicamentosas (en particular del tipo de la premedicación y de la adición de derivados morfínicos). Con concentraciones de propofol del orden de 1 µg/ml, correspondiente a una sedación clínica, es decir, sin pérdida de conciencia, los parámetros ventilatorios no se ven alterados de manera significativa. La adición de un derivado morfínico (alfentanilo) potencia la hipoventilación alveolar, como da testimonio el aumento del CO₂ espirado recogido en la faringe [1]. El propofol y el tiopental disminuyen de manera similar la reducción de la respuesta al CO₂. Este efecto se halla aún presente en el paciente ya despierto, puesto que la normalización de la respuesta al CO₂ necesita alrededor de 20 minutos. La respuesta ventilatoria a la hipoxia se ve disminuida de manera similar a lo que se observa con el halotano [2].

Por el contrario, se mantiene la vasoconstricción pulmonar hipóxica, propiedad que es importante en el marco de la cirugía pulmonar [1]. El propofol aparece como el agente IV de elección para la inducción del paciente asmático. En las vías respiratorias superiores, el propofol produce una mejor relajación y una disminución de la sensibilidad del área orofaríngea en relación con el tiopental [10].

No obstante, este efecto se acompaña de una disminución del diámetro anteroposterior de la faringe a nivel del paladar blando, responsable de una disminución del volumen de la cavidad orofaríngea y de un riesgo de apnea obstructiva [2]. Estos efectos pueden ser en parte inhibidos por la administración de una PEEP (presión espiratoria positiva) nasal de 10 cm de H₂O.

Otros efectos

Efectos sobre la presión intraocular (PIO): La administración de propofol durante la inducción anestésica disminuye el valor de la PIO en el 30-50 % [1]. La intubación traqueal se acompaña de una nueva elevación de la PIO, que no sobrepasa, sin embargo, los valores preoperatorios.

Efectos alérgicos: Han sido señalados eritemas cutáneos en el 0,2 % de los pacientes [1]. Algunos casos de reacciones anafilácticas verdaderas han sido probados por pruebas paraclínicas. El agente responsable es la molécula del propofol y no el disolvente. Se ha descrito un riesgo alérgico cruzado con los curares no despolarizantes.

Dolor durante la inyección: El dolor provocado por la inyección de propofol es sentido de forma muy desagradable por parte del paciente. Su incidencia varía entre el 28 y el 90 %. Este dolor se debe a la molécula del propofol y no al disolvente, y parece de origen venoso. La posología es de 0,5 mg·kg⁻¹ y esta modalidad debe acompañarse de una oclusión de dicha vena, distal a su circulación, durante unos veinte segundos. Una solución más simple y más eficaz consiste en mezclar la lidocaína con el propofol en una proporción de entre 20 y 40 mg de lidocaína por 200 mg de propofol. Esta preparación ha de ser extemporánea y utilizada durante los 30 minutos siguientes. Finalmente, una última solución consiste en administrar un derivado morfínico antes del propofol. [1]

Se ha propuesto que sea tomada en cuenta la masa magra o *body mass index* (BMI) [1]. En la práctica, una posología estándar basada en un peso teórico de 70 kg está adaptada a los pacientes cuyo peso esté comprendido entre 60 y 90 kg. La dosis de inducción adecuada en el individuo de más de 60 años es de entre 1,6 y 1,7 mg·kg⁻¹. Esta dosis debe ser reducida aún en los muy ancianos (del orden de 0,7 mg·kg⁻¹)

Mujer embarazada y fecundación in vitro (FIV): En el marco de la anestesia para cesárea y en relación con el tiopental, el índice de APGAR de los recién

nacidos no se ve alterado en caso de inyección única de propofol durante la inducción anestésica. El propofol atraviesa la barrera placentaria, pero las concentraciones medidas en la sangre del cordón umbilical son débiles y no parecen tener significación clínica (relación F/M de 0,5 a 0,7). [1]

Cirugía cardíaca: No obstante, la disminución de la tensión arterial no se acompaña de isquemia del miocardio detectada por ECG en los pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada y que se benefician de un puente aortocoronario. [9]

Niños: La farmacocinética del propofol en el niño entre 3 y 11 años se caracteriza por un aumento del volumen de distribución y del aclaramiento relacionados con el peso. Estas modificaciones son todavía más marcadas en el niño de menos de 3 años. La vida media de eliminación final es similar a la del adulto. Estas particularidades farmacocinéticas necesitan el aumento de las posologías en el 50 % para la inducción (2,8 mg·kg⁻¹) y entre el 50 y el 100 % para el mantenimiento (10,5 mg·kg⁻¹·h⁻¹) [1].

VENTAJAS DE LA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL

Dentro de las ventajas que proporciona el mantenimiento de la anestesia intravenosa, comparada con la inhalatoria podemos destacar.

La regulación independiente de cada componente de la anestesia general, controlando por separado y durante los períodos intraoperatorios que así lo requieran la amnesia, la hipnosis, la analgesia, la relajación muscular y el bloqueo neurovegetativo. Esto reduce las dosis de las drogas utilizadas, obteniendo sólo el efecto terapéutico buscado y minimizando los efectos adversos de las mismas. [3]

Amplios márgenes de seguridad entre la dosis efectiva y la dosis letal de la mayoría de los agentes intravenosos utilizados. [4]

No requiere vaporizadores costosos ni analizador de gases en la máquina de anestesia, dado que estos son los únicos elementos que pueden garantizar una concentración determinada del agente anestésico en el circuito ventilatorio. Esto representa una ventaja económica notable en cuanto al equipamiento necesario.

Los vaporizadores no poseen limitación de concentración letal accidental del agente anestésico, dado que si inadvertidamente se mantiene un porcentaje de vaporización alto durante un período prolongado de tiempo, los efectos depresores pueden ser muy graves. No produce autoiatrogenia en los quirófanos ni polución en los ambientes quirúrgicos con las consecuencias ya demostradas para aquellos que trabajan en el área. [3]

No requiere que los mecanismos fisiológicos pulmonares funcionen adecuadamente, independizando la fisiopatología respiratoria de los resultados anestésicos intraoperatorios. La ventilación pulmonar deja de ser un elemento clave para la captación y eliminación de los agentes anestésicos, con lo cual se evitan los cambios farmacocinéticos producidos por la patología respiratoria. [3]

DESVENTAJAS DE LA ANESTESIA INTRAVENOSA TOTAL

Las mayores críticas que ha recibido la técnica son: El temor a la posibilidad de recuerdo de eventos operatorios (estado parcial de inconsciencia) dada la dificultad de monitorizar la profundidad del sueño durante el intraoperatorio.

El precio elevado de algunas drogas que se han popularizado como componentes de la TIVA.

La necesidad de bombas de infusión segura que permitan regular adecuadamente la velocidad de infusión, ya sea por volumen/tiempo o dosis/peso/tiempo.

La posibilidad de que exista déficit en la eliminación de algunas drogas en pacientes con insuficiencia hepática o renal. [3]

Administración por bolos intravenosos repetidos vs. Infusión intravenosa continua

La inducción de la anestesia a través de la administración de una dosis en bolo de un agente anestésico, se correlaciona con un rápido ascenso de la concentración plasmática de la droga que se equilibra velozmente con todos los tejidos ricamente irrigados (cerebro, corazón, riñón, etc.). De ésta manera, la pérdida de la conciencia es relativamente rápida para todas las drogas de uso clínico actual, siendo las diferencias de velocidad encontradas en la clínica un reflejo de la mayor o menor capacidad que tienen las drogas para difundir a través de la barrera hematoencefálica. La dosis, velocidad de inducción y duración del efecto de una dosis única de los agentes intravenosos, constituye información clínicamente valiosa. [11]

La administración de dosis adicionales en bolo para el mantenimiento de la TIVA, se asocia con fluctuaciones grandes en las concentraciones plasmáticas de la droga debido a la rápida redistribución que sufren estos fármacos hacia sitios menos irrigados pero con gran capacidad de almacenamiento de fármaco (músculo esquelético y tardíamente tejido graso). Estas fluctuaciones que se observan en el plasma tienen correlato tardío, pero evidente, en el sitio de acción (cerebro) por lo cual pueden asociarse con salidas temporarias de la concentraciones del rango terapéutico (fenómenos de despertar o efectos adversos).

Desde el punto de vista de su utilidad clínica, la TIVA mantenida con dosis divididas en bolo parece justificarse en procedimientos quirúrgicos breves en los cuales resulta suficiente con la administración de una o dos dosis adicionales además de la dosis inicial. Por motivos evidentes de acumulación, estas dosis adicionales deben ser menores que la dosis inicial y además están influenciadas por la intensidad del estímulo quirúrgico y la presencia e intensidad de asociaciones farmacológicas utilizadas en la TIVA.

Para evitar las fluctuaciones de concentraciones plasmáticas asociadas con la administración de dosis divididas en bolo se recurre a las infusiones intravenosas continuas (IIVC). Las mismas tienen como objetivo producir y mantener concentraciones dentro del rango terapéutico durante toda la anestesia. Sin una dosis de carga inicial, son necesarias cuatro vidas medias de la droga para alcanzar la concentración útil. Debido a esto, la TIVA debe inducirse con un bolo intravenoso (dosis de carga) e inmediatamente luego mantenerse por medio de la IIVC.

Ventajas adicionales de las IIVC sobre los bolos repetidos son el hecho de que se *reducen los requerimientos de droga un 20 a 30%*, se observan menos efectos adversos, se reducen los tiempos de recuperación y se disminuyen los costos en cuanto al procedimiento anestésico.

La importancia de garantizar un control preciso de los diferentes componentes de la anestesia ha impuesto un análisis profundo de las interacciones farmacológicas y de la relación concentración efecto. La farmacocinética describe los procesos a los que se somete el fármaco al ingresar al organismo desde su administración hasta su desaparición. [12] En anestesia, la farmacocinética describe los procesos a los que se somete al fármaco: absorción, distribución, redistribución, metabolismo y eliminación sobre el tiempo, ejemplificando la relación dosis-concentración. Tras el bolo intravenoso existe un retardo en el equilibrio entre la concentración plasmática y la concentración en el sitio efector (histéresis), donde los fenómenos de redistribución y aclaramiento tienen un valor importante para poder alcanzar una concentración constante en la biofase, por lo que se requiere una perfusión continua que reemplace el fármaco que se pierde por aclaramiento, para mantener el efecto clínico, por lo que la farmacodinamia describe lo relacionado a la cinética de receptores ($\text{droga} + \text{receptor} = \text{complejo droga-receptor}$) lo que nos facilita entender la relación concentración-efecto. Por tal motivo, existe la necesidad en la práctica de la Anestesiología, de contar con parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos más exactos aplicados a modelos matemáticos y computarizados asistidos por ordenador o computadora

para facilitar la titulación de las concentraciones plasmáticas deseadas y predecir sus efectos clínicos, pues durante una anestesia, por lo regular los agentes anestésicos se administran por un periodo corto, inferior a 24 hrs.[13]

Para entender la farmacocinética de los anestésicos es imperativo conocer algunos términos: en una anestesia intravenosa de forma manual es importante determinar algunos conceptos primero saber que los modelos matemáticos que explican de una mejor manera la distribución del fármaco en el organismo son los modelos lineales compartamentales. En términos más sencillos esto se grafica con tres sistemas hidráulicos o cilindros llenos de agua que están conectados entre sí, representados como un V_1 V_2 y V_3 . [14] Donde V_1 es el más importante de los tres pues dentro de este se incluyen órganos y tejidos con alta perfusión entre ellos cerebro y medula espinal, que es el lugar en donde actuarán la mayoría de nuestros fármacos anestésicos y donde nos interesa que se dé la diana entre el fármaco y receptor de fármaco. [14] : V_2 y V_3 los compartimentos periféricos están compuestos por tejidos y órganos en los que la cinética y la importancia de la acumulación (o la disipación) del agente son diferentes a las del compartimento central. [15] Estos compartimentos corresponden a tejidos esplácnico y músculo (equilibrio rápido) y el tejido adiposo (equilibrio lento). La suma de los volúmenes de los compartimentos es el volumen aparente de distribución en equilibrio (V_{ss}). La cual es una constante de proporcionalidad que relaciona la concentración plasmática del agente en equilibrio con la cantidad total del agente presente entonces en el organismo.

Durante el mantenimiento de la anestesia, el anesesiólogo intenta mantener una concentración eficaz adaptada a la intensidad del estímulo. Para mantener una concentración plasmática estable C_{ss} , el agente debe ser administrado a la misma velocidad que es eliminado del compartimento central. Para sustancias cuya farmacocinética es multicompartmental, es decir, casi todos los agentes intravenosos utilizados en la práctica diaria, el agente se distribuye hacia periferia tanto como se elimina del organismo. [16] Posterior a la inducción se presentó un pico plasmático del medicamento, este se determina por una dosis de carga que

es igual a concentración plasmática por el volumen de distribución del medicamento administrado, posterior a este pico plasmático sucede un decremento en la concentración plasmática secundario a fenómenos de distribución del fármaco a través de los compartimentos periféricos.

Es la respuesta del paciente, que muestra si la anestesia es apropiada o no, la que va a imponer en último caso la velocidad de administración del agente. La respuesta a una sustancia y a una concentración dada, varían considerablemente de un individuo a otro; consecuentemente, es esencial mantener en cada individuo la concentración que le conviene. Las concentraciones anestésicas eficaces varían según el tipo de cirugía. Al final de la cirugía se necesitan concentraciones menores y por lo tanto un ajuste permanente de la velocidad de infusión. Si la velocidad de perfusión se muestra insuficiente, para un estado anestésico, habrá que administrar simultáneamente una nueva dosis de carga o aumentar la velocidad de perfusión para elevar la concentración del medicamento y obtener el efecto esperado.

Los sistemas de perfusión asistidos por computadoras TCI (*infusión controlada por objetivo*) están basados en modelos farmacocinéticos hipotéticos, facilitando la ministración continua de los agentes intravenosos con una mayor precisión y eficacia, por lo que él médico solo debe seleccionar la edad, peso del paciente, el fármaco a utilizar, la concentración plasmática deseada o la tasa de infusión para el mantenimiento de la hipnosis, analgesia,[17] incluso algunos sistemas computarizados aproximan la concentración tanto plasmática como en sitio efector, con lo que se reducen las fluctuaciones en biofase evitando la acumulación y facilitando el recobro de los efectos farmacológicos, situación que reduce los costos. [17] De esta forma la dosificación del fármaco depende de la concentración alcanzada en la biofase y el efecto observado, más que de la dosis por kilo de peso.

El empleo de dispositivos de infusión por computadora (Graseby 3,500 con sistema Diprifusor) para el mantenimiento de una concentración plasmática objetivo o blanco, derivado de parámetros farmacocinéticos poblacionales ha

resultado con buenos niveles de sedación y mantenimiento en procedimientos diversos en más de 88% de los casos. Existiendo en la literatura gran cantidad de estudios que enmarcan las ventajas de los sistemas computacionales con parámetros farmacológicos comparados con las prácticas manuales convencionales (bolos e infusión a gravedad).

Los modelos de 3 compartimentos basados en la concentración de fármaco después de una administración rápida no caracteriza el volumen central de distribución y se pueden administrar dosis que excedan la concentración objetivo con sistemas tradiciones o manuales; el sistema TCI basado en cinética poblacional incluida en el software produce desviaciones mínimas de la concentración objetivo y poca modificación de la respuesta clínica durante la infusión de un fármaco. [8]

Se ha comparado la concentración plasmática de propofol con TCI para colocación de mascarilla laríngea siendo de 6 $\mu\text{g/ml}$ y para la intubación orotraqueal 4 $\mu\text{g/ml}$.

La monitorización por métodos no invasivos del tipo de índice biespectral y/o potenciales evocados auditivos han demostrado ser de utilidad para evaluar el nivel de sedación y pérdida del estado de conciencia durante infusiones con propofol.

El método más simple y usado desde 1997 para medir la sedación e hipnosis inducida es el uso de índice biespectral, sin embargo la entrevista postoperatoria seguirá siendo el estándar para la evidencia de conciencia y despertar transoperatorio. [8]

JUSTIFICACION

Existiendo en la literatura gran cantidad de estudios que enmarcan las ventajas de los sistemas computacionales con parámetros farmacológicos comparados con las prácticas manuales convencionales (bolos e infusión a gravedad).

El empleo de infusiones computarizadas es una práctica utilizada en todo el mundo, tratando de compararlo como un “vaporizador intravenoso” que sienta las bases de administración automática de agentes anestésicos intravenosos. Y con esto los sistemas de administración de fármacos pretenden ser más exactos, confiables y predecibles, disminuyendo las dosis ineficaces o sobredosis de los medios manuales. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas requeridas durante el evento anestésico-quirúrgico tienen distintos valores y éstos deben ajustarse de acuerdo a la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica de cada paciente y la magnitud del estímulo quirúrgico.

El presente estudio se realiza con objeto de conocer las concentraciones plasmáticas de propofol en TCI necesarias para lograr sedación consciente en procedimientos anestésicos de corta duración, así como identificar las concentraciones plasmáticas de propofol relacionadas con la emersión anestésica, recuperación postanestésica y egreso a domicilio cuando se trata de procedimientos ambulatorios.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

La aparición de nuevos fármacos permite mantener un adecuado estado de hipnosis para producir diferentes estados de conciencia, así como el obtener el estado de sedación (superficial o profunda) en donde la premisa más importante es que no exista recuerdo o memoria que afecte el despertar en el paciente. Así como mantener una estabilidad hemodinámica y un aspecto importante es tratar de encontrar la cantidad precisa para producir los efectos deseados; estos son los retos que le han permitido al anestesiólogo enfrentarse en la actualidad ya que la gran variedad de fármacos han servido para tener las diferentes opciones para mejorar y seleccionar de acuerdo a las necesidades del paciente.

Por los beneficios que nos brinda este tipo de procedimiento anestésico, nos obliga a realizar la pregunta de investigación de este trabajo:

¿Cuál es la concentración plasmática necesaria de propofol en perfusión continua guiada por TCI para lograr la sedación consciente en procedimientos anestésicos de corta duración en la población derechohabiente del Hospital Central Norte de Pemex?

HIPOTESIS VERDADERA

La concentración plasmática de propofol en perfusión guiada por TCI entre 1.5-3.0 mcg/ml serán suficientes para alcanzar y mantener la sedación conciente en pacientes sometidos a procedimientos anestésicos de corta duración, sin repercutir en la emersión anestésica y alta a su domicilio cuando se trate de procedimientos ambulatorios.

HIPOTESIS NULA

La concentración plasmática con propofol en perfusión guiada por TCI entre 1.5-3.0 mcg/ml no serán suficientes para alcanzar y mantener la sedación conciente en pacientes sometidos a procedimientos anestésicos de corta duración, sin repercutir en la emersión anestésica y alta a su domicilio cuando se trate de procedimientos ambulatorios.

OBJETIVO GENERAL

El presente estudio está encaminado en valorar el grado de sedación conciente perioperatoria y el despertar postanestésico mas breve en procedimientos anestésicos de corta duración, utilizando anestesia intravenosa con objetivo de concentración con propofol en perfusión a concentraciones entre 1.5– 3.0 mcg/ml, en la población derechohabiente del hospital Central Norte de PEMEX en el periodo comprendido del 1 de mayo de 2011 al 31 de Julio de 2011.

Con el objeto de comprobar que la farmacocinética de propofol cuando se utiliza en TCI permite calcular a cada instante la cantidad de fármaco necesaria para lograr la sedación conciente y con esto brindar un estado de confort al paciente durante el procedimiento anestésicoquirúrgico.

Determinar si las concentraciones entre 1.5-3 mcg/ml que se van a utilizar con la bomba de perfusión en la población derechohabiente de Pemex van a producir el grado de sedación conciente perioperatorio y el despertar postanestésico con los mínimos efectos indeseables.

6.1. Objetivos específicos

- **Evaluar** las concentraciones necesarias de propofol en perfusión continua con objetivo de concentración para lograr el estado de sedación conciente en pacientes sometidos a procedimientos anestésicos de corta duración.

- **Evaluar** el tiempo de despertar posterior al cierre de la perfusión, así como el egreso más rápido de la unidad de cuidados postanestésicos

- **Evaluar** el grado de sedación al término del procedimiento anestésico y al ingreso a la unidad de cuidados postanestésicos.

- **Evaluar** el estado hemodinámico, así como los efectos indeseables de los fármacos utilizados.

TIPO DE ESTUDIO

Se realizara un estudio clínico controlado y de correlación de escalas.

DEFINICION DEL UNIVERSO

De una población (**derechohabientes del hospital central norte Pemex**) que asisten para realización de procedimientos anestésicos cortos (legrado uterino instrumentado LUI, histeroscopías, endoscopias, colonoscopias, tenolisis, toma de biopsias, resección de lipomas, etc), a un lapso de tiempo de **3 meses** se determino el estudio de **26 pacientes** por grupo que se efectuara la acción a la realización de la sedación o efecto sedativo para procedimientos anestésicos cortos que cumplan los requisitos para ser aceptados en el estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

De la variable concentración a sitio de efecto de propofol a 4.9 ± 1 mcg/ml, con un valor β 0.1 y un valor α de 0.05 y un índice de confiabilidad de 0.95 % se obtuvo un valor de 26 por grupo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Pacientes con edad entre 18 y 60 años
- 2.- Cualquier sexo, femenino y masculino
- 3.- Que sean derechohabientes de Pemex
- 4.- Que tengan una clasificación de ASA I, II y III.
- 5.- Con un estado hemodinámico estable previo al procedimiento.
- 6.- Que no sean alérgicos al huevo o a la soya.
- 7.- Que hayan aceptado participar en el estudio y firmar consentimiento.
- 8.- Que se les haya administrado ketorolaco 1mg/kg/peso durante el transoperatorio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1.- Pacientes con edad menor a 18 años y mayores de 60 años
- 2.- Que no sean derechohabientes de Pemex
- 3.- Que tengan una clasificación de ASA IV y V
- 4.- Que cursen con inestabilidad hemodinámica.
- 5.- Que se haya realizado el procedimiento anestésico fuera del periodo comprendido del 1 de mayo de 2011 al 31 de julio de 2011.
- 6.- Que no hayan aceptado participar en el estudio.
- 7.- Pacientes con tabaquismo crónico intenso mayor a 10 gr al día.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- 1.- Que el procedimiento quirúrgico se presente algún tipo de complicación sea quirúrgica o anestésica
- 2.- Que se haya decidido cambiar de técnica anestésica durante el transoperatorio
- 3.- Que el procedimiento anestésico tuvo una duración mayor a una hora.

DESCRIPCION DE VARIABLES.

Variable Independiente:

- Tratamiento farmacológico experimental
- Propofol al 1% jeringa prellenada de de 500 mg/50ml.

Variable Dependiente:

- Sedación conciente.
- Concentración plasmática sitio efector
- Variabilidad hemodinámica
- Efectos indeseables

11.1 Definición conceptual de variables.

Variable Independiente

PROPOFOL.

Su uso actualmente se ha extendido a todas las especialidades quirúrgicas e incluso médicas, ya que también ha demostrado su valor en procedimientos terapéuticos, estudios especiales y en cuidados intensivos. Se utiliza para sedación, inducción, hipnosis, mantenimiento, efecto anticonvulsivante, disminución de tasa metabólica cerebral, disminución de presión intracerebral (PIC), etc. Actúa de manera inespecífica en membranas lipídicas y parcialmente en el sistema transmisor inhibitorio (GABA_A) aumentando la conductancia del ion cloro y en concentraciones altas desensibiliza el receptor GABA_A con supresión del sistema inhibitorio localizado en la membrana post-sináptica, a nivel de sistema límbico. En hipocampo tiene potente actividad depresora cortical.

No produce tolerancia en exposiciones repetidas. Produce disminución de presión intracraneal manteniendo la presión de perfusión cerebral.

A la vez es un potente depresor de la ventilación. El propofol inhibe el flujo de calcio en músculo liso vascular, potencializa la vasodilatación inducida por ATP y potasio, inhibe los efectos endoteliales por sustancias vasodilatadoras (factor hiperpolarizante-derivado de endotelio, óxido nítrico, prostaciclínas).

Después de la administración IV disminuye la concentración plasmática (Cp) por la distribución compartamental, su perfil está basado en un modelo tricompartmental teniendo fijación en proteínas mayor de 95%. 1ra fase distribución (T $\frac{1}{2}$ dist. 2-4 minutos). 2da fase eliminación metabólica (T $\frac{1}{2}$ el. = 30-60 minutos). 3ra fase redistribución lenta (T $\frac{1}{2}$ redist. = 6-10 horas).

Metabolismo por conjugación hepática en propofol-glucurónido. Excreción urinaria 87.7% y fecal 1.6%. Aclaramiento 30 ml/kg/min. En base a su tasa de aclaramiento se menciona la posibilidad de metabolismo extrahepático (sobrepasa el flujo sanguíneo hepático), cosa que se ha demostrado en trasplante renal en fase anhepática. El pulmón toma parte en la eliminación de propofol a 2-6 diisopropil-1-4 quinol. Posee propiedades ansiolíticas, antieméticas y antipruriginosas. Produce disminución de presión arterial media y en presión pulmonar sin reducción significativa del gasto cardíaco sin modificar la perfusión.

No se asocia con hipertermia maligna en personas susceptibles.

Bomba de infusión en base a objetivo de concentración.

Son dispositivos electrónicos con software y hardware que nos permiten administrar de forma precisa fármacos en cantidades mínimas, realizando infusiones continuas que son utilizadas en la práctica médica como en la anestesiología utilizados durante el evento anestésico quirúrgico que nos permiten la precisión en la administración.

Variable Dependiente.

Sedación consciente

Es un estado médico controlado de depresión de la conciencia que permite mantener todos los reflejos de defensa de la vía aérea, el paciente conserva su habilidad de tener su vía aérea libre en forma independiente y continua, permite una adecuada respuesta al estímulo físico o verbal, hay respuesta a órdenes verbales. es decir, el paciente está tranquilo, no dormido. No necesariamente cursa con analgesia, o si se ha combinado un analgésico con el sedante, permite procedimientos de un nivel de dolor muy leve.

Se utilizara la escala de valoración de alerta/sedación por observador del autor *Chemik DA, Gillings D* de evaluación de escala para el uso del Midazolam intravenoso, escala validada para medir sedación que se correlaciona con índice biespectral (BIS) y la escala análoga visual y consta de 5 características importantes

- Capacidad de respuesta
- Lenguaje
- Expresión facial
- Ojos
- Puntaje o calificación.

Concentración en sitio efector o biofase.

La ciencia en la anestesiología crea conceptos como vida media ke_0 , vida media sensible al contexto, histéresis, biofase o sitio efector. La creación de estos conocimientos nos permite, ofrecer un estado anestésico adecuado, en donde se garantice un control más preciso de los diferentes componentes de la anestesia, en los distintos compartimentos del organismo, como la relación concentración-

efecto clínico. Los considerables progresos en el desarrollo de técnicas de cálculo y la tendencia de que los microprocesadores cada vez sean más pequeños y fáciles de transportar, sean dispositivos de perfusión o computadoras portátiles facilitan una anestesia intravenosa con objetivo de concentración.

El sitio efector o biofase, es el microambiente en él que las moléculas del fármaco se ponen en contacto con los sitios de acción como receptores, canales y bombas iónicas.

DEFINICION OPERACIONAL

- Medición del estado de sedación a través de la **escala de Alerta/sedación por observador**

CAPACIDAD DE RESPUESTA	LENJUAGE	EXPRESION FACIAL	OJOS	PUNTOS
Responde rápidamente al oír su nombre en tono normal	Normal	Normal	Mirada limpia, no ptosis	5
Respuesta letárgica al oír su nombre en tono normal	Habla de forma torpe o lenta	Relajación moderada	Mirada vidriosa, ptosis ligera (menos de la mitad del ojo)	4
Solo responde al decir su nombre en voz alta o repetidamente	Farfulla o habla muy lentamente	Relajación importante	Mirada vidriosa y ptosis importante	3
Solo responde al pincharle o sacudirlo	Solo reconocen algunas palabras	-	-	2
No responde al pincharle o sacudirle	-	-	-	1

La escala valora cuatro categorías diferentes: capacidad de respuesta, lenguaje, expresión facial y ojos. Se da una puntuación de 1 a 5 a cada categoría. La puntuación final se obtiene seleccionando la puntuación de la categoría menos puntuada (por ejemplo: un paciente con 4 puntos en capacidad de respuesta, expresión facial y ojos y 2 puntos en lenguaje, se le asignaría una puntuación final de 2). [18]

- Medición de la concentración plasmática a través de TCI.

Tras el bolo intravenoso existe un retardo en el equilibrio entre la concentración plasmática y la concentración en el sitio efector (histéreis), donde los fenómenos de redistribución y aclaramiento tienen un valor importante para poder alcanzar una concentración constante en la biofase, por lo que se requiere una perfusión continua que reemplace el fármaco que se pierde por aclaramiento, para mantener el efecto clínico, lo que nos facilita entender la relación concentración-efecto

Estado de sedación.

Estado controlado en el cual el individuo se encuentra bajo efecto farmacológico, durante el cual se mantienen las funciones vitales dentro de parámetros que aseguran una perfusión indispensable a los diferentes órganos y sistemas lo cual permite preservar la homeostasis del individuo. Para tener monitorizada esta área que es donde se desempeña el trabajo del anestesiólogo, surgieron diferentes parámetros que se conocen hasta este momento, entre los que tenemos:

Tensión Arterial.

Es un parámetro para la vigilancia de la estabilidad hemodinámica, analgesia y el estado de hipnosis del paciente. Se define la presión ejercida por la sangre en las paredes de los vasos sanguíneos encargados de mantener la perfusión a los tejidos, de tal forma que permita una homeostasis corporal. Puede realizarse una medición no invasiva con baumanómetro de presión conectado a un monitor siendo cuantificada cada 5 minutos. Los valores normales de la presión se consideran por debajo de 129 y por arriba de 80 mmHg en cuanto a la sistólica, por su parte la diastólica no mayor de 90 mmHg y por arriba de 40 mmHg. Entendiendo a la presión arterial media a aquella presión mínima que nos

asegura mantener la perfusión adecuada a los órganos, la cual tiene un valor por arriba de 60 mmHg. Se obtiene realizando la siguiente ecuación.

PAM: Presión sistólica MENOS presión diastólica ENTRE 3 MAS la presión diastólica.

Electrocardiografía y frecuencia cardiaca.

Es un parámetro que es parte de la monitorización indicada para valorar la función cardiaca así como la estabilidad hemodinámica, la cual consta de 12 derivaciones 3 unipolares 3 bipolares y 6 precordiales o torácicas con la medición grafica y cuantitativa del numero de latidos por minuto.

Saturación de oxígeno.

Es la medición no invasiva del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos; se consideran cifras normales por arriba del 90%. Se realiza con un aparato llamado pulsioxímetro o saturómetro.

La pulsioximetría mide la saturación de oxígeno en la sangre, pero no mide la presión de oxígeno (PaO_2), la presión de dióxido de carbono ($PaCO_2$) o el pH. Por tanto, no sustituye a la gasometría en la valoración completa de los enfermos respiratorios. Sin embargo supera a la gasometría en rapidez y en la monitorización de estos enfermos. Los aparatos disponibles en la actualidad son muy fiables para valores entre el 80 y el 100%, pero su fiabilidad disminuye por debajo de estas cifras.

PROCEDIMIENTO

El trabajo se llevara a cabo posterior a la aprobación del protocolo por un comité local de bioética e investigación del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos y la aceptación por escrito del consentimiento informado en primer lugar para el procedimiento anestésico como tal y en segundo lugar para el estudio de investigación. El modelo metodológico de este estudio propone: El presente estudio se realiza con objeto de conocer las concentraciones plasmáticas de propofol en TCI necesarias para lograr sedación consciente en procedimientos anestésicos de corta duración, así como identificar las concentraciones plasmáticas de propofol relacionadas con la emersión anestésica, recuperación postanestésica y egreso a domicilio cuando se trata de procedimientos ambulatorios.

Se seleccionaran una muestra de 26 pacientes por grupo en forma aleatoria y de doble ciego para conocer la terapéutica de los efectos farmacológicos de los grupos de sedación.

La selección de pacientes se realizará tomando en cuenta la programación quirúrgica semanal del HCN Pemex y los pacientes que ingresan como urgencia a un procedimiento anestésicoquirúrgico.

Se aleatorizará bajo un sistema de rdbomización secuencial de una tabla tomada del libro de estadística, se segara el estudio a doble ciego para paciente e investigador de acuerdo a una distribución de grupos:

- Grupo A fentanil 3-4 mcg/kg, propofol en TCI a concentración variable de acuerdo a valoración clínica (rango aproximado 1.5-3.0 mcg/ml), Midazolam 25 mcg/kg en bolo inicial dosis única.
- Grupo B fentanil a misma dosis, propofol igual a concentración variable, placebo a la misma cantidad en ml.

Los diferentes tipos grupos de fármacos a utilizar serán preparados por investigador o agente externo, se etiquetaran y se codificaran de acuerdo a lo

planeado. Se utilizara una escala de medición de sedación/alerta por observador de 4 características (capacidad de respuesta, ojos, lenguaje y expresión facial), así como la correlación clínica y farmacológica en la administración de propofol en perfusión a concentración precisa y a medición en que se presenta la pérdida del estado de conciencia.

Se continuara con el manejo anestésico ya establecido y el uso de analgésico para el postoperatorio. En el quirófano se procedió a registrar las variables hemodinámicas y las concentraciones plasmáticas en 2 hojas, la primera de registro anestésico utilizado por el servicio de anestesiología y la segunda la hoja de registro para los fines de estudio. Se estimo la vigilancia de los signos vitales con la monitorización de la presión arterial por medio del uso de un baumanometro automático registrando presión arterial sistólica, diastólica, registro de frecuencia cardiaca, oxímetro de pulso, desde el momento en que se inicia el procedimiento anestésico.

Posterior a un minuto se toman las variables Tensión arterial y la frecuencia cardiaca y concentración plasmática en sitio efector, además se valora la presencia de reflejo palpebral, respuesta verbal, depresión respiratoria, estado de conciencia, recabando estos datos a cada minuto los primeros 5 minutos con la escala de alerta/sedación de Chemik DA. Posteriormente se valorara cada 5 minutos, la bomba con el programa TCI administra una dosis de carga inicial, automáticamente perfunde a la velocidad necesaria para mantener las concentraciones en sitio de efector previamente establecidas. La jeringa de la bomba es una jeringa prellenada 500 mg en un volumen de 50 ml la cual contiene propofol al 1%. Todo esto realizando vigilancia en forma permanente a través de los monitores que se utilizaron para la seguridad del paciente, así también se realizará el conteo y mediciones de los tiempos anestésicos y el registro y la vigilancia de la presencia o ausencia de efectos adversos, así como los requerimientos de fármacos. Los pacientes pasaran a una sala de cuidados de post anestésicos para continuar con la vigilancia de efectos residuales con monitoreo de signos vitales también y la búsqueda intencionada de efectos ya

documentados que nos permitan identificar alteraciones que comprometan la integridad del paciente.

RECURSOS

Los fármacos los proporciono la unidad médica de adscripción tales como son Midazolam, fentanil, propofol. Monitores de vigilancia postanestésica tipo Datex Omheda, donde se registran los signos vitales de manera continua o programado por horario. Computadora unidades de USB, cartuchos de tinta, bomba de perfusión intravenosa con sistema TCI.

Dentro de los recursos humanos, participaron médicos anesthesiólogos adscritos al servicio del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, así como médicos residentes en formación de la especialidad de anestesiología, personal de enfermería que se encuentren en el área de Cuidados Postanestésicos y hospitalización.

Recursos financieros, el gasto por la investigación del estudio, así como los gastos suscitados para el mantenimiento y terminación del estudio los proporciono el investigador, con un costo aproximado papelería, uso de computadora, reclutamiento de paciente; \$15 000

CRONOGRAMA

Planteamiento del problema		
Marco teórico		
	Procedimiento anestésico quirúrgico	
	Registro de procedimientos	
		Análisis de resultados
		Entrega de protocolo
MARZO-ABRIL	MAYO-JUNIO-JULIO	AGOSTO

ANALISIS ESTADISTICO

1. Medición. variables demográficas con pruebas de medidas de tendencia central promedios, desviación central conocer la distribución normal o libre con pruebas de Kolmogorov - Shapiro Well , se realizara análisis de varianza de 2 factores con prueba post hoc de Tuckey en caso de que los datos sean libre de distribución se realizara análisis de varianza de dos clasificaciones por rangos o prueba de Friedman
2. Medición de los signos vitales (TA, FC, saturación de oxígeno,) así como signos clínicos como el reflejo palpebral, se calculara medidas de tendencia central con promedio y desviación estándar, el cálculo de las diferencias con curva normal con t de student para muestras independientes en caso de curva libre se realizara por medio de CHI 2 para 2 muestras , en todos los casos se considera significativo el valor de p menor o igual a 0.05

CONSIDERACIONES ETICAS

Dentro de las consideraciones éticas, nuestro estudio se apego a las Declaraciones Internaciones de Investigación (Helsinki) así como a la Ley General de Salud en los Estados Unidos Mexicanos, tomando en cuenta el artículo 7mo Fracción VIII, Capítulo IX artículo 77Bis Fracción I, II, III IV, IX, X. artículo 77Bis38 Fracción V, VI, Artículo 100, 101 y 102, buscando ante todo el beneficio de los pacientes.

Artículo 77 bis 38.- Los beneficiarios del Sistema de Protección Social en Salud tendrán las siguientes obligaciones:

*V. Cumplir las recomendaciones, prescripciones, tratamiento o procedimiento general al que haya aceptado someterse;

*VI. Informarse acerca de los riesgos y alternativas de los procedimientos terapéuticos y quirúrgicos que se le indiquen o apliquen, así como de los procedimientos de consultas y quejas.

Artículo 100

La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud; V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes; VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, y VII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD

Las reacciones adversas a esperarse con la aplicación de las perfusiones intravenosas en base a objetivo de concentración (propofol) y demás fármacos adyuvantes para el mantenimiento del procedimiento anestésico incluyen en mayor o menor grado depresión respiratoria, náusea, vómito, retención urinaria, crear tolerancia y fallecimiento.

En caso de presentarse depresión respiratoria todos los procedimientos quirúrgicos se realizan en el área quirúrgica, la cual cuenta con la instalación necesaria para manejar este evento, como por ejemplo tomas de oxígeno con presión suficiente, máquinas de anestesia con ventiladores, además de los dispositivos de la práctica diaria del anesthesiólogo en lo que concierne a la vía aérea.

De presentarse náusea y vómito, se utilizara como medicación rutinaria durante el procedimiento metoclopramida a dosis de 0.1 mg / Kg., de no ser suficiente o de persistir la sintomatología se agregara ondansetron a dosis de 100 mcg / kg.

La retención urinaria es un evento descrito por la literatura con un porcentaje entre 2-4% y lo que describen para su resolución es instalar una sonda urinaria, para evitar la retención y manejar la uresis de forma satisfactoria.

En el caso de reacción alérgica al medicamento se hará la inmediata suspensión del fármaco, y/o la administración de antihistamínicos tipo esteroide de metilprednisolona a dosis de 125 a 500mg o de Hidrocortisona 500 mg IV o del tipo antagonista de los receptores histamínicos como el clorhidrato de clorpiramina (avapena) a dosis de 20 mg IV.

ANALISIS DE RESULTADO

DISCUSION

En este estudio se incluyeron 50 pacientes los cuales se sometieron a cirugía en el periodo ya comentado. Se analizaron todas las variables de tal forma que se encontró lo siguiente:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

Con respecto a la edad encontramos un promedio de 43.8 años con una variación de ± 11.2 años; la cual no es estadísticamente significativa.

La valoración del estado físico del paciente se realizó con la valoración de la American Society of Anesthesiologist, la cual representó un 40% del total de los pacientes para el estado físico 1 y del 60% para el estado físico 2.

De acuerdo a la cirugía realizada el 50% fueron legrados uterinos instrumentados (LUI), EL 40% para LUI y biopsia endometrial y el 10% restante para retiro de dispositivos intrauterino (DIU).

El promedio que se obtuvo en el peso de los pacientes fue de 61.1 kg con una variación de ± 4.9 kg la cual no es estadísticamente significativa, ya que corresponde al 8% del peso promedio. El promedio de la talla fue de 1.57 m, con una variación de ± 0.05 mts, la cual tampoco es significativamente estadística. Por último los resultados del índice de masa corporal (IMC) fueron de $24.9 \text{ kg/m}^2 \pm 1.45 \text{ kg/m}^2$.

El análisis de los resultados con respecto a los signos vitales muestra cambios importantes en la presión sistólica y diastólica entre los 5 minutos a los 30 minutos con respecto a la basal. Presentando una presión sistólica basal promedio de 127.1 ± 9.6 mmHg, a los 5 minutos de 120 ± 15 mmHg, a los 20 minutos 104.6 ± 10.5 mmHg y a los 30 minutos de 105 ± 9.2 mmHg; observando una disminución estadísticamente significativa de la presión arterial durante la perfusión con propofol, con una $P = 0.001$.

Un resultado muy parecido encontramos al medir la presión arterial diastólica durante la perfusión de propofol, mostrando una presión diastólica basal de 73.7 ± 11.4 mmHg, a los 5 minutos 70 ± 8.8 mmHg, a los 20 minutos 50.7 ± 10 mmHg y a los 30 minutos de 58 ± 8.7 mmHg; encontrando significancia estadística con una $P=0.001$. Encontramos que la perfusión de propofol con TCI produce estabilidad hemodinámica y un adecuado estado de hipnosedación ya que no se presentan

elevaciones de las presiones sistólicas, diastólicas y de la frecuencia cardiaca, que se traducirían en una hipnosedación insuficiente.

El análisis de los resultados obtenidos de los cambios en la frecuencia cardiaca mostraron una frecuencia cardiaca basal promedio de 75.3 ± 10 latidos por minuto, a los 5 minutos de 68.2 ± 10 latidos por minuto, a los 20 minutos 69.1 ± 8 latidos por minuto, a los 25 de 69.7 ± 8 latidos por minuto y a los 30 minutos 71.8 ± 7.8 latidos por minuto; en este rubro no encontramos significancia estadística pero observamos que no hay cambios importantes en la variación de la frecuencia cardiaca ya sea hacia arriba o hacia abajo, lo cual muestra que durante la perfusión con propofol la frecuencia cardiaca se mantiene estable.

Realizamos una comparación de los resultados de la medición de la concentración plasmática (C_p) y de la concentración en sitio de efector (C_e) para ambos grupos. La C_p al primer minuto de iniciada la perfusión de propofol fue de 2.8 ± 0.3 mcg/ml y la C_e al primer minuto de 0.7 ± 0.18 mcg/ml, a los 3 minutos la C_p fue de 2.7 ± 0.4 mcg/ml y la C_e de 1.4 ± 0.3 mcg/ml, a los 5 minutos la C_p se encontró en 2.7 ± 0.3 mcg/ml y la C_e de 1.9 ± 0.3 mcg/ml, este desfase entre la C_p y la C_e es debido a que durante la perfusión de propofol con el sistema Target Control Infusion (TCI) el propofol se distribuye rápidamente en el compartimento central (plasma), vida media alfa o de distribución rápida y posteriormente al resto de los tejidos del organismo vida media beta o vida media de redistribución o distribución lenta por lo que este último evento se realiza de forma más lenta, además es debido a que estamos usando TCI plasma el cual tarda mayor tiempo en alcanzar el objetivo deseado con respecto al TCI sitio efector. A los 20 minutos la C_p fue de 2.3 ± 0.5 mcg/ml y la C_e fue de 2.6 ± 0.5 mcg/ml, a los 25 minutos la C_p fue de 1.7 ± 0.8 mcg/ml y la C_e de 2.0 ± 0.6 mcg/ml; a los 30 minutos la C_p es de 1.38 ± 0.9 mcg/ml y la C_e de 1.6 ± 0.7 mcg/ml. La C_p promedio para el grupo 1 fue de 2.7 mcg/ml y para el grupo 2 de 3.1 mcg/ml, así también la C_e promedio encontrada fue para el grupo 1 de 2.5 mcg/ml y de 3.07 mcg/ml para el grupo 2. Esto es debido principalmente a los efectos aditivos del Midazolam que producen una disminución considerable en la C_p y en la C_e para el grupo 1 con respecto para el grupo 2 siendo estadísticamente significativa. Kreuer y cols realizaron un estudio en el cual estimaron la profundidad de la anestesia con el monitor de índice bispectral (BIS) y con el monitor de potenciales evocados auditivos Alaris, administrando remifentanil y propofol en TCI (propofol diprifusor TCI plasma), encontrando una concentración en sitio efector durante la pérdida de la conciencia de 1.1 mcg/ml con una desviación estándar de 0.4 , un valor de BIS de 64 y un valor de Alaris de 61 y una C_e durante la intubación de 2.5 mcg/ml con una desviación estándar de 0.4 , un valor de BIS de 44 y un valor de Alaris de 23 ; siendo ambos valores estadísticamente significativos y presentando una relación

estrecha entre los valores de la monitorización y las concentraciones en sitio efectos. Mostrando concentraciones semejantes a las encontradas en nuestro estudio. [18]

La C_p al despertar se obtuvo un valor de 0.5 a 1.0 mcg/ml, en la que si se encuentra un valor significativo de $P= 0.001$ la C_e un valor de 0.9 a 1.4 mcg/ml con un valor significativo de $P=0.001$.

En cuanto al consumo de propofol el grupo 1 mostro una diferencia significativa al consumir 199.7 mg de propofol y el grupo 2 el consumo fue de 241.2 mg. Con esto observamos que el administrar conjuntamente una dosis ansiolítica de Midazolam disminuye en forma importante el consumo de propofol durante la perfusión con TCI plasma para procedimientos anestésicos de corta duración. Stefan Suttner y cols. Concluyen que la técnica TCI/TIVA usando propofol y remifentanil fue asociada con un mayor costo comparado con una técnica estándar de propofol y especialmente comparado con una anestesia basada en agentes inhalados. La técnica TIVA/TCI fue asociada con una menor frecuencia de efectos adversos postoperatorios. Los nuevos regímenes de anestesia deben ser considerados en términos económicos de egreso hospitalario así como de efectos adversos. Aunque es significativamente mayor el costo, el régimen TIVA/TCI propofol remifentanil puede tener beneficios considerables. [15]

Observamos que las concentraciones plasmáticas de propofol al despertar fueron para el grupo 1 de 0.83 mcg/ml y para el grupo 2 de 1.18 mcg/ml; estos resultados presentan una significancia estadística con una $P=0.001$. Así también la concentración en sitio efector al despertar para el grupo 1 fue de 1.2 mcg/ml y para el grupo 2 de 1.7 mcg/ml. Estos resultados están relacionados en forma estrecha con la administración de Midazolam, ya que se produce un efecto sinérgico a la administración de propofol (esto exclusivamente para el grupo 1), por lo que observamos concentraciones plasmáticas y en sitio efector mayores para el grupo 2 al despertar, la C_p y C_e menores para el grupo 1 al momento del despertar.

También observamos diferencias en el tiempo de despertar entre ambos grupos, esto es del momento en que se detiene la perfusión de propofol al momento en que el paciente presenta apertura ocular espontanea o al llamado. El tiempo de despertar para el grupo 1 fue de 7.3 minutos y para el grupo 2 de 6.75 minutos, por lo tanto sin presentar significancia estadística con una $P=0.02$ y con una diferencia promedio de 0.55 minutos al despertar entre ambos grupos.

CONCLUSION

1.- El peso, talla IMC influyen de forma importante en la respuesta de la dosificación del fármaco, así como el metabolismo del fármaco.

2.- La concentración en sitio efector disminuye cuando se utiliza la perfusión de propofol y fentanilo como analgésico y se agrega un tercer fármaco como el Midazolam, lo cual mostro significancia estadística.

3.- El tiempo en el que se presenta el despertar y la respuesta de reflejos protectores es muy similar para ambos grupos.

4.- La respuesta en las variables hemodinámicas para ambos grupos es muy similar para los 2 grupos.

El empleo de perfusiones con los sistemas eléctricos para la administración de fármacos durante el procedimiento anestésico, nos permite el predecir el tiempo de despertar del paciente conociendo su perfil farmacocinético, así como el emplear la cantidad necesaria de fármaco para lograr el efecto clínico, con un menor índice en la sobredosificación y administrando al paciente la cantidad de fármaco con la cual obtendremos el efecto que buscamos. Este estudio nos brinda información valiosa que nos permite el continuar utilizando equipos con programas computarizados para la administración de fármacos, posiblemente con el desarrollo de estos sistemas lograremos en futuro el disminuir eventos asociados a sobredosificación farmacológica, menos eventos adversos y una recuperación y pronto egreso hospitalario.

RESULTADOS

Tabla 1. Variables demográficas

Variable	Promedio y desviación estándar.
Edad	43.8 ± 11.2
ASA I	40 %
ASA II	60 %
Diagnostico:	
- Sangrado uterino anormal	50 %
- Aborto incompleto	40 %
- Diu traslocado	10 %
Cirugía realizada:	
- LUI	50 %
- LUI mas biopsia	40 %
- Retiro de DIU	10 %
Peso	61.1 ± 4.9
Talla	1.57 ± 0.05
IMC	24.9 ± 1.45

Variables demográficas expresadas en promedio y desviación estándar.

ASA: Sociedad Americana de Anestesiólogos.

LUI: Legrado uterino instrumentado.

DIU: Dispositivo intrauterino

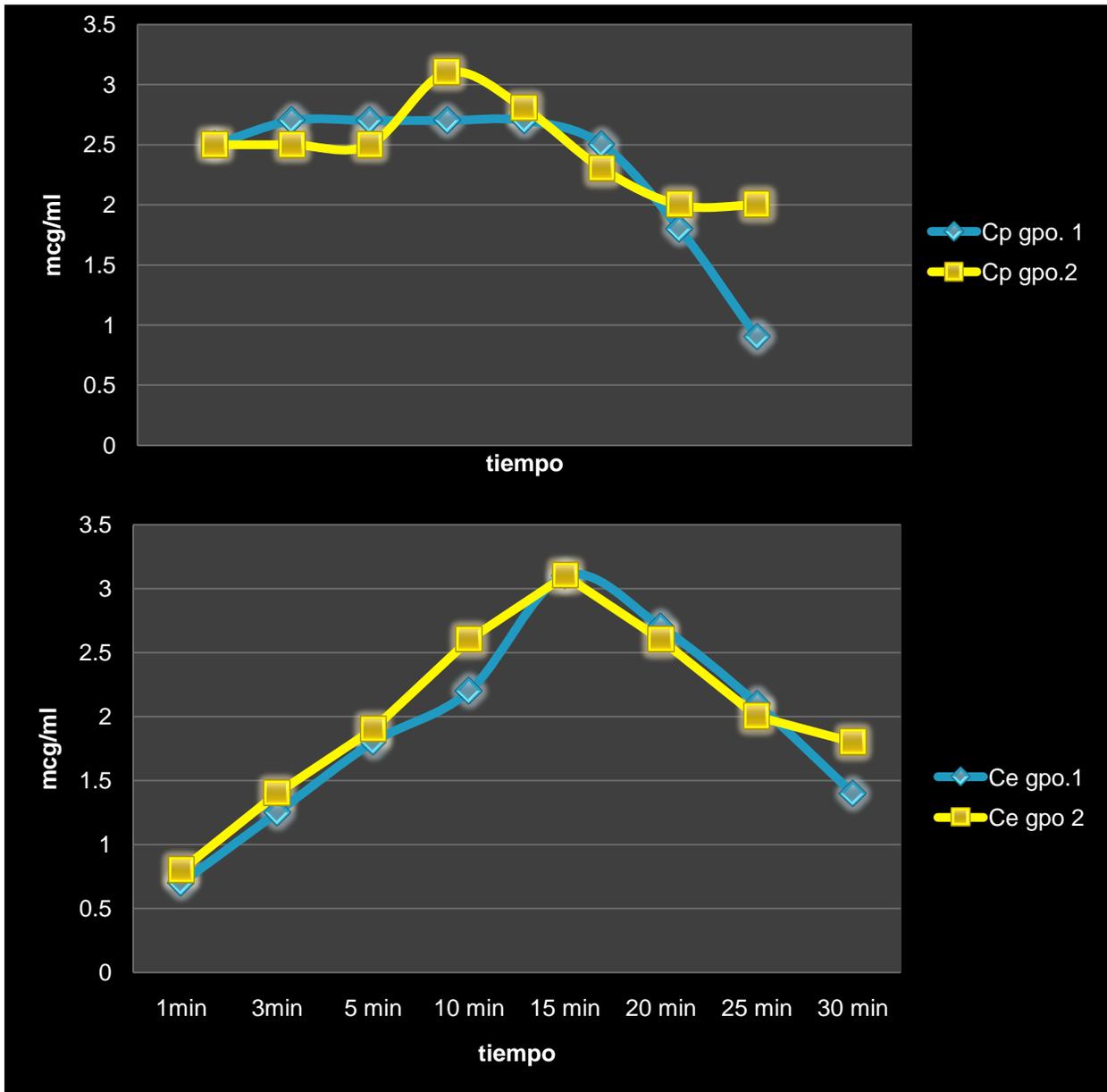
IMC: Índice de masa corporal

Tabla 2. Comportamiento de los signos vitales

Signos vitales	Basal	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.
PAS	127±9.6	120±15	105±8	104±11	104±10.5	105±8	105±9
PAD	73.7±7	70±8.8	59±8.5	58±10	57.7±10	58.7±9.4	58±8.7
FC	75.3±10	68.2±10	66.5±8	69.4±9	69.1±8	69.7±8	71.8±7.8
SAT.02	98.1±0.6	98.6±0.6	98.6±0.7	98.6±0.7	98.6±0.8	98.6±0.9	98.5±0.9
Cp	2.8±0.3	2.7±0.3	2.7±0.6	2.7±0.7	2.3±0.5	1.7±0.8	1.3±0.9
Ce	0.7±0.18	1.9±0.3	2.5±0.8	3.1±0.1	2.6±0.5	2.0±0.6	1.6±0.7

Comportamiento de los signos vitales durante el procedimiento anestésico, presenta los valores en promedio y desviación estándar. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardiaca, SAT.02: saturación de oxígeno, Cp: Concentración en plasma, Ce: Concentración en sitio efector.

Grafica 1

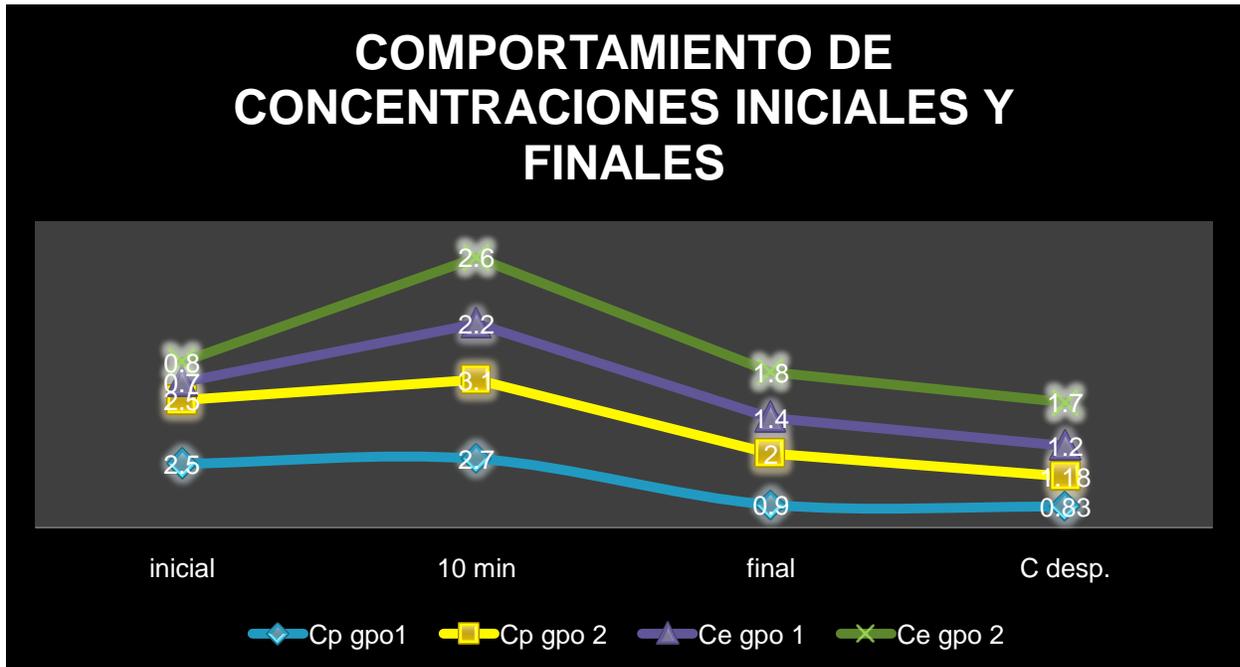


Grafica 1. Muestra valores expresados en promedio, más desviación estándar para la variable concentración plasmática y sitio efector.

Cp: concentración plasmática

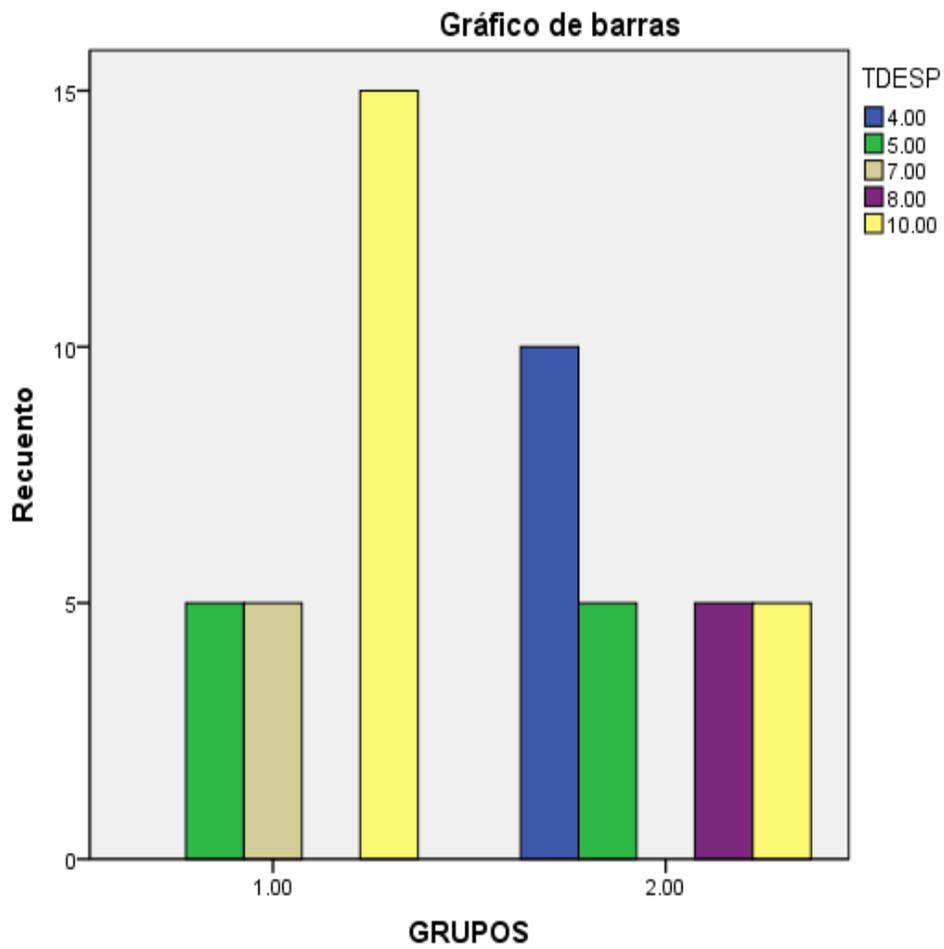
Ce: concentración en sitio efector

Grafica 2.



Grafica 2. Presenta valores expresados en promedios y desviación estándar. La Cp inicial corresponde a la programación de la bomba y la Cp al despertar corresponde a la concentración del fármaco en el plasma del paciente. La Ce inicial se desfasa al despertar y disminuye al bajar la concentración plasmática.

Grafica 3.



Grafica 3. La cual observamos la variable tiempo de despertar para ambos grupos, la cual no presenta significancia clínica.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- X Viviand. Propofol. EMC (Elsevier Masson SAS), Anestesia-Reanimación, 36-305-A-10, 1999.
2. - Stollting R.K; Pharmacology and physiology inc. anesthetic practice. non barbiturate induction drugs. Tercera edición, pp. 140-157. Edit. Littincot/Raven.
3. - Paul F. White, Ph.D., M.D Propofol its role in changing the practice of anesthesia. Anesthesiology 2008; 109:1132–6.
4. - Dr. Juan José Capria. Anestesia Intravenosa Total.
5. - Peter H. Tonner and Jens Scholz. Total intravenous or balanced anaesthesia in ambulatory surgery? Current Opinion in Anaesthesiology 2000, 13:631±636
6. - Kye-Min Kim, M.D. Byung-Moon Choi, M.D, Si-Won Park M.D; Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. Anesthesiology 2007; 106:924–34
7. - Kenichi Masui, M.D., Ph.D., Marimo Kira, D.D.S. Tomiei Kazama, Eric P. Mortier, M.D., D.Sc., Michel M. R. F. Struys, M.D., Ph.D. Early phase pharmacokinetics but not pharmacodynamics are influenced by propofol infusion rate. Anesthesiology 2009; 111:805–17.
- 8.- Dr. Juan Heberto Muñoz-Cuevas, Dr. Miguel Ángel de la Cruz-Paz, Dra. Yuliana Isabel Olivero Vásquez. PROPOFOL AYER Y HOY. Revista mexicana de anestesiología, Vol. 28. No. 3 Julio-Septiembre 2005 pp 148-158
- 9.- Pastor Luna Ortiz, Anestesia en el cardiópata. mc graw-hill Interamericana, México DF 2002, pag. 21-23
10. - Andrzej L. Dawidowicz Prof., Emilia Fornal Ph.D., Marek Mardarowicz Ph.D., Anna Fijalkowska Ph.D. The role of human lungs in thebiotransformation of propofol. Anesthesiology - Volume 93, Issue 4 (October 2000)
11. - Kye-Min Kim, M.D., Byung-Moon Choi, M.D., Si-Won Park, M.D., Soo-Han Lee, Ph.D, Lane V. Christensen, B.S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of

propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. *Anesthesiology* 2007; 106:924–34

12.-Trescot A. M. Data S. Lee M. Opioid pharmacology. *Pain Physician Journal: Opioid Special Issue* 2008; 11: S133-S153

13. - Kruger. Theimer Continuous infusion and multicompartment accumulation. *European Journal of Pharmacology*, 1968; 4 pp 317-324.

14. - Bailey JM. Pharmacodynamics as a research tool. *JClin Anesth* 1992; 4: 153-163

15.- Suttner S. Boldt J , Smith C, Piper S, Kulme B, Cost analysis of target controlled infusion-based anesthesia compared with standard anesthesia regimens. *Anesth Aalg* 1999; 88: 77-82

16.- Avram M Krejcie T. Using front end kinetics to optimize target-controlled drug infusions. *Anesthesiology* 99:1078-86, 2003

17.- A. R. Barakat, N. Sutcliffe and M. Schwab. Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. *Anaesthesia*, 2007, 62, pages 661–666.

18. - Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: Study with intravenous Midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:244-251

ANEXOS

ANEXO1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE INVESTIGACION

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____

Ficha: _____.

DECLARO

Que el Doctor: _____
médico adscrito y/o residente de Anestesiología del Hospital Central Norte me ha invitado a participar en el Proyecto de Investigación científica llamado: **“CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA EFECTIVA DE PROPOFOL EN PERFUSIÓN CONTROLADA POR OBJETIVO PARA SEDACIÓN CONSCIENTE EN PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICOS DE CORTA DURACIÓN”**

Me ha explicado de manera reiterada que mi participación es absolutamente voluntaria. Que podré participar en el dicho estudio hasta completarlo y que podré abandonarlo en el momento en que lo decida sin que ello implique cambio en la atención médica, acceso a medicamentos, tratamientos y procedimientos por parte del Personal del Hospital.

Por ello, el Dr. _____ me ha comentado que podré verlo cada vez que sea necesario y así lo considere para revisiones médicas.

Asimismo se me ha informado de los efectos secundarios del uso de los medicamentos utilizados en dicho protocolo dentro de los cuales se encuentran reacciones de hipersensibilidad, hipotensión, náusea, bradicardia, vómito.

Finalmente, me ha informado que este tratamiento ya se ha usado en otros pacientes en mi misma situación, en otros países, aparentemente con resultados favorables. También me ha explicado que aplicarlo de manera protocolizada, como es este caso, es la única forma legal y científica de saber qué tratamientos pueden ser útiles en pacientes en la condición de salud que tengo, mediante su administración bajo vigilancia metódica.

Designo a: _____ quien es mi _____, con domicilio en _____

Para que sea mi representante y pueda recibir información acerca del tratamiento, diagnóstico y pronóstico.

Nuevamente reitero que me reservo mi derecho a revocar este consentimiento cuando así lo decida, explicando, si quiero, las razones de ello y que el ejercicio de este derecho no cambiará en nada el tratamiento que recibo del Hospital.

Consiento en participar:

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del representante

Anestesiólogo

HOSPITAL CENTRAL NORTE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZAR PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO

México, D.F.



FICHA: _____

CARACTER DE LA CIRUGIA O PROCEDIMIENTO: ELECTIVO

URGENTE

DIAGNOSTICO PREOPERATORIO: _____

CIRUGIA O PROCEDIMIENTO PLANEADO: _____

PROCEDIMIENTO ANESTESICO PROPUESTO: _____

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA 1-1998 del Expediente Clínico, publicado 14/12/98, en su Cap. 10.1.1.2.3. y la Norma Oficial Mexicana NOM-170 SSA 1 1998 de la práctica de la Anestesiología, publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 10/01/00, Cap. 4.12 y 16.1.1. es presentado este documento escrito y signado por el paciente y/o representante legal, así como dos testigos mediante el cual acepta, bajo la debida información de los riesgos posibles del procedimiento anestésico.

Por consiguiente y en calidad de paciente: DECLARO

Que cuento con la información suficiente sobre los riesgos del procedimiento anestésico, y que puede cambiar de acuerdo a mis condiciones físicas y/o emocionales, o lo inherente al procedimiento quirúrgico. Que todo acto médico implica una serie de riesgos por mi estado físico actual, antecedentes, tratamientos previos y a la causa que da origen a la intervención quirúrgica, procedimientos de diagnóstico y tratamiento o a una combinación de los factores anteriores. Que existe la posibilidad de complicaciones desde leves hasta severas, pudiendo causar secuelas permanentes e incluso complicaciones severas que lleven al fallecimiento. Que existe la posibilidad, que mi operación se retrase e incluso se suspenda por causas propias a la dinámica del quirófano o causas de fuerza mayor (urgencias). Que también se me ha informado: que este servicio cuenta con equipo electrónico para mi cuidado y manejo durante mi procedimiento y aún así, no me exime de presentar complicaciones. Y que soy responsable de comunicar lo informado y esta decisión a mi familia. En virtud de lo anterior, doy mi consentimiento por escrito para que los médicos anestesiólogos de este Hospital, lleven a cabo los procedimientos que consideren necesarios para realizar la cirugía o procedimiento médico al que he decidido someterme, en el entendido que si ocurren complicaciones en la aplicación de la técnica anestésica, no existe mala intención.

A continuación las mas frecuentes complicaciones del los procedimientos anestésicos.

Dolores en los sitios de punción, Multipunciones vasculares, "Moretones" postpunción vascular. Ruptura y/o extracción de piezas dentales. Lesión de las mucosas de la boca y/o nariz. Ronquera y/o dolor de garganta. Depresión respiratoria. Respuesta adversa a los medicamentos, Efectos anafilácticos. Adición de efectos indeseables. Daño neural transitorio o permanente relacionado con la presencia del anestésico local y lo relacionado con la aguja y catéter para aplicación del anestésico local. Estimulo y/o daño neural transitorio o permanente relacionado con la instalación o presencia del catéter espinal. Dolor de cabeza posterior a la punción accidental de duramadre. Imposibilidad para oxigenar adecuadamente al paciente. Aspiración de materiales contenidos en el estomago. Daño cerebral u orgánico, así como complicaciones severas que pueden provocar el fallecimiento

ACEPTO

Nombre y firma

del Paciente o representante legal:

Nombre y firma de un testigo

Nombre y firma del Médico Anestesiólogo que informa