

# TCI (Infusión controlada a objetivo) con propofol-fentanyl y cambios asociados en el índice bispectral en pacientes neuroquirúrgicos. Anestesia intravenosa guiada por BIS

Dr. José J. Jaramillo-Magaña\*

\* Departamento de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

## Solicitud de sobretiros:

José J. Jaramillo-Magaña  
Av. Insurgentes Sur 3877.  
Col. La Fama, Tlalpan,  
14269 México D.F.  
5606 3822, ext. 1050  
E-mail: jaramillo@neuroanestesiologia.mx

Recibido para publicación: 31-08-11.

Aceptado para publicación: 08-10-11.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en  
<http://www.medigraphic.com/rma>

## RESUMEN

Diferentes estudios han demostrado que la anestesia intravenosa tiene ventajas sobre la inhalatoria en pacientes neuroquirúrgicos, ya que tienen mejor desenlace neurológico. Sin embargo a pesar de estas ventajas, el uso de agentes inhalatorios sigue siendo popular, ya que no se han realizado estudios clínicos controlados que demuestren fehacientemente estas ventajas. En este trabajo se utilizó el Rugloop para la administración de TCI con propofol – fentanyl para proporcionar anestesia en pacientes neuroquirúrgicos, con el objetivo de evaluar las características del modelo de Schnider y su utilidad en anestesia guiada con índice bispectral (BIS). El propósito de este trabajo fue el de evaluar el TCI de propofol – fentanyl en pacientes neuroquirúrgicos y establecer una guía para su manejo con base en los efectos del propofol sobre el EEG (BIS). **Material y métodos:** Se estudiaron 34 pacientes programados para procedimientos neuroquirúrgicos electivos (no vasculares), ASA 1 – 3, de 25 – 55 años de edad y peso corporal dentro del rango de la normalidad. Se utilizó el modelo de Schnider para alcanzar la  $C_{ePROPO}$  necesaria para mantener un BIS entre 40 – 60 y la  $C_{eFENTA}$  (modelo de Scott), para mantener los signos vitales  $\pm 10\%$  de los valores basales. El TCI de fentanyl se disminuyó a 1 ng/mL, aproximadamente 60 minutos antes del cierre de la herida y el TCI de propofol se disminuyó a 0.5  $\mu\text{g/mL}$ , 15 minutos antes de terminar el procedimiento y se midió la  $C_{ePROPO}$ , TCI-BIS y el tiempo en que los pacientes recuperaron la conciencia y fueron capaces de pasar a la camilla de traslado sin ayuda. Las relaciones entre el BIS y las concentraciones de propofol se evaluaron mediante regresión no lineal para el BIS y la concentración objetivo ( $C_{ePROPO}$ ). Los datos se ajustaron a una curva de dosis respuesta y los parámetros para el modelaje se estimaron para generar una curva de las concentraciones del propofol *versus* el BIS. Adicionalmente, se evaluó el desempeño del modelo mediante el cálculo del error de predicción (PE). **Resultados:** El modelo de Schnider para la administración de propofol, descrito originalmente en voluntarios sanos, puede ser aplicado satisfactoriamente en pacientes neuroquirúrgicos y es completamente predecible aun en infusiones prolongadas ( $348.26 \pm 62.13$  minutos). Las concentraciones requeridas para alcanzar el nivel de hipnosis deseado se alcanzaron a los 1.6 minutos en el 100% de los pacientes (47 segundos en el 50%) y el despertar se alcanzó entre los 8 y 13 minutos, sin modificaciones importantes en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial. Las concentraciones requeridas para producir pérdida de la conciencia se encontraron entre 2.2 – 3.5  $\mu\text{g/mL}$  con un TCI-BIS entre 40 – 60 y el despertar ocurrió cuando las concentraciones del propofol estuvieron entre 1.1 – 1.5  $\mu\text{g/mL}$ , con un TCI - BIS entre 84 - 89. La viabilidad de este

modelo en la aplicación en este tipo de pacientes tuvo un error de predicción de 6.91%, una medida del desempeño del modelo para pacientes neuroquirúrgicos de 93.9% de efectividad. **Conclusiones:** El modelo de Schnider para la administración de propofol, puede ser aplicado satisfactoriamente en pacientes neuroquirúrgicos y es completamente predecible aun en infusiones prolongadas, sin modificaciones importantes en la frecuencia cardíaca o la presión arterial. Sin embargo, los resultados del presente trabajo pueden ser diferentes a otras condiciones quirúrgicas en donde la intensidad del estímulo nociceptivo es diferente, por lo que la extrapolación de los presentes resultados en otras áreas debe ser evaluado cuidadosamente.

**Palabras clave:** Infusión controlada a objetivo, electroencefalograma, índice bispectral, propofol.

## SUMMARY

**Background:** Different studies establish advantages of intravenous on volatile anesthesia for neurosurgical patients. However, the use of inhaled agents continues being popular, because controlled clinical studies have not been realized either that demonstrate these advantages convincingly. In this work, the Rugloop for the administration of TCI with propofol - Fentanyl to provide anesthesia in neurosurgical patients, were used with the purpose to evaluate the characteristics of the propofol Schnider model and their efficacy in BIS-guided intravenous anesthesia. The goal of this work was to evaluate the TCI of propofol - fentanyl in neurosurgical patients and to establish a guide for its management with base in the effects of propofol on EEG (BIS). **Methods:** Thirty and four patients, 25 – 55 years old, ASA 1 – 3, and normal weight, scheduled to undergo elective non-vascular neurosurgical procedures were prospectively studied. Schnider model was used to infuse propofol TCI. The goal was to reach a BIS target of 50 during induction and to maintain it between 40 and 60 during maintenance. The Scott model for fentanyl TCI, was used to provide analgesia during induction and maintenance. A dose-response curve was adjusted to evaluate the relationships between BIS and estimated concentration of propofol. Performance error of the model also was evaluated. **Results:** TCI propofol infusion was able to provide anesthesia induction and maintenance for all patients. Lost of consciousness was achieved 1.6 minutes after propofol infusion for all patients (47 seconds for 50% of the patients). Propofol estimated concentrations required to reach target BIS (40 – 60), occurred with 2.2 – 3.5  $\mu\text{g/mL}$ . The recover of consciousness was reached between 8 – 13 minutes, with a corresponding target BIS (84 – 89) between 1.1 – 1.5  $\mu\text{g/mL}$ . Performance error of the model was 6.9%. **Conclusions:** TCI propofol – BIS guided anesthesia is clinically feasible, reliable and safe in non-vascular neurosurgical patients. The performance of the Schnider model, may be the recommended model to be used for TCI anesthesia in these population, but must be carefully evaluated in other non-neurosurgical populations.

**Key words:** Target-controlled infusion, electroencephalogram, bispectral index, propofol.

La técnica de administrar anestésicos intravenosos para alcanzar un objetivo farmacológico, por ejemplo la concentración en el plasma (CpT) o en el sitio efector (CeT) se conoce como infusión controlada a objetivo o TCI por sus siglas en inglés (Target Controlled Infusion) y se ha documentado su seguridad en la administración de diferentes agentes intravenosos entre los que se incluyen fentanyl<sup>(1-4)</sup>, propofol<sup>(5-18)</sup>, remifentanyl<sup>(19,20)</sup>, midazolam<sup>(21,22)</sup>, dexmedetomidina<sup>(23)</sup> y lidocaína<sup>(24)</sup>. El primer dispositivo comercial para TCI fue

lanzado en el Congreso Mundial de Anestesiología en Sídney (1996)<sup>§</sup> y fue específicamente diseñado para la administración de propofol para las jeringas prellenadas de Diprivan por Astra Zeneca<sup>®</sup>. El nombre comercial del dispositivo es el de Diprifusor<sup>®</sup>. El Diprifusor está basado en el modelo de Marsh<sup>(16)</sup> para proporcionar la concentración objetivo en plasma (CpT);

<sup>§</sup> [http://opentci.org/doku.php?id=issues:diprifusor\\_pk\\_model](http://opentci.org/doku.php?id=issues:diprifusor_pk_model)

la publicación incluye un error tipográfico en el parámetro  $k_{12}$  (0.112/min)<sup>(16)</sup>, cuando el valor para este parámetro es 0.114/min<sup>(25)</sup>. Éste es el valor utilizado por el Diprifusor y se refiere como al modelo de Marsh modificado. Aunque el modelo de Marsh utilizado en el Diprifusor proporciona las herramientas necesarias para predecir el objetivo en el plasma, también puede predecir la concentración en el sitio efector (CeT) con una  $ke0$  de 0.26/min. Sin embargo el Diprifusor sólo puede utilizarse en la práctica clínica en modo plasma. El TCI distribuido por Fresenius tiene la posibilidad de utilizar el modo TCI en el sitio efector con una  $ke0$  de 0.573/min, lo que se conoce como modelo de Marsh con  $ke0$  corta<sup>(16)</sup>. Actualmente se dispone de otros sistemas de infusión que incorporan diferentes modelos para el propofol y para el remifentanyl, que se conocen como OpenTCI pumps, entre ellas Arcomed®, BBraun®, Cardinal Health® y Fresenius Kabi®. El modelo de Marsh<sup>(16)</sup> y el modelo de Schnider<sup>(17,18)</sup>, son los modelos farmacocinéticos para el propofol que manejan estas bombas de modelo abierto. El modelo de Schnider<sup>(17,18)</sup> describe una farmacocinética de propofol casi lineal para diferentes tasas de infusión clínicamente relevantes. En este modelo la edad, el peso, la talla y la masa corporal magra son factores importantes para la farmacocinética del propofol y el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones en el plasma o en el sitio efector, son mucho más rápidas que para el modelo de Marsh<sup>(16)</sup>. Los valores de la  $ke0$  estimados con este modelo son más apropiados para su uso en sistemas de administración controlada por computadora y son más predecibles desde el punto de vista farmacodinámico<sup>(26)</sup>. El cuadro I resume las características de ambos modelos.

Diferentes estudios han demostrado que la anestesia intravenosa tiene ventajas sobre la inhalatoria en pacientes neuroquirúrgicos, ya que tienen mejor desenlace neurológico<sup>(27)</sup>, reducen el volumen sanguíneo cerebral (CBV) y la presión

intracraneal (PIC), mientras que preservan la autorregulación y la reactividad vascular<sup>(28)</sup>. Sin embargo, a pesar de estas ventajas el uso de agentes inhalatorios sigue siendo popular<sup>(29)</sup>, ya que no se han realizado estudios clínicos controlados que demuestren fehacientemente estas ventajas.

El Rugloop<sup>(8,30)</sup>, es un software basado en Windows que permite el control de un sistema de infusión, contiene una completa base de datos para la administración de fármacos con TCI, incorpora controladores para manejar diversos sistemas de infusión, y ha demostrado su utilidad en la práctica clínica, es fácil de utilizar e incluye un modo simulación tanto para el aprendizaje del sistema como para investigación. En este trabajo se utilizó el Rugloop para la administración de TCI con propofol – fentanyl para proporcionar anestesia en pacientes neuroquirúrgicos, con el objetivo de evaluar las características del modelo de Schnider<sup>(17,18)</sup> y su utilidad en anestesia guiada con índice bispectral (BIS). El propósito de este trabajo fue el de evaluar el TCI de propofol – fentanyl en pacientes neuroquirúrgicos y establecer una guía para su manejo con base en los efectos del propofol sobre el EEG (BIS).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 34 pacientes programados para procedimientos neuroquirúrgicos electivos (no vasculares), ASA 1 – 3, de 25 – 55 años de edad y peso corporal dentro del rango de la normalidad. Se excluyeron a los pacientes que estuvieran recibiendo betabloqueadores, antihipertensivos, diuréticos, antidepresivos, o que tuvieran alteraciones hidroelectrolíticas.

Todos los pacientes se mantuvieron en ayuno desde las 22:00 h de la noche previa al procedimiento y se instaló un catéter periférico (No. 20) para la administración de solución salina (NaCl 0.9%) a 50 mL/hora. Al llegar a sala se monitorizaron de manera convencional ( $EKG$  ( $D_{II}$  y  $V_5$ ),  $SpO_2$ , presión

**Cuadro I.** Modelos mamilares tricompartmentales.

Autor	Marsh <sup>16</sup>	Marsh (keo corta) <sup>16</sup>	Schnider <sup>17,18</sup>
Descripción	Diprifusor	Fresenius(keo corta)	Voluntarios Pk/Pd
Limitaciones	16 años < 30 kg	Edad <16 Peso < 30	Edad <25 > 85
VC	0.2273*peso/Litros	0.2273*peso/Litros	4.27
$K_{12}$ o $C2$ o $\alpha$	0.112/min (0.114/min) <sup>25</sup>	0.112/min (0.114/min) <sup>25</sup>	1.29-0.024*(edad-53)
$K_{21}$ o $V2$ o $\beta$	0.055	0.055	18.9-0.391*(edad-53)
$K_{13}$ o $V3$ o $\gamma$	0.0419	0.0419	0.836
$K_{31}$ o $V3$ o $Vdss$	0.0033	0.0033	238
$K_{10}$ o $Cl$	0.119	0.119	1.89+((peso-77)*0.0456)+((59*0.0681) - (LBM*0.0681))+((talla-177)*0.0264)
Keo	0.26/min	0.573	0.456/min

LBM: Lean Body Mass (masa corporal magra); la edad se expresa en años, la talla en cm y el peso en kg. El modelo calcula la LBM de acuerdo con: Hombres:  $LBM = 1.1 \times \text{peso (kg)} - 128 \times (\text{peso/altura (cm)})^2$ . Mujeres:  $LBM = 1.07 \times \text{peso (kg)} - 148 \times (\text{peso/altura (cm)})^2$ . Las limitaciones descritas para estos modelos mamilares, sólo se aplican a TCI manual y pueden modificarse mediante TCI con el uso del Rugloop.

arterial no invasiva: PANI). El electrodo del BIS se colocó de manera convencional sin que interfiriera con el abordaje neuroquirúrgico, ya fuera durante la asepsia o durante el procedimiento. Después de la infiltración con lidocaína 2% en el área de punción se instaló un catéter arterial para el registro continuo de la presión arterial (PA); se permitió un tiempo de estabilización de las variables monitorizadas (5 minutos) y se administró una dosis de 0.05 mg/kg de midazolam (máximo 4.0 mg). Al mismo tiempo, se inició una infusión de fentanyl para mantener una concentración en el sitio efector de 2.5 ng/mL, siguiendo el modelo de Scott<sup>(31)</sup> (TCI  $C_{eFENTA}$  2.5 ng/mL). Todos los pacientes fueron apoyados con mascarilla en el caso de presentar disminución en la  $SpO_2$  ( $SpO_2 < 90\%$ ). Tres minutos después de la administración del midazolam y del fentanyl se inició la infusión de propofol hasta alcanzar una concentración en el sitio efector de 3.5 µg/mL, de acuerdo al modelo de Schnider<sup>(17,18)</sup> (TCI  $C_{ePROPO}$  3.5 µg/mL) y se registró el momento de la pérdida de conciencia para cada uno de los pacientes. En su caso, en aquellos pacientes que no presentaron pérdida de conciencia con este objetivo, la infusión de propofol se incrementó en 0.5 µg/mL cada minuto hasta que presentaron pérdida de conciencia. Se midió la  $C_{ePROPO}$ , TCI-BIS y el tiempo en que los pacientes perdieron la conciencia. Después de la pérdida de la conciencia se administró rocuronio (0.8 mg/kg) para permitir la intubación orotraqueal. Después de la intubación, se inició ventilación mecánica para mantener una  $PaCO_2$  entre 30 – 35 mmHg ( $ETCO_2$ : 28 – 33). El gradiente  $PaCO_2 - ETCO_2$ , se determinó después de 10 minutos de haber iniciado la ventilación mecánica. Posteriormente se instaló un catéter subclavio derecho y la punta del catéter se colocó en el tercio superior de la aurícula derecha, guiado mediante electrocardiografía intracavitaria.

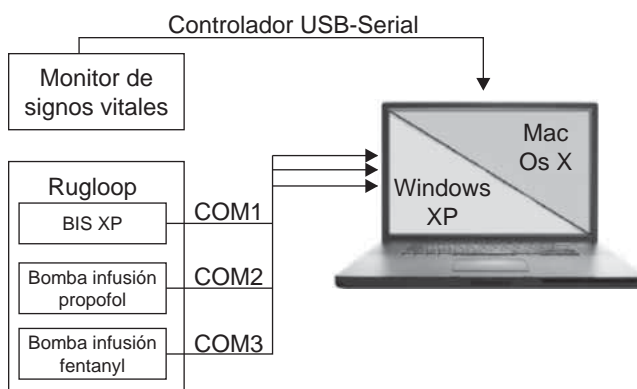
La  $C_{ePROPO}$  se ajustó para mantener un BIS entre 40 – 60 (TCI-BIS<sub>40-60</sub>) y el TCI de fentanyl se ajustó para mantener la frecuencia cardíaca y presión arterial en  $\pm 10\%$  de los valores basales. Los líquidos administrados se ajustaron para mantener una PVC entre 3 – 5 mmHg (Solución salina 0.9%, 5 mL/kg/hora más las pérdidas hemáticas y la diuresis). No se administraron diuréticos en ningún caso, ni soluciones hipotónicas (Hartmann) o hipertónicas.

La monitorización completa de los pacientes durante el estudio incluyó: EKG ( $D_{II}$  y  $V_5$ ),  $SpO_2$ , PANI,  $ETCO_2$ , PVC, PA, temperatura esofágica (Aestiva 3/5, Datex Ohmeda, General Electric) y BIS (BIS XP, Versión 3.26, Covidien 2010). Todos los parámetros del monitor de anestesia se registraron cada 5 segundos con ayuda del programa Monitor para Mac OS X (Versión 1.1.2b© 1993 – 2006 James Derrick)<sup>\*\*</sup>, se digitalizaron y se convirtieron a formato ASCII, para su análisis

posterior. Los datos del BIS se guardaron cada 5 segundos por medio del programa Rugloop<sup>(8,36)</sup>, (versión 3.28, Windows). Ambos programas se corrieron en una computadora Mac con sistema operativo OS X (10.6). Para el uso de Rugloop (Windows), se utilizó el paquete Parallels Desktop® 5 para Mac (Parallels, 2010), de manera simultánea con el formato nativo de Mac. Tanto la máquina de anestesia como el monitor del BIS se conectaron a la computadora a través del puerto serial RS232 y un convertidor USB-SERIAL (PL-2303 <http://www.prolific.com.tw>) (COM: Windows y USB-Serial Controller: Mac; Figura 1).

El sistema TCI consistió de dos bombas Graseby 3500 (Smiths Medical International, Watford, United Kingdom), en modo normal, controladas por el Rugloop<sup>(8,36)</sup> (versión 3.28), una bomba para el propofol (COM2; modelo de Schnider)<sup>(17,18)</sup> y otra para el fentanyl (COM3; modelo de Scott)<sup>(37)</sup>, conectadas a una computadora portátil (Mac OS X 10.6) corriendo Windows bajo Parallels (Figura 1). Tanto los datos del monitor como del BIS y las concentraciones en el sitio efector (estimadas), para ambos fármacos, se guardaron en el disco duro de la computadora cada 5 segundos y se analizaron posteriormente en Excel (Microsoft Excel®).

La  $C_{ePROPO}$  necesaria para mantener un BIS entre 40 – 60 y la  $C_{eFENTA}$  para mantener los signos vitales  $\pm 10\%$  de los



**Figura 1.** Esquema del sistema de control de datos y del control de los sistemas de infusión TCI. La computadora utilizada fue una computadora portátil Mac Os X (MacBook Pro, 2.4 GHz Intel Core 2 Duo, 4 GB SDRAM, SO 10.6), con dos puertos USB 2.0. El monitor de signos vitales se conectó directamente a un puerto USB mediante un adaptador USB-SERIAL. Para el registro continuo de los signos vitales se utilizó el programa Monitor, corriendo directamente en el sistema operativo de Mac. El Rugloop que permite el control de las bombas de infusión y el registro continuo del BIS (BIS XP), se conectó al otro puerto USB de la computadora Mac, mediante el uso de un concentrador USB de tres puertos (COM1, COM2 y COM3) y un adaptador USB – SERIAL para cada equipo y se controló desde Windows XP, corriendo simultáneamente en la computadora Mac, mediante el programa Parallels (ver texto).

<sup>\*\*</sup> Desarrollado por la Universidad China de Hong Kong disponible en <http://www.cuhk.edu.hk/med/ans/software.htm> (último acceso Mayo 2011)

valores basales se mantuvieron durante todo el procedimiento neuroquirúrgico. El TCI de fentanyl se disminuyó a 1 ng/mL, aproximadamente 60 minutos antes del cierre de la herida y el TCI de propofol se disminuyó a 0.5 µg/mL, 15 minutos antes de terminar el procedimiento y se midió la  $C_{ePROPO}$ , TCI-BIS y el tiempo en que los pacientes recuperaron la conciencia y fueron capaces de pasar a la camilla de traslado sin ayuda.

### Modelaje farmacodinámico

Las relaciones entre la  $C_{ePROPO}$  y su repercusión en la medición electroencefalográfica del efecto anestésico (BIS), se analizaron mediante el modelo sigmoideo Emax:

$$\text{Efecto} = E_0 + \frac{(E_{\text{max}} - E_0) \times C_e \gamma}{(C_{e50} \gamma + C_e \gamma)}$$

Donde **Efecto** es el efecto electroencefalográfico que está siendo medido (BIS);  $E_0$  es la medición basal en ausencia del fármaco; **E<sub>max</sub>** es el efecto máximo posible del fármaco; **C<sub>e</sub>** es la concentración en el sitio efector (calculada) del propofol; **C<sub>e50</sub>** es la concentración en el sitio efector asociada con el 50% del máximo efecto del fármaco y  $\gamma$  es la pendiente de la curva respuesta-concentración<sup>(32)</sup>.

Las relaciones entre el BIS y las concentraciones de propofol se evaluaron mediante regresión no lineal para el BIS y la concentración objetivo ( $C_{ePROPO}$ ). Los datos se ajustaron a una curva de dosis respuesta con el programa Sigma Plot (Sigma Plot for Windows 11.0© 2008. Systat. Software Inc). Los parámetros para el modelaje se estimaron con el mismo programa (Sigma Plot), y se generó una curva de las concentraciones del propofol *versus* el BIS; los datos se ajustaron a la curva sigmoide Emax ya descrita. De acuerdo con el uso clínico del BIS,  $E_0$  se ajustó a 98 y la Emax a 0. La pendiente de Hill ( $\gamma$ ) se optimizó para conseguir el mejor ajuste. La  $EC_{50}$  y  $EC_{95}$  correspondiente al 50 y 95% del efecto máximo respectivamente se estimaron a un intervalo de confianza de 95%, mediante la prueba de Shapiro-Wilk a una  $p < 0.05$ , con el uso del programa R Project. (The R Project for Statistical Computing (<http://www.r-project.org/>)).

Adicionalmente, se evaluó el desempeño del modelo mediante el cálculo del error de predicción (PE)<sup>(33,34)</sup> de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$PE = \frac{\text{BIS Medido} - \text{BIS Objetivo}}{\text{BIS Objetivo}} \times 100$$

El PE es un indicador del sesgo (distorsión sistemática de un resultado estadístico debido a factores no permitidos de su derivación), de las mediciones alcanzadas para el BIS y el valor absoluto del PE; es una medida de precisión. Con los valores absolutos del PE (|PE|), se calcularon las medianas

para cada uno de los datos obtenidos y se calculó el porcentaje del error de predicción (GraphPad Prism version 5.00 for Mac OS X, GraphPad Software, San Diego California USA).

## RESULTADOS

Se reclutaron 34 pacientes para el estudio. Seis pacientes fueron retirados del estudio. Un paciente por hemorragia (M), cuatro pacientes por disfunción del BIS (2M y 2F) y un paciente (F) por error de comunicación entre la computadora y las bombas. En total se estudiaron 28 pacientes con un promedio de edad de  $39.39 \pm 9.16$  años (rango 25 – 55) y una duración quirúrgica de  $348.26 \pm 66.13$  minutos. Las características generales, localización y diagnósticos de los pacientes estudiados se muestran en los cuadros II y III respectivamente. Sólo se incluyen los datos de estos 28 pacientes.

**Cuadro II.** Características demográficas.

Datos generales (28 pacientes)	
	Promedio $\pm$ DS (rango)
Edad (años)	$39.39 \pm 9.16$ (25 – 55)
Peso (kg)	$72.93 \pm 8.93$ (50 – 88)
Talla (cm)	$157.19 \pm 40.72$ (56 – 180)
Sexo (M/F)	15/13
ASA	
1	10
2	12
3	6
Duración de la cirugía (minutos)	$348.26 \pm 62.13$

**Cuadro III.** Localización y diagnóstico neuroquirúrgico de los pacientes estudiados.

Localización	Patología Diagnóstico	No. pacientes
Supratentoriales (14)	Meningiomas	6
	Gliomas	8
Piso medio (4)	Macroadenoma hipofisiario	2
	Craneofaringiomas	2
Fosa posterior (10)	Neurinomas	2
	Schwanomas	2
	Neuralgia trigeminal	3
	Hemangioblastoma cerebeloso	2
	Siringomielia	1
Total pacientes		28

Después de monitorizar a todos los pacientes, se permitió un tiempo de estabilización de los signos vitales de 5 minutos y posteriormente se administró midazolam (0.05 mg/kg, máximo 4 mg) y se inició la infusión de fentanyl a un TCI de 2.5 ng/mL. Después de tres minutos se inició la administración de propofol para alcanzar una  $C_{ePROPO}$  de 3.5 µg/mL. Los cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante los primeros 10 minutos del inicio de la infusión de propofol, que comprenden la inducción de la anestesia y la intubación endotraqueal se presentan en el cuadro IV. Esos cambios se registraron cada 5 segundos y se promediaron cada 30 segundos; las variaciones en estos parámetros no registraron cambios significativos respecto a sus basales. Los cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial registrados cada 5 segundos en cada paciente durante estos primeros 10 minutos se presentan en la figura 2. La flecha indica el momento de la intubación y el tiempo 0 se refiere al inicio de la infusión del propofol. Las variaciones en estos parámetros fueron mínimas y tampoco representan cambios importantes cuando se comparan con sus basales ( $p > 0.05$ ). La figura 2 también presenta los valores promedio  $\pm$  la desviación estándar de estos parámetros durante el mismo tiempo y registrados cada 30 segundos (Cuadro IV), para todos los pacientes. La variabilidad de estos parámetros estuvieron dentro del  $\pm 10\%$  de los valores basales. La figura 3, representa los cambios en

los signos vitales y el BIS en un paciente durante una cirugía con una duración de 7.5 horas, desde la inducción anestésica hasta la emergencia. Se observan los cambios en el BIS que corresponden con diferentes momentos del procedimiento quirúrgico y que a su vez se corresponden con la frecuencia cardíaca y la presión arterial. No se modificaron los cambios asociados con la manipulación de nervios craneales (nervio trigémino izquierdo), como puede observarse en la figura 3. Durante el procedimiento el valor del BIS se elevó a 75 que fue secundario a la estimulación de la duramadre para corregir un sangrado menor y se asoció con movimiento de la mano derecha del paciente. Este cambio en el BIS no se acompañó de alteraciones en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial y su duración fue menor a 10 segundos. Tampoco se requirió incrementar la infusión de propofol.

El tiempo necesario para alcanzar el equilibrio entre el plasma (CpT), el sitio efector (CeT) y el objetivo en el BIS (TCI-BIS<sub>40-60</sub>), fue de 1.6 minutos (96 segundos). El 50% de los pacientes alcanzaron este objetivo a los 90 segundos y el 95% de los pacientes lo alcanzaron a los 120 segundos ( $1.6 \pm 0.4$  minutos), con una mediana de 100 segundos. La pérdida de conciencia en el 50 y 100% de los pacientes se presentó de manera similar entre los 90 y 120 segundos ( $1.6 \pm 0.4$  minutos) respectivamente. Al cabo de dos minutos todos los pacientes presentaron pérdida de conciencia, con un BIS

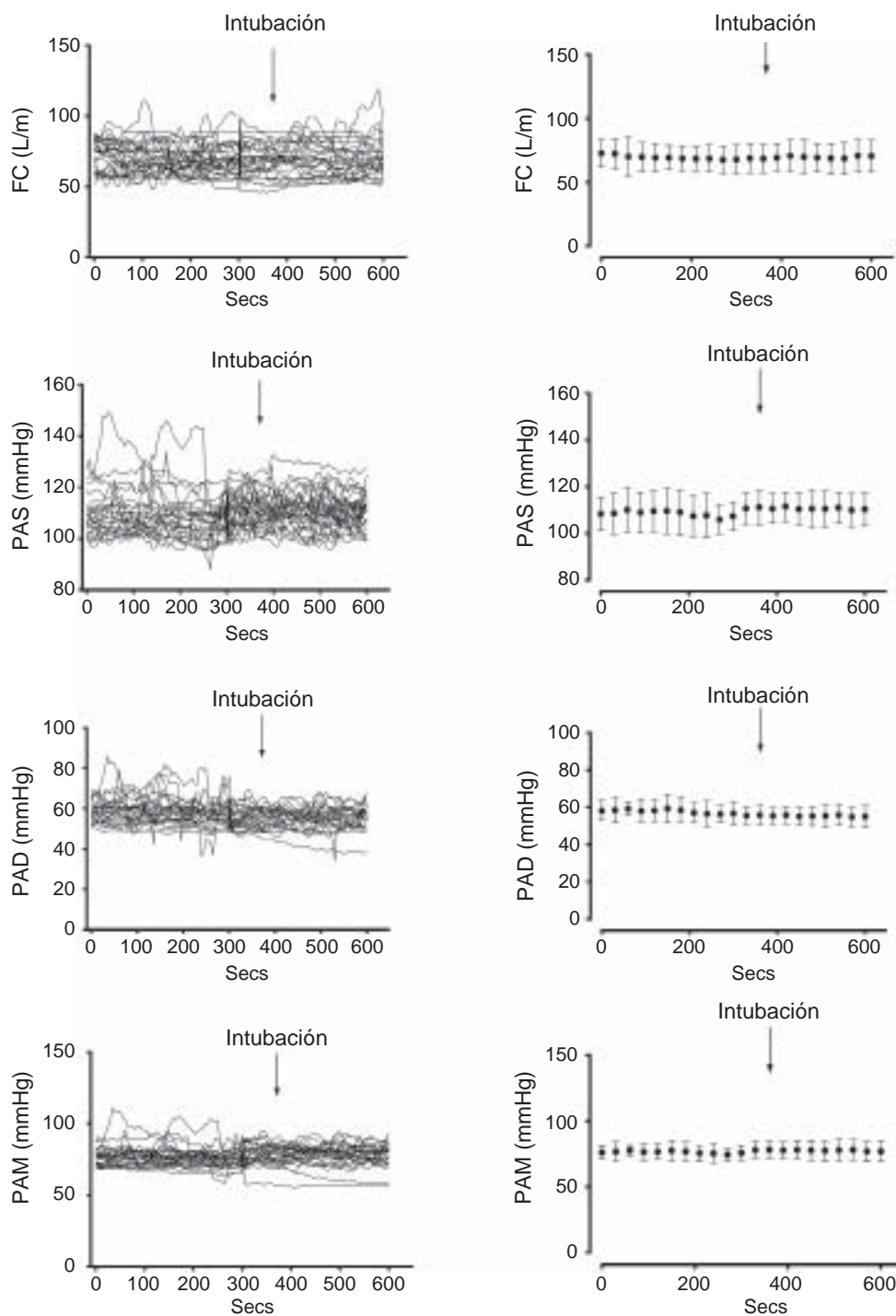
**Cuadro IV.** Cambios en las variables hemodinámicas durante los primeros 10 minutos desde el inicio de la infusión de propofol.\*

Tiempo (seg)	FC (L/m)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)
0	72.67 $\pm$ 10.77	108.35 $\pm$ 7.24	58.14 $\pm$ 5.29	76.10 $\pm$ 5.10
30	72.35 $\pm$ 11.99	108.60 $\pm$ 8.82	58.46 $\pm$ 6.65	76.78 $\pm$ 7.04
60	70.14 $\pm$ 15.55	110.07 $\pm$ 9.59	59.14 $\pm$ 3.70	77.60 $\pm$ 4.14
90	69.85 $\pm$ 10.97	108.92 $\pm$ 8.75	57.92 $\pm$ 6.25	76.53 $\pm$ 6.85
120	69.21 $\pm$ 11.27	109.57 $\pm$ 8.78	58.25 $\pm$ 5.66	76.67 $\pm$ 5.98
150	69.28 $\pm$ 9.52	109.60 $\pm$ 9.86	59.32 $\pm$ 7.55	77.53 $\pm$ 7.86
180	68.64 $\pm$ 9.93	109.10 $\pm$ 9.49	58.46 $\pm$ 6.58	76.85 $\pm$ 7.14
210	68.32 $\pm$ 9.23	107.46 $\pm$ 8.69	57.07 $\pm$ 5.15	75.46 $\pm$ 6.02
240	68.57 $\pm$ 10.51	107.71 $\pm$ 9.47	56.46 $\pm$ 7.16	75.35 $\pm$ 7.16
270	67.64 $\pm$ 10.79	105.92 $\pm$ 6.03	56.25 $\pm$ 4.63	74.42 $\pm$ 5.40
300	67.82 $\pm$ 11.24	107.39 $\pm$ 6.03	56.67 $\pm$ 5.81	75.82 $\pm$ 5.73
330	68.78 $\pm$ 11.64	110.67 $\pm$ 6.72	55.50 $\pm$ 4.88	77.92 $\pm$ 6.57
360	68.46 $\pm$ 11.35	111.16 $\pm$ 7.41	55.82 $\pm$ 4.88	78.28 $\pm$ 6.82
390	69.35 $\pm$ 10.69	110.57 $\pm$ 6.30	55.39 $\pm$ 4.13	77.75 $\pm$ 6.43
420	70.75 $\pm$ 12.03	111.50 $\pm$ 6.29	55.78 $\pm$ 4.69	78.14 $\pm$ 6.86
450	69.96 $\pm$ 13.05	110.35 $\pm$ 7.18	55.10 $\pm$ 4.90	77.71 $\pm$ 7.24
480	69.28 $\pm$ 10.99	110.53 $\pm$ 7.85	55.25 $\pm$ 5.15	77.42 $\pm$ 7.41
510	68.75 $\pm$ 11.76	110.46 $\pm$ 7.89	55.35 $\pm$ 6.23	77.821 $\pm$ 8.11
540	68.64 $\pm$ 12.30	111.00 $\pm$ 6.71	55.89 $\pm$ 5.58	78.07 $\pm$ 7.84
570	70.71 $\pm$ 12.75	109.92 $\pm$ 6.890	54.78 $\pm$ 5.27	77.03 $\pm$ 7.63
600	70.48 $\pm$ 12.39	110.32 $\pm$ 7.19	55.03 $\pm$ 5.87	77.074 $\pm$ 8.18

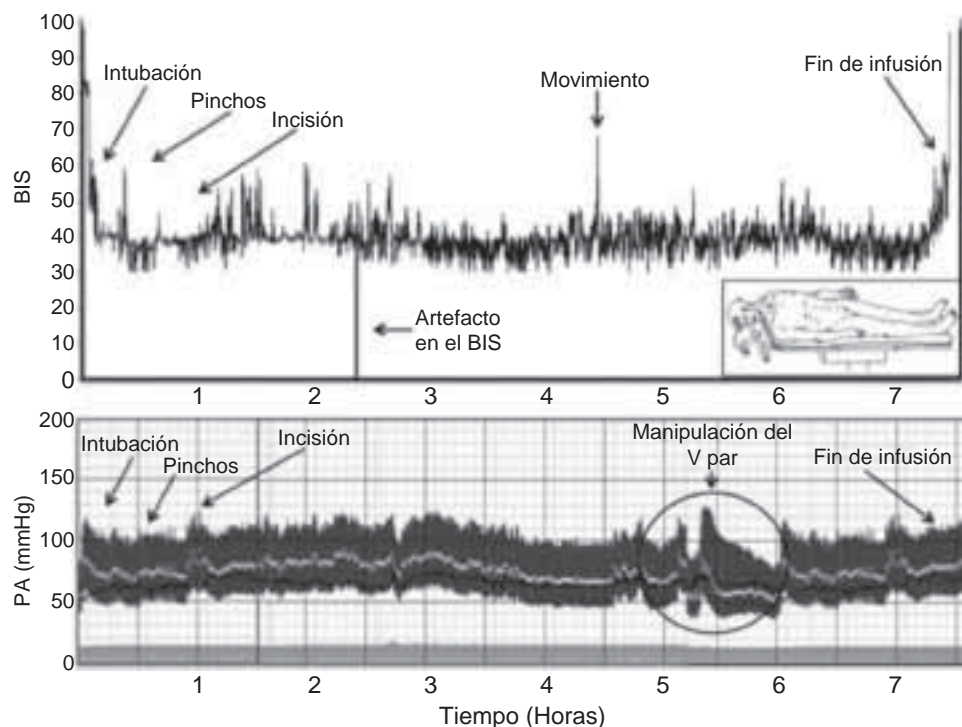
\*Los cambios en los parámetros no fueron estadísticamente diferentes ( $p > 0.05$ ). Los datos de este cuadro también se anexan en la figura 3.

promedio de  $49.7 \pm 6.3$  y a la  $C_{e\text{PROPO}}$  deseada de  $3.5 \mu\text{g/mL}$  (Figura 4.A). La intubación endotraqueal de los pacientes se realizó 1 minuto después de alcanzar la pérdida de conciencia. No se observaron cambios en el BIS durante la intubación. La figura 4.C es una gráfica en tres dimensiones que muestra los cambios asociados en los tres parámetros medidos durante la

inducción anestésica: el BIS, la  $C_{e\text{PROPO}}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) y el tiempo (segundos). Cada punto representa un paciente (varios puntos se superponen en un solo punto), que se mueve en el eje de las tres coordenadas. Las líneas horizontales y verticales que se desprenden de estos puntos son de carácter ilustrativo, para realzar la profundidad del gráfico.



**Figura 2.** Cambios en la frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial (PAS: sistólica; PAD: diastólica y PAM: media) durante los primeros 10 minutos del inicio de la infusión de propofol. La flecha indica el momento de la intubación. La parte izquierda de la figura representa los cambios en estas variables para cada uno de los pacientes y la parte derecha el promedio  $\pm$  la desviación estándar. Los cambios asociados con estas variables no tuvieron valor estadístico ( $p > 0.05$ ).



**Figura 3.** Esquema de los cambios en el BIS y los signos vitales durante un procedimiento neuroquirúrgico con duración de 7.5 horas, que muestra la estabilidad en el efecto hipnótico del propofol y la estabilidad hemodinámica asociada con la infusión de fentanyl. Los cambios observados en la presión arterial, son comunes durante la estimulación del V nervio craneal izquierdo. La línea blanca sobrepuesta sobre la presión arterial indica la presión arterial media. La línea negra sobrepuesta al registro de la presión arterial representa la frecuencia cardíaca. Se ilustra además la posición del paciente durante el procedimiento.

Aproximadamente 60 minutos antes de terminar la cirugía, la  $C_{eFENTA}$  se disminuyó a 1 ng/mL y 15 minutos antes de terminar la cirugía la  $C_{ePROPO}$  se disminuyó a 0.5  $\mu\text{g/mL}$ . El tiempo necesario para disminuir la  $C_{ePROPO}$  de 3.5 a 1.5  $\mu\text{g/mL}$  fue de 6 minutos. El tiempo necesario para alcanzar el equilibrio entre la  $C_p$  y la  $C_e$  fue de 15 minutos (Figura 4.B). El 50% de los pacientes alcanzaron un TCI-BIS entre 75 – 85 a los 8.3 minutos, 2.3 minutos después de alcanzar 1.5  $\mu\text{g/mL}$  ( $p < 0.001$ ) y el 95% de los pacientes alcanzaron un TCI-BIS entre 90 – 95 a los 13.6 minutos, 2.4 minutos antes de alcanzar el equilibrio entre la  $C_p$  y la  $C_e$  de propofol de 0.5  $\mu\text{g/mL}$  ( $p < 0.001$ ). Todos los pacientes estuvieron en condiciones de pasar por sí mismos a la camilla de traslado a los 14 minutos. La infusión de propofol se canceló al alcanzar el equilibrio entre la  $C_p$  y la  $C_e$  requerida para despertar. El 50% de los pacientes alcanzaron el retorno de conciencia con una  $C_{ePROPO}$  de 1.5  $\mu\text{g/mL}$  y el 100% al alcanzar una  $C_{ePROPO}$  de 1.1  $\mu\text{g/mL}$ . La Figura 4.D, es una gráfica en tres dimensiones que muestra los cambios asociados en los tres parámetros medidos: el BIS, la  $C_{ePROPO}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) y el tiempo durante el despertar o emergencia de la anestesia. Los cambios en el valor del BIS son más evidentes que en la gráfica lineal (Figura 4.B). El área sombreada indica los cambios objetivos en estos valores ( $C_{ePROPO}$  y TCI-BIS<sub>40-60</sub>).

Para evaluar el porcentaje de error o desempeño del modelo para los cambios en el objetivo BIS *versus*  $C_{ePROPO}$ , se calculó el PE (Performance Error), con cada uno de los

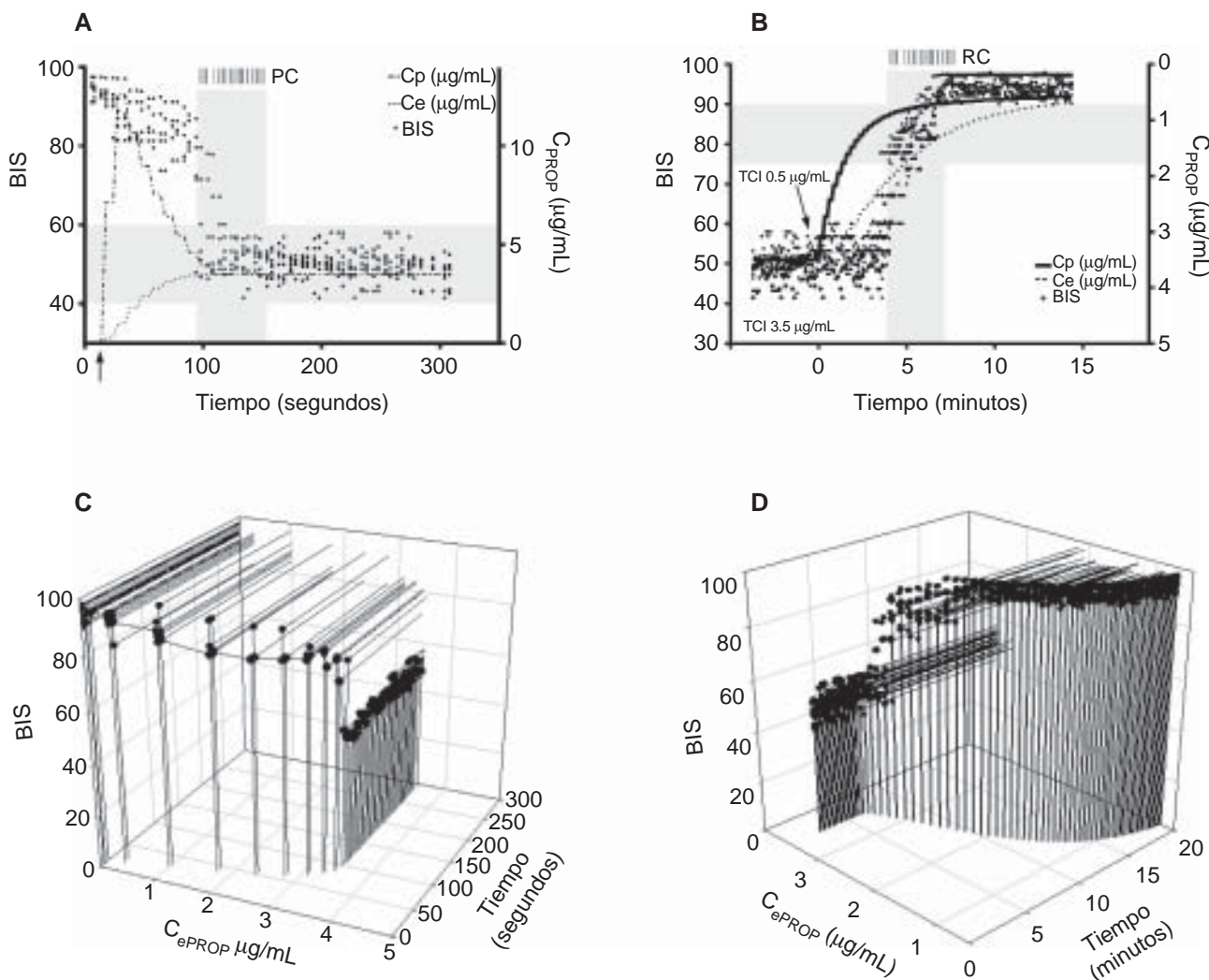
valores obtenidos para cada paciente (Figura 5). La mediana del PE durante la inducción fue ampliamente variable de acuerdo con lo esperado, ya que el valor objetivo del BIS a una  $C_{ePROPO}$  se obtuvo hasta  $1.6 \pm 0.4$  minutos. Una vez alcanzada la  $C_{ePROPO}$  de 3.5  $\mu\text{g/mL}$ , el PE se movió alrededor del valor de 0, con una mediana de 6.91%. El PE, indicativo del valor de precisión del modelo es mayor entre más se acerque al valor de 0. El valor de predicción para este grupo de pacientes, es de sólo 6.91% del valor de 0, lo que indica un valor de precisión de 93.01%.

Las relaciones entre el BIS y las concentraciones de propofol evaluadas mediante regresión no lineal para el BIS y la concentración objetivo ( $C_{ePROPO}$ ), y la relación dosis – respuesta, se muestran en la figura 6, tanto para el momento de la inducción anestésica como para el despertar. Para la inducción la  $EC_{50}$  se alcanzó a los 47 segundos para una  $C_{ePROPO}$  de 2.2  $\mu\text{g/mL}$  y un BIS de  $61.2 \pm 3.7$  y la  $EC_{95}$  se alcanzó a los 1.6 minutos para una  $C_{ePROPO}$  de 3.5  $\mu\text{g/mL}$ , con un BIS de  $49.7 \pm 6.3$ . Este valor se ajustó de acuerdo con los cambios en el BIS durante el tiempo de la infusión objetivo del propofol (2.2 - 3.5  $\mu\text{g/mL}$ ). Durante el despertar la  $EC_{50}$  se alcanzó a los 8.3 minutos a una  $C_{ePROPO}$  de 1.5  $\mu\text{g/mL}$  (BIS = 84) y la  $EC_{95}$  a los 13.6 minutos para una  $C_{ePROPO}$  de 1.1  $\mu\text{g/mL}$  (BIS = 89), sin embargo estadísticamente no fueron diferentes ( $p > 0.05$ ). El tiempo requerido para que todos los pacientes perdieran la conciencia fue de  $1.6 \pm 0.4$  minutos y el tiempo requerido para que recobraran la conciencia fue de  $8.3 \pm 5.3$  minutos.

## DISCUSIÓN

La administración de fármacos controlada a objetivo (TCI por sus siglas en inglés), es una técnica relativamente nueva que se basa en modelos farmacocinéticos de varios agentes intravenosos, administrados por un sistema de infusión con-

trolado por computadora y que permite alcanzar concentraciones predeterminadas del fármaco en el plasma ( $C_pT$ ) o en el sitio efector ( $C_eT$ ). Se ha descrito que dosis inadecuadas de propofol, pueden provocar hipotensión en algunos pacientes, especialmente en pacientes ancianos, que pueden comprometer la presión de perfusión cerebral<sup>(35)</sup>. Con esta técnica puede



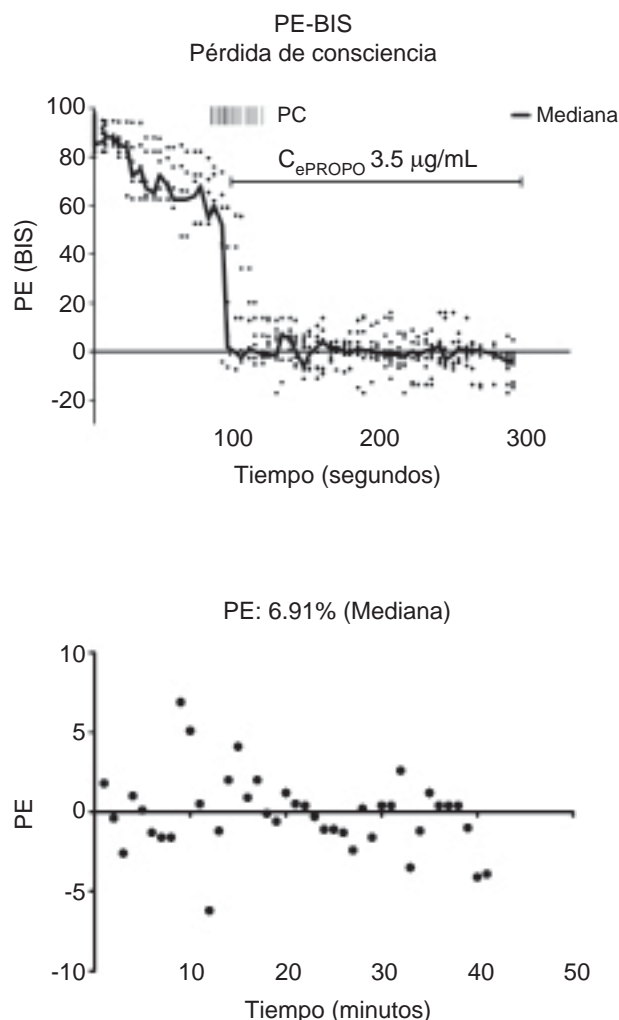
**Figura 4.** Gráfica que representa los efectos electroencefalográficos (BIS) después de la administración del propofol para lograr una  $C_{ePROP}$  objetivo (TCI 3.5  $\mu\text{g/mL}$ ) durante la inducción y mantenimiento anestésico y durante el despertar. El área sombreada indica el máximo efecto electroencefalográfico durante la inducción con un BIS entre 40 – 60 y la  $C_{ePROP}$  estimada para el despertar con un BIS entre 90 – 98. **A:** Representa los cambios observados durante la inducción de cada uno de los pacientes estudiados. La flecha indica el momento de la infusión del propofol; **PC** indica el momento de la pérdida de conciencia de cada uno de los pacientes. A una  $C_{ePROP}$  de 3.5  $\mu\text{g/mL}$ , todos los pacientes mantuvieron un BIS entre 40 – 60 durante todo el tiempo de la infusión. El tiempo requerido para alcanzar el máximo efecto fue de 1.6 minutos. **B:** Representa los cambios durante la emergencia de la anestesia. La flecha indica el momento en la reducción de la infusión de propofol, el tiempo requerido para alcanzar un BIS entre 85 – 95 fue de 8.3 minutos. **RC:** indica el momento del retorno de la conciencia para cada uno de los pacientes. **C** y **D** representan la gráfica tridimensional del efecto del propofol sobre el EEG y el tiempo durante la inducción (**C**) y durante el despertar (**D**).

titularse la dosis mínima para mantener un estado de hipnosis, que puede adaptarse a los diferentes estímulos durante el procedimiento quirúrgico, sin repercusiones hemodinámicas importantes; esta modalidad permite una mayor precisión en la administración de fármacos tanto en procedimientos de corta duración como en procedimientos neuroquirúrgicos prolongados.

El propofol reduce la actividad metabólica cerebral de manera dosis dependiente y disminuye tanto el flujo sanguí-

neo cerebral (FSC)<sup>(36,37)</sup>, como la presión intracraneal (PIC)<sup>(38)</sup>, preserva la vasorreactividad al  $\text{CO}_2$ , tiene propiedades vasoconstrictoras cerebrales muy parecidas al tiopental<sup>(39)</sup> y mantiene la autorregulación cuando se compara con anestésicos inhalados<sup>(40)</sup>, en individuos con y sin trauma craneoencefálico<sup>(41)</sup>. También se ha demostrado que durante la craneotomía para tumores cerebrales, la PIC es menor, el edema cerebral es menos pronunciado y la presión de perfusión cerebral (PPC) es mayor en pacientes anestesiados con propofol cuando se compara con isoflurano o sevoflurano<sup>(42)</sup>. Todas estas condiciones sugieren que las condiciones operatorias del paciente neuroquirúrgico son mejores con el propofol comparado con los anestésicos volátiles. Adicionalmente, los pacientes neuroquirúrgicos requieren de estabilidad asociada a la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante la inducción, mantenimiento y recuperación anestésica. En el presente trabajo, los cambios asociados con la inducción, la intubación y el mantenimiento de la anestesia no fueron relevantes y la estabilidad hemodinámica se mantuvo durante todo el procedimiento (Figuras 2 y 3, Cuadro IV). Ferreira y cols<sup>(43)</sup>, evaluaron las características del propofol y remifentanil administrados por TCI durante la intubación, incisión y extubación, en pacientes neuroquirúrgicos, con el empleo del modelo de Schnider<sup>(17,18)</sup> y Minto<sup>(44,45)</sup> respectivamente. Su estudio incluyó 22 pacientes (11 craneotomías y 11 procedimientos periféricos). Las modificaciones en los parámetros hemodinámicos fueron mínimas y las concentraciones de propofol en el sitio efector fueron de 5  $\mu\text{g/mL}$  durante la intubación, 2.6  $\mu\text{g/mL}$  durante la incisión y 1  $\mu\text{g/mL}$  durante la extubación. Mientras que las concentraciones de remifentanil en el sitio efector fueron de 2.2 ng/mL durante la intubación, 6 ng/mL durante la incisión y 2.2 ng/mL durante la extubación. Estos autores disminuyeron las concentraciones en el propofol durante la incisión, pero incrementaron las concentraciones del remifentanil durante la incisión, y utilizaron un modelo parecido al que se describe en el presente trabajo, al disminuir la concentración de propofol durante el despertar, pero manteniendo la misma dosis de intubación del remifentanil. Las modificaciones en la tasa de infusión del remifentanil, pueden explicar las diferencias en las concentraciones del propofol (5, 2.6 y 1  $\mu\text{g/mL}$ ), en estos períodos, mientras que en el presente trabajo, las  $C_{e\text{PROPO}}$  se ajustaron para mantener un  $\text{TCI-BIS}_{40-60} = 3.5 \mu\text{g/mL}$  (rango de 2.2 – 3.5  $\mu\text{g/mL}$ ) y 2.5 ng/mL para el fentanyl, hasta su disminución 15 minutos antes del final de la cirugía para el propofol y 60 minutos antes para el fentanyl. Las variaciones hemodinámicas en los pacientes descritos por Ferreira y cols<sup>(43)</sup>, y los hallazgos del presente trabajo son similares, independientemente del uso del remifentanil o del fentanyl.

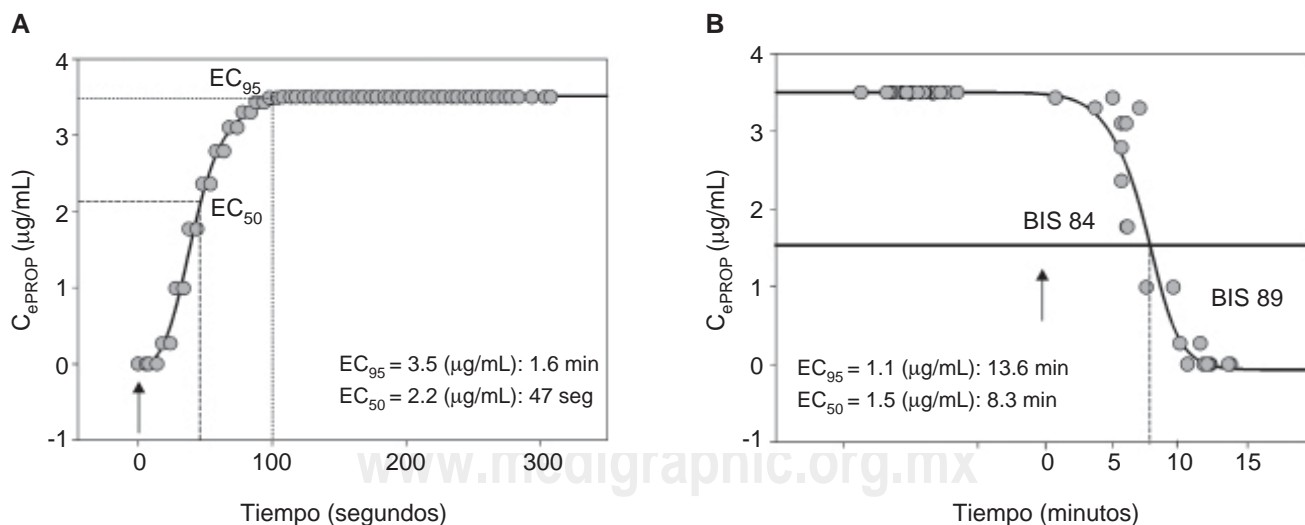
Durante la administración de agentes anestésicos el procesamiento de las señales electroencefalográficas por medio del algoritmo del índice biespectral (BIS) es un método bien



**Figura 5.** Error de predicción (PE) o error del desempeño del modelo (performance error). La gráfica superior describe el porcentaje de PE de cada paciente desde el inicio de la infusión hasta alcanzar la  $C_{e\text{PROPO}}$  (96 segundos, 1.6 minutos). PC indica la pérdida de consciencia. La línea gruesa representa la mediana para cada observación. La gráfica inferior representa la mediana del valor absoluto de PE ( $|PE|$ ), durante los primeros 60 minutos después de alcanzar el valor objetivo para el BIS (TCI-BIS 40 – 60). El porcentaje de error estimado para el modelo fue de 6.91%.

aceptado para valorar la pérdida de la conciencia y/o el nivel de hipnosis. Sin embargo, en el paciente neuroquirúrgico muchas veces es difícil obtener un registro continuo de esta señal, que pueda ayudar a establecer una correlación entre los niveles del anestésico (hipnótico) y la señal electroencefalográfica. Esto se debe principalmente a la colocación del electrodo en la frente del paciente, ya que muchas veces el abordaje quirúrgico de las lesiones limitan su colocación y en otras la asepsia quirúrgica de la zona de abordaje interfiere con la presencia del electrodo. Se ha investigado la posibilidad de utilizar otras regiones para la colocación del electrodo del BIS, que sea de utilidad en donde la colocación en la frente no sea posible<sup>(46,47)</sup>. En un estudio se determinaron las diferencias entre su colocación frontal (Cz – F7) *versus* la colocación en la región parietal (Cz – P7)<sup>(46)</sup>. Los hallazgos de dicho estudio confirmaron que los datos obtenidos del BIS constituyen una variable topográficamente dependiente, ya que los valores del BIS en la región frontal fueron diferentes de los obtenidos en la región parietal. El equipo utilizado fue la versión A-1000 con un motor de software correspondiente a la versión 3.2. Otro estudio utilizó la versión más reciente del BIS (BIS – Vista<sup>®</sup>) para comparar los valores entre el montaje frontal *versus* el montaje occipital, bajo anestesia con propofol – remifentanyl<sup>(47)</sup>. En ese trabajo, se demostró que las diferencias entre ambos montajes no sólo representan una variable dependiente sino que además fluctúan en relación con la profundidad de la hipnosis. El valor del BIS obtenido con el montaje occipital tiende a ser mayor durante el despertar y menor durante la inducción<sup>(47)</sup>.

Los cambios electroencefalográficos específicos de la anestesia con propofol asociados con el retorno de la conciencia, básicamente son una reversión gradual de los que ocurren con la pérdida de la conciencia y la emergencia está precedida de pérdida generalizada de la potencia en la actividad delta y theta, ambas de predominio frontal<sup>(48)</sup>. Cualquier valor del BIS obtenido en montajes diferentes al frontal, puede ser erróneo o no describir el efecto hipnótico de los anestésicos y es independiente de la plataforma utilizada (BIS A-1000 y BIS – Vista). El presente trabajo se basa en la estimación del efecto electroencefalográfico con el montaje frontal y su correlación con los cambios en la  $C_{ePROPO}$  pueden considerarse como cambios cuantitativos del efecto del fármaco sobre la actividad cerebral y son fácilmente reproducibles. El uso de opioides (fentanyl en este caso), puede contribuir a los cambios observados en el electroencefalograma y es un factor que debe considerarse para definir si los cambios en esta variable se deben al hipnótico (propofol) o al opioide (fentanyl). Sin embargo, se ha determinado que la concentración de fentanyl necesaria para producir una reducción máxima en el enlentecimiento progresivo del EEG, sólo se alcanza cuando las concentraciones del fentanyl están alrededor de  $6.9 \pm 1.5$  ng/mL<sup>(49)</sup>, y de hecho, cuando la influencia del estímulo nocivo sobre el EEG se evita con suficiente analgesia, el patrón de cambios en el EEG se correlaciona adecuadamente con la dosis del hipnótico<sup>(50)</sup>. Tres factores pueden contribuir al nivel de hipnosis durante la anestesia, a) la dosis del hipnótico, b) la efectividad de la analgesia y c) la intensidad de la estimulación quirúrgica<sup>(50)</sup>. Estos tres factores fueron considerados,



**Figura 6.** Modelaje farmacodinámico de la curva sigmoidea  $E_{max}$  durante la inducción **A** y durante el despertar **B**. La flecha en **A** indica el inicio de la infusión de propofol y en **B** el momento de la reducción de la infusión de propofol. Los tiempos para alcanzar  $CE_{50}$  y  $CE_{95}$  (efecto al 50 y 95% del objetivo [TCI – BIS 40 – 60] fueron de 45 segundos y 1.6 minutos respectivamente ( $p < 0.0001$ ). El tiempo para alcanzar la conciencia en el 50% de los pacientes fue de 8.3 minutos y para alcanzar la conciencia en el 95% de los pacientes fue de 13.6 minutos ( $p < 0.0001$ , Shapiro-Wilk).

al satisfacer 1) un nivel de hipnosis con un BIS entre 40 – 60, a una  $C_{ePROPO}$  de 2.2 - 3.5  $\mu\text{g/mL}$ ; 2) analgesia satisfactoria, manifestada por ausencia de cambios significativos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial con una  $C_{eFENTA}$  de 2.5  $\text{ng/mL}$  y 3) adecuado control del estímulo quirúrgico con la suma de los dos factores anteriores. No obstante, los cambios en la estimulación quirúrgica pueden ser variables, en ocasiones difíciles de evaluar y pueden alterar la actividad electroencefalográfica y no necesariamente modificar el valor del BIS<sup>(51)</sup>, de manera inmediata. El algoritmo del BIS computa épocas del EEG de 4 segundos de duración, antes de presentar el valor del BIS; un estímulo quirúrgico que tenga suficiente estimulación nociceptiva, puede producir una respuesta somática manifestada por cambios en la frecuencia cardíaca, la presión arterial o por movimiento del paciente (Figura 3), hasta 4 segundos antes de que ocurra un incremento en el valor del BIS. La tasa de actividad de la banda  $\beta$ , el RBR, más que el valor del BIS son más representativas de anestesia superficial y/o estimulación nociceptiva que puede utilizarse para titular la infusión del opioide, ya que son más representativas de anestesia superficial<sup>(51)</sup>.

En pacientes no premedicados, las concentraciones plasmáticas de propofol, necesarias para producir anestesia quirúrgica, fluctúan entre 3 y 6  $\mu\text{g/mL}$ , con un porcentaje de éxito de 40% para concentraciones de 3  $\mu\text{g/mL}$  y del 100% a concentraciones de 6  $\mu\text{g/mL}$ <sup>(52)</sup>, y son dependientes de la edad del paciente. En pacientes premedicados estas concentraciones disminuyen y pueden ser estimadas con base en análisis de respuesta de superficie de modelos farmacodinámicos como el descrito por Kern<sup>(53)</sup>, para el propofol - remifentanyl y que pueden extrapolarse a la combinación de propofol - fentanyl. Si se siguen estos modelos farmacodinámicos, puede predecirse con seguridad la sinergia entre el hipnótico y el opioide. De acuerdo con este esquema, el fentanyl a una  $C_{eFENTA}$  de 2.5  $\text{ng/mL}$ , puede reducir la  $C_{ePROPO}$  necesaria para obtener un TCI-BIS<sub>40-60</sub> hasta en un 30%. El modelo farmacocinético de Scott<sup>(31)</sup>, utilizado en el presente trabajo para alcanzar esta  $C_{eFENTA}$ , fue el adecuado para obtener esta sinergia, y obtener pérdida de la conciencia y estabilidad transoperatoria con la  $C_{ePROPO}$  de 3.5  $\mu\text{g/mL}$  (rango 2.2 – 3.5  $\mu\text{g/mL}$ ). También se ha encontrado que la administración de midazolam, reduce los requerimientos de propofol en 30% cuando se utiliza como premedicación y hasta en 60% cuando se utiliza en combinación de infusión con propofol<sup>(54-56)</sup>, sin embargo esta última opción está asociada con alta incidencia de náusea y vómito postoperatorio. Es posible que la premedicación con midazolam y fentanyl, tres minutos antes de la infusión de propofol, fuera capaz de reducir la  $C_{ePROPO}$  necesaria para obtener el TCI-BIS deseado. Esta posibilidad no fue evaluada en el presente trabajo. La edad es otro factor importante, sobre todo en la vejez. La  $C_{ePROPO}$  necesaria para producir pérdida de la conciencia se reduce hasta en un 40%<sup>(54)</sup>. El promedio

de edad de los pacientes estudiados en el presente trabajo fue de  $39.39 \pm 9.16$  (rango 25 – 55), por lo que esta variable no afectó los requerimientos de propofol.

El modelo de Schnider para la administración de propofol<sup>(17,18)</sup>, describe las concentraciones de propofol en el sitio efector, necesarias para producir hipnosis en el rango de 4 a 7  $\mu\text{g/mL}$ . Estas concentraciones dependen de varios cofactores como edad, peso, talla y sexo. En términos generales los rangos menores corresponden a pacientes de mayor edad mientras que los rangos mayores corresponden a pacientes más jóvenes. Lo que significa que la mejor covariada que describe el modelo radica en la edad del paciente. Como se mencionó en el párrafo anterior, esta variable no afectó los resultados del presente trabajo ya que la edad promedio de los pacientes fue de  $39.39 \pm 9.16$  (rango 25 – 55).

La  $EC_{50}$  estimada para el modelo de Schnider requerida para producir hipnosis en el presente trabajo fue de 2.2  $\mu\text{g/mL}$  a los 47 segundos (BIS = 60) y la  $EC_{95}$  de 3.5  $\mu\text{g/mL}$  a los 1.6 minutos (BIS = 47), con un error de desempeño del modelo (PE) de 6.91% (Figuras 5 y 6A), mientras que en el trabajo original de Schnider<sup>(18)</sup> fue de 1.376 y 3.438  $\mu\text{g/mL}$ , con un porcentaje de variación del 46 y 29% respectivamente. La  $EC_{50}$  obtenida en el presente trabajo para recuperar la conciencia fue de 1.5  $\mu\text{g/mL}$  (BIS = 84) y la  $EC_{95}$  de 1.1  $\mu\text{g/mL}$  (BIS = 89) (Figura 6 B). En el trabajo original de Schnider este valor se estimó en 1.68  $\mu\text{g/mL}$ <sup>(18)</sup>. Las diferencias encontradas en el presente trabajo, comparados con los resultados del trabajo original de Schnider<sup>(18)</sup>, son mínimas pero pueden tener efectos significativos en la respuesta en el EEG. Básicamente estas diferencias son las siguientes: el modelo original describe la relación de la infusión en bolo de propofol en voluntarios sanos, mientras que en el presente trabajo se describe el modelo en pacientes bajo infusiones prolongadas ( $348.26 \pm 62.13$  minutos) y con patología neuroquirúrgica. Sin embargo, el resto de los parámetros descritos para el cálculo de las microconstantes y aclaramientos permanecen prácticamente sin cambios con la misma *ke0* descrita en el trabajo original (0.456/min, Cuadro I)<sup>(17,18 apéndice 1)</sup>.

## CONCLUSIONES

El modelo de Schnider<sup>(17,18)</sup> para la administración de propofol, descrito originalmente en voluntarios sanos, puede ser aplicado satisfactoriamente en pacientes neuroquirúrgicos en un rango entre 2.2 - 3.5  $\mu\text{g/mL}$  y es completamente predecible aun en infusiones prolongadas ( $348.26 \pm 62.13$  minutos). Aunque el objetivo del trabajo no fue el de reproducir los resultados de Schnider, se comprobó indirectamente la viabilidad de este modelo en la aplicación en este tipo de pacientes con un error de predicción de 6.91%, una medida del desempeño del modelo para pacientes neuroquirúrgicos de

93.9% de efectividad. Aunque éste no es el primer trabajo que evalúa el desempeño del modelo de Schnider en el paciente neuroquirúrgico, sí es el primero que describe el desempeño del modelo en un número significativo de pacientes, con la estimación de la farmacocinética y la farmacodinámica en pacientes neuroquirúrgicos. Ya que los pacientes neuroquirúrgicos presentan diferentes variaciones en la intensidad

del estímulo quirúrgico (ej: la incisión y cierre de la herida *versus* el trabajo neuroquirúrgico en el cerebro propiamente dicho), los resultados del presente trabajo posiblemente no puedan ser extrapolados a otras condiciones quirúrgicas en donde la intensidad del estímulo es diferente, por lo que la extrapolación de los presentes resultados en otras áreas debe ser evaluado cuidadosamente.

## REFERENCIAS

1. Alvis JM, Reves JG, Govier AV, Menkhaus PG, Henling CE, Spain JA, Bradley E. Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: Comparison with a manual method. *Anesthesiology* 1985;63:41–9.
2. Glass PS, Jacobs JR, Smith LR, Ginsberg B, Quill TJ, Bai SA, Reves JG. Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl: Assessment of accuracy. *Anesthesiology* 1990;73:1082–90.
3. Ginsberg B, Howell S, Glass PS, Margolis JO, Ross AK, Dear GL, Shafer SL. Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl in children. *Anesthesiology* 1996;85:1268–75.
4. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology* 1990; 73:1091–102.
5. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol: Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology* 1995;82:1328–45.
6. Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. Performance of computer-controlled infusion of propofol: An evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg* 1995;81:1275–82.
7. Bailey JM, Mora CT, Shafer SL. Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. The Multicenter Study of Peri-operative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1996; 84:1288–97.
8. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, Shafer SL, Rolly G. Comparison of plasma compartment *versus* two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000;92:399–406.
9. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a “Diprifusor” TCI system. *Anaesthesia* 1998;53(suppl 1):61–7.
10. Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR, Shafer SL, Sessler DI. Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2004; 101:1112–21.
11. Fechner J, Albrecht S, Ihmsen H, Knoll R, Schwilden H, Schuttler J. Predictability and precision of “target-controlled infusion” (TCI) of propofol with the “Disoprifusor TCI” system. *Anaesthesist* 1998;47:663–8.
12. Barr J, Egan TD, Sandoval NF, Zomorodi K, Cohane C, Gambus PL, Shafer SL. Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic–pharmacodynamic model. *Anesthesiology* 2001;95:324–33.
13. Absalom A, Amutike D, Lal A, White M, Kenny GN. Accuracy of the ‘Paedfusor’ in children undergoing cardiac surgery or catheterization. *Br J Anaesth* 2003;91:507–13.
14. Li YH, Zhao X, Xu JG. Assessment of predictive performance of a Diprifusor TCI system in Chinese patients. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:141–2.
15. Schuttler J, Schwilden H, Stoekel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia: Practical implications. *Anaesthesia* 1983;38(suppl): 53–6.
16. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67:41–8.
17. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998;88:1170–82.
18. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andersen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90:1502–16.
19. Hoymork SC, Raeder J, Grimsø B, Steen PA. Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanyl and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:1138–44.
20. Mertens MJ, Engbers FH, Burm AG, Vuyk J. Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanyl during propofol/remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;90:132–41.
21. Zomorodi K, Donner A, Somma J, Barr J, Sladen R, Ramsay J, Geller E, Shafer SL. Population pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion for sedation following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1998;89:1418–29.
22. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam *versus* midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology* 2001;95:286–98.
23. Dyck JB, Maze M, Haack C, Azarnoff DL, Vuorilehto L, Shafer SL. Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993;78:821–8.
24. Schnider TW, Gaeta R, Brose W, Minto CF, Gregg KM, Shafer SL. Derivation and cross-validation of pharmacokinetic parameters for computer-controlled infusion of lidocaine in pain therapy. *Anesthesiology* 1996;84:1043–50.
25. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987;66:1256–63.
26. Masui K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP, Struys MMRF. The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: A comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesth Analg* 2010;111:368–379; published ahead of print October 27, 2009, doi:10.1213/ANE.0b013e3181bdcf5b
27. Grathwohl KW, Black IH, Spinella PC, Sweeney J, Robalino J, Helminiak J, Grimes J, Gullick R, Wade CE. Total intravenous anesthesia including ketamine *versus* volatile gas anesthesia for combat-related operative traumatic brain injury. *Anesthesiology* 2008;109:44–53.
28. Maksimow A, Kaisti K, Aalto S. Correlation of EEG spectral entropy with regional cerebral blood flow during sevoflurane and propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2005;60:862–9.
29. Dinsmore J. Anaesthesia for elective neurosurgery. *Br J Anaesth* 2007;99:68–74.
30. Struys MM, De-Smet T, Versichelen L, Van-De-Velde S, Van-den-Broecke R, Mortier EP. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable *versus* “standard practice” controlled administration. *Anesthesiology* 2001;95:6–17.

31. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:159-66.
32. Vereecke HEM, Martinez-Vasquez P, Jensen EWJ, Thas O, Vandebroecke R, Mortier EP, Struys MMRF. New composite index based on midlatency auditory evoked potential and electroencephalographic parameters to optimize correlation with propofol effect site concentration. Comparison with bispectral index and solitary used fast extracting auditory evoked potential index. *Anesthesiology* 2005;103:500-7.
33. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992;20:63-94.
34. Kansanaho M, Hynynen M, Olkkola KT. Model-driven closed-loop feedback infusion of atracurium and vecuronium during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:58-61.
35. Scheespra GL. Propofol for induction and maintenance of anaesthesia: Comparison between younger and older patients. *Br J Anaesth* 1989;62:54-60.
36. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, Deloof T, Focroul M, Schoutens A, De Rood M. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia* 1988;43(Suppl):42-43.
37. Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Menegalli D, Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology* 1990;73:404-409.
38. Herregods L, Verbeke J, Rolly G, Colardyn F. Effects of propofol on elevated intracranial pressure. Preliminary results. *Anaesthesia* 1988;43(Suppl):107-109.
39. Eng C, Lam AM, Mayberg TS, Lee C, Mathisen T. The influence of propofol with and without nitrous oxide on cerebral blood flow velocity and CO<sub>2</sub> reactivity in humans. *Anesthesiology* 1992;77:872-9.
40. McCulloch TJ, Visco E, Lam AM. Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:205-9.
41. Steiner LA, Johnston AJ, Chatfield DA, Czosnyka M, Coleman MR, Coles JP, Gupta AK, Pickard JD, Menon DK. The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients. *Anesth Analg* 2003;97:572-6.
42. Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, Petersen CB, Mau S, Hauerberg J, Holst PH, Olsen KS. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003;98:329-36.
43. Ferreira DA, Nuñez CS, Antunes L, Lobo F, Amorim P. Practical aspects of target controlled infusion with remifentanyl in neurosurgical patients: predicted cerebral concentrations at intubation, incision and extubation. *Acta Anaesth Belg* 2006;57:265-270.
44. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997;86:10-23.
45. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997;86:24-33.
46. Pandin P, Van Cutsem Tuna NT, D'hollander A. Bispectral index is a topographically dependent variable in patients receiving propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006;97:676-80.
47. Dahaba AA, Xue JX, Zhao GG, Liu QH, Xu GX, Bornemann H, Rehak PH, Metzler H. BIS-vista occipital montage in patients undergoing neurosurgical procedures during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2010;112:645-51.
48. Gugino LD, Chabot RJ, Pritchep LS, John ER, Formanek V, Aglio LS. Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol or sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001;87:421-8.
49. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantification of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985;62:234-41.
50. Hagiwara S, Takashina M, Mori T, Ueyama H, Mashimo T. Electroencephalographic bicoherence is sensitive to noxious stimuli during isoflurane or sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2004;100:818-25.
51. Jaramillo-Magaña JJ. Análisis bispectral (BSA) del electroencefalograma en pacientes neuroquirúrgicos bajo TCI con propofol y fentanyl. *Rev Mex Anest* 2011; enviado a publicación.
52. Águila-Moreno C. Anestesia total intravenosa (TIVA) basada en propofol - remifentanil para neurocirugía electiva en adultos. *Rev Chil Anestesia* 2008;37:100-112.
53. Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamic interaction in volunteers. *Anesthesiology* 2004;100:1373-81.
54. Olmos M, Ballester JA, Vidarte MA, Elizalde JL, Escobar A. The combined effect of age and premedication on the propofol requirements for induction by target-controlled infusion. *Anesth Analg* 2000;90:1157-61.
55. Vuyk J, Lichtenbelt BJ, Olofsen E, Van Kleef JW, Dahan A. Mixed-effects modeling of the influence of midazolam on propofol pharmacokinetics. *Anesth Analg* 2009;108:1522-30.
56. Vuyk J, Lichtenbelt BJ, Vieveen J, Dahan A, Engbers FHM, Burm AGL. Low bispectral index values in awake volunteers receiving a combination of propofol and midazolam. *Anesthesiology* 2004;100:179-81.