



Eficacia clínica de una regla de cálculo para la dosificación de propofol en comparación con díprifusor utilizando índice biespectral

Dra. Yazmín Guillén-Dolores,* Dr. Gustavo Lugo-Goytia**

* Residente de Tercer Año de Anestesiología.

** Médico adscrito del Departamento de Anestesiología.

Departamento de Anestesiología Hospital General «Dr. Manuel Gea González».

Abreviaturas

- BIS. Biespectral Index (Índice Biespectral)
- EEG. Electroencefalograma
- MCI. Manual Controlled Infusion (Infusión Controlada Manualmente)
- TCI. Target Controlled Infusion (Infusión Controlada por Concentración Objetivo)
- TIVA. Total Intravenous Anesthesia (Anestesia Total Intravenosa)
- TOF. Train of Four (Tren de cuatro)

Solicitud de sobretiros:

Yazmín Guillén Dolores

Calle Tetongo Núm. 64, Depto. B-002, Colonia Santa Úrsula Coapa, Delegación Coyoacán, México D.F. 04650.

Tel. celular: 55 91 08 27 42.

Correo electrónico: gudyyazy@hotmail.com

Recibido para publicación: 18-02-2009.

Aceptado para publicación: 21-10-2009.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia de dos sistemas, un sistema de control manual y un sistema de control automático, ambos sustentados en el mismo modelo farmacocinético de propofol. **Material y métodos:** Estudiamos 100 pacientes ASA I/II entre 16 y 60 años de edad bajo cirugía laparoscópica. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir anestesia total intravenosa con una infusión controlada automáticamente (TCI) o una infusión controlada manualmente (MCI), sustentados en el modelo farmacocinético descrito por Marsh. El grado de hipnosis fue evaluado por BIS para mantener un valor entre 40 y 60. Evaluamos el consumo total de propofol, el porcentaje del tiempo entre el BIS objetivo, las variables hemodinámicas y el tiempo de recuperación anestésica.

Resultados: Ambos grupos fueron similares en sus características clínicas y demográficas. El total del consumo de propofol fue más alto en TCI que en MCI (169 ± 48 vs 144 ± 54 $\mu\text{g/kg/min}$, $p < 0.05$). El tiempo de inducción y el valor del BIS al tiempo de la pérdida de conciencia fueron similares en ambos grupos. El porcentaje de tiempo con el BIS objetivo no fue diferente entre los grupos.

Conclusión: Nuestros resultados muestran que ambos métodos son igualmente efectivos para el control de la hipnosis, cuando son implementados con el mismo modelo farmacocinético y retroalimentados con una variable de control farmacodinámica.

Palabras clave: Propofol, anestesia total intravenosa, infusión manual, modelo farmacocinético, díprifusor.

SUMMARY

Objective: To compare the effectiveness of two systems, one manual control system and one automatic control system, both supported by the same pharmacokinetic model of propofol. **Material and methods:** We studied 100 patients ASA I/II between 16 and 60 years of age on laparoscopic surgery. Patients were randomly assigned to receive total intravenous anesthesia with an target controlled infusion (TCI) or manually controlled infusion (MCI), based on the pharmacokinetic model described by Marsh. The degree of hypnosis was assessed by BIS to maintain a value between 40 and 60. We evaluated the total consumption of propofol, percentage of time between the target BIS, hemodynamic variables, and anesthetic recovery time. **Results:** Both groups had similar clinical and demographic characteristics. The total consumption of propofol was higher in TCI than in MCI (169 ± 48 vs 144 ± 54 $\mu\text{g/kg/min}$, $p < 0.05$). At the moment of the loss of consciousness, the induction time and the BIS value were similar in both groups. The percentage of time with target BIS was not different between groups. **Conclusion:** Our results show that both meth-

ods are equally effective for hypnosis control, when they are implemented using the same pharmacokinetic model and feedbacked using a pharmacodynamic control variant.

Key words: Propofol, total intravenous anesthesia, manual infusion, pharmacokinetic model, díprifusor.

INTRODUCCIÓN

El manejo anestésico de un paciente requiere el control de dos sistemas; un sistema fisiológico y un sistema farmacológico. El control del sistema farmacológico implica alcanzar y mantener concentraciones efectivas en el sitio efector con el propósito de mantener una profundidad anestésica adecuada para el estímulo quirúrgico. La introducción del díprifusor en el año 1995 para el suministro de propofol ha representado un avance importante en la anestesia intravenosa, ya que actualmente modelos TCI como el de Schneider, Kataria, Shafer, etc, permiten el control de concentraciones objetivo en plasma o sitio efector basado en un modelo farmacocinético poblacional⁽¹⁾. Sin embargo, el díprifusor presenta las siguientes limitaciones: únicamente admite la jeringa prellenada y por lo tanto no es posible utilizar los productos genéricos de menor costo, cuenta con un solo modelo, el cual puede no ser el más apropiado para poblaciones con características específicas, como es el caso de la población pediátrica y una limitada disponibilidad en nuestro medio. De esta forma, el contar con un sistema que permita utilizar propofol genérico, que sea fácil de implementar con cualquier sistema de infusión y al mismo tiempo utilizar diferentes modelos farmacocinéticos puede favorecer una más amplia y eficiente utilización de la anestesia total intravenosa.

El propósito de este estudio fue comparar la eficacia clínica de la administración de propofol utilizando el díprifusor vs un sistema de infusión manual con una dosificación basada en un programa implementado en una hoja de cálculo de Excel, de acuerdo a las ecuaciones reportadas recientemente por Jörgen Brunh y cols⁽²⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

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

con acción en sistema nervioso central o historia de abuso de alcohol o toxicomanías, fueron excluidos del estudio.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir propofol intravenoso con un sistema manual (MCI) o con un sistema automatizado (TCI). La medicación preoperatoria consistió en ranitidina 50 mg y metoclopramida 10 mg por vía intravenosa previo a la inducción de la anestesia. El monitoreo hemodinámico consistió en electrocardiograma, presión arterial no invasiva y oximetría de pulso. También se monitorizó la relajación neuromuscular (TOF) y la función respiratoria por medio de espirometría y capnografía. El Índice Biespectral del Electroencefalograma fue medido en la región frontal, hemisferio dominante, después de la preparación de la piel con alcohol y ligera frotación del área previo a la colocación de sensor de BIS (Aspect Medical System). Se colocó punzocat intravenoso No. 18 para uso exclusivo de la infusión de propofol.

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

Ambos sistemas están basados en el modelo farmacocinético multicompartmental de Marsh et al. cuyos parámetros farmacocinéticos son: V_1 , 0.228 L/Kg; K_{10} , 0.119 min⁻¹; K_{12} , 0.112 min⁻¹; K_{21} , 0.055 min⁻¹; K_{13} 0.0419 min⁻¹; K_{31} 0.0033 min⁻¹; $Ke0$ 1.21 min⁻¹⁽¹⁷⁾. En ambos grupos la con-

centración objetivo para la inducción fue de 5 µg/mL; posteriormente la concentración objetivo se redujo a 3.5 µg/mL en todos los pacientes y se ajustó durante el procedimiento para mantener valores de BIS entre 40 y 60. El esquema de dosificación del grupo MCI se basó en los valores que se muestran en el Apéndice 1. En ambos grupos, se administró fentanyl (3 µg/kg) y rocuronio (500 µg/kg) para la facilitación de la intubación endotraqueal (bolo único).

Los pacientes fueron ventilados mecánicamente para mantener una concentración de dióxido de carbono al final de la espiración de 25-35 mmHg, el monitoreo de la relajación neuromuscular (TOF) ayudó a evaluar el uso de dosis subsecuentes de relajante, el cual se decidió en base a la duración de la cirugía realizada; las dosis de mantenimiento de opioide fueron administradas sólo en cirugías de larga duración (bolo de fentanyl 1 µg/kg). En ambos grupos, si el valor del Índice Biespectral (BIS) era mayor de 60, la concentración objetivo se incrementaba en 0.5 µg/mL, hasta mantener un BIS entre 40 y 60; para realizar el siguiente cambio el intervalo de espera fue de 5 minutos; si los valores de BIS se registraban menores de 40, se disminuía la concentración objetivo en 0.5 µg/mL con el mismo intervalo de espera.

El número de cambios en la administración de la anestesia fue definido en el grupo automatizado como el número de cambios en la concentración objetivo y en el grupo manual como el número de cambios en la velocidad de infusión y número de bolos necesarios para controlar la respuesta somática y/o hemodinámica.

El bloqueo muscular residual fue antagonizado con la administración de atropina (10 µg/kg) y neostigmina (30 µg/kg) IV. La infusión de propofol se suspendió al terminar la cirugía. Se mantuvo la oxigenación con FiO_2 100% hasta el retorno de la ventilación espontánea. Hasta que el paciente mostró parámetros de presión parcial de dióxido de carbono menor de 45, frecuencia respiratoria de 12-24 y volumen tidal de 7 mL/kg, el paciente fue extubado. Se registró el tiempo desde que se detuvo la infusión de propofol hasta que el paciente abrió los ojos y fue extubado, así como el tiempo desde que abrió los ojos y respondió ante orientación en espacio, tiempo y persona. La analgesia fue llevada a cabo durante el transanestésico con ketorolaco 60 mg y tramadol al final de la cirugía a dosis de 1 mg/kg. El tiempo que el paciente requirió para egresar del cuarto de recuperación requirió de algunas condiciones evaluadas por el encargado del área (frecuencia cardiaca y tensión arterial media \pm 20 % del basal, frecuencia respiratoria de 12-24, saturación de oxígeno mayor al 90%, temperatura mayor de 35.5°C axilar, alerta y orientado, sin náusea, sin dolor o con dolor moderado).

Para el análisis estadístico, se empleó la estadística descriptiva para la evaluación y comparación de las variables demográficas de cada uno de los grupos de estudio. Las

comparaciones de los tratamientos de ambos grupos fueron evaluadas con pruebas de chi cuadrada, pruebas t-Student para muestras independientes con varianzas similares seguidas de la corrección de Bonferroni. Los datos son presentados como media \pm desviación estándar y en porcentajes, con valores de $P < 0.05$ consideradas estadísticamente significativas.

El tamaño de la muestra como en estudios previos que comparan sistemas de infusión manual y automatizado, está basado en el consumo total de propofol, nosotros consideramos que un número de 50 pacientes para cada grupo permite detectar un 20% en la reducción en el consumo de propofol, con un 20% de probabilidad para un error de tipo II y probabilidad del 5% para un error tipo I.

RESULTADOS

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

El tiempo de pérdida de conciencia, al término de la administración del bolo, fue mayor en el sistema automatizado que en el manual, siendo no estadísticamente significativo ($p=0.101$). Sin embargo, el requerimiento total de propofol fue mayor en el grupo con dífrifusor que en el grupo manual, una diferencia que fue estadísticamente significativa ($p=0.04$) (Cuadro II y Figuras 1 y 2).

No hubo diferencias estadísticas significativas en los valores de BIS de pérdida de conciencia, número de cambios en la concentración objetivo necesarios para mantener un BIS entre 40-60 y el porcentaje de tiempo en que se mantuvieron con BIS entre 40 y 60. Así mismo no se detectó una diferencia importante del tiempo despertar, niveles de

Cuadro I. Datos clínicos y demográficos.*

	Esquema manual	TCI
No. pacientes	50	50
Edad	36.08 ± 12.9	36.94 ± 11.5
Femenino/masculino	42 / 8	39 / 11
Talla	157.76 ± 7.3	155.49 ± 24.03
Peso	69.43 ± 14.24	70.24 ± 16.01
ASA I/II	33 / 17	36 / 14
Tiempo de cirugía	98.52 ± 51.75	97.9 ± 39.34
Tipo de cirugía		
Colectiectomía	40	34
Ginecológicos	6	4
Funduplicatura	2	8
Herniplastía	2	4

* No hubo diferencias significativas entre los dos grupos

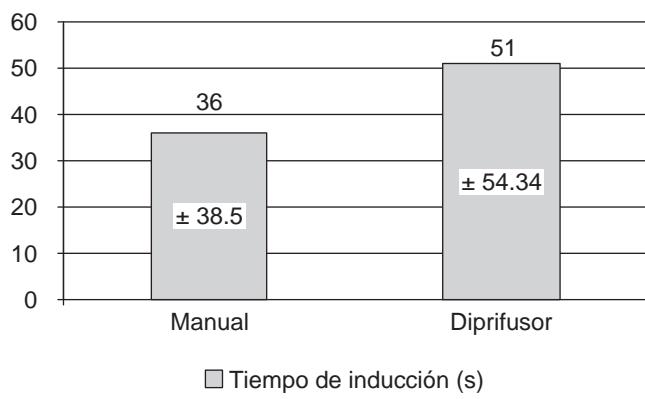
BIS despertar y de extubación, niveles de BIS conciencia y tiempo de recuperación de la orientación para los dos grupos de tratamiento (Cuadro III).

Cuadro II. Tiempo de pérdida de conciencia y consumo total de propofol.

	Esquema manual	TCI
Tiempo de pérdida de la conciencia (s)	36.42 ± 38.55	51.6 ± 54.34**
Consumo total de propofol* µg/kg/min	144 ± 54	169 ± 48*

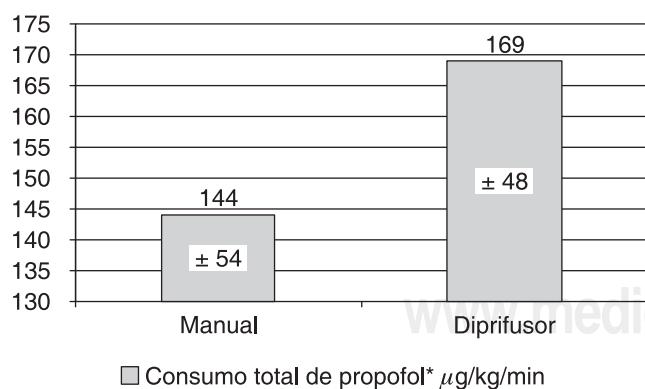
* p < 0.05 por prueba de T para varianzas similares. Estadísticamente significativo.

** No significativo



p = 0.101* No significativo

Figura 1. Tiempo de inducción. (Tiempo de pérdida de conciencia) (segundos ± DE).



* Significativo estadísticamente.

Figura 2. Consumo total de propofol (µg/kg/min ± DE) p = 0.04.

En el cuadro IV se muestran los datos de los parámetros hemodinámicos; ninguno de éstos fue diferente entre los dos grupos. Todos los pacientes egresaron al área de recuperación donde permanecieron en promedio 1 a 2 h; ninguno presentó complicaciones en el área de recuperación. Sólo se excluyó una paciente del protocolo debido a neumotórax durante el transanestésico.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que ambos sistemas son equivalentes en términos de eficacia clínica para mantener condiciones anestésicas adecuadas; sin embargo, los requerimientos de propofol tienden a ser mayores con el sistema TCI. El control de la hipnosis evaluado a través del Índice Biespectral de EEG fue igualmente efectivo con ambos sistemas, así como la respuesta hemodinámica y la recuperación de la anestesia.

Desde los inicios del uso de anestesia total intravenosa con diprifusor, varios investigadores se han dado a la tarea de crear un esquema de infusión manual que semeje al esquema del diprifusor y que muestre la misma eficacia.

Cuadro III. Variables de evaluación transanestésicas y postanestésicas.

	Esquema manual	TCI
BIS pérdida de conciencia	60 ± 16	57 ± 16
Cambios en Cobj.	5.58 ± 2.68	5.48 ± 4.00
Porcentaje de BIS 40-60	60.98 ± 23.26	66.69 ± 16.70
Tiempo de despertar	9.5 ± 3.6	10.08 ± 4.32
BIS despertar y de extubación	74.96 ± 8.81	77.65 ± 6.86
BIS conciencia	81.72 ± 4.22	81.66 ± 4.50
Tiempo de recuperación de la conciencia	13.8 ± 6.16	14.02 ± 6.34

No mostraron diferencias significativas

Cuadro IV. Variables hemodinámicas.

Porcentajes	Esquema manual	Diprifusor
Hipertensión	10.67 ± 21.70	11.6 ± 20.52
Hipotensión	2.15 ± 4.65	1.97 ± 4.86
Taquicardia	0.35 ± 1.78	3.50 ± 12.32
Bradicardia	0.42 ± 2.96	1.05 ± 0.41

No diferencias significativas

O'Callaghan, 1982, propone una dosis de inducción de 1.7 mg.kg seguida de una infusión de 71.5 $\mu\text{g}.\text{kg}.\text{min}$ aunado a anestesia regional en pacientes sometidos a cirugía⁽²⁾. Major et al, en un estudio de 90 pacientes ASA I/II sometidos a cirugía abdominal, concluye que una infusión de mantenimiento de aproximadamente 200 $\mu\text{g}.\text{kg}.\text{min}$ era suficiente para prevenir el movimiento y mantener una profundidad anestésica adecuada utilizando únicamente signos clínicos⁽³⁾. Tackley et al., es el primero en diseñar un esquema de dosificación basado en un modelo farmacocinético de tres compartimientos para propofol y establece el régimen 10-8-6 que desde entonces se ha convertido en el esquema de infusión manual más popular, con este esquema de infusión las concentraciones plasmáticas variaban entre 3.2 y 4.0 $\mu\text{g}.\text{mL}^{(27)}$. Posteriormente Kenny & White desarrollan el primer sistema portátil TCI utilizando un infusor Ohmeda controlado por una computadora a través de una interfase RS232, sin embargo no fue bien aceptado por la comunidad de anestesiólogos por la complejidad de su implementación⁽²⁾. Finalmente, el desarrollo del díprifusor simplificó la implementación del TCI; sin embargo continúan existiendo algunos inconvenientes para su más amplia utilización como el hecho de que no se encuentra disponible en todas las instituciones y de que únicamente se puede utilizar la jeringa prellenada en modo de TCI, impidiendo el uso de formulaciones genéricas menos costosas. Actualmente se han diseñado bombas que permiten el uso de cualquier jeringa y existe software computarizado que permite llevar a cabo un sistema TCI con cualquier medicamento; sin embargo, es mucho más factible manejar una hoja de Excel que puede ser implementado en un dispositivo portátil sin necesidad de un equipo de cómputo dentro de la sala de operaciones. De acuerdo con lo anterior, la implementación de un sistema manual basado en un modelo farmacocinético y ecuaciones fáciles de implementar en una hoja de cálculo de Excel es un método atractivo, ya que permite ajustar las concentraciones de acuerdo a las condiciones del paciente, además de que puede implementarse con cualquier sistema de infusión disponible en cualquier institución de salud y permite utilizar otros tipos de fármacos manejados de igual forma con TCI (remifentanil, sufentanil, etc.). Nuestros resultados demuestran que esto es factible.

Nosotros observamos un incremento en los requerimientos de propofol con la utilización del sistema TCI tal como se ha reportado en otros estudios; en el trabajo de D. Russel, se atribuyó a una depresión respiratoria mayor durante los primeros 10 a 30 minutos después de la incisión y una recuperación larga pero suave⁽²⁾. Servin y cols., 1998, realizaron el primer estudio multicéntrico en 562 pacientes, atribuyeron el aumento del consumo en TCI a la inexperiencia de sus investigadores y la falta de titulación de una dosis más baja para el final de la cirugía, a diferencia de lo que usual-

mente se realiza con un sistema manual⁽³⁾. Los trabajos de Struys et al.⁽⁴⁾, Lugo-Goytia et al.⁽⁵⁾, Breslin et al⁽⁶⁾, Lehmann et al⁽⁸⁾ también mostraron un aumento del consumo de propofol en los sistemas TCI. Este fenómeno se puede explicar por lo siguiente:

1. El díprifusor muestra un error total de $\pm 5\%$ atribuido a la jeringa prellenada, al mecanismo de la bomba y al software de control⁽⁹⁾.
2. El díprifusor administra la dosis de inducción de forma lenta, lo que prolonga el tiempo de inducción pero garantiza un estado hemodinámico adecuado^(2,3), incrementando el consumo del medicamento en los primeros minutos.
3. Permite el control de las concentraciones en el sitio plasmático, lo que genera un aumento de la cantidad necesaria de la droga para alcanzar la biofase, como se ha visto con programas de simulación (Stampump, Rugloop)⁽¹⁰⁾.
4. Un sistema TCI calcula constantemente la cantidad de droga necesaria para mantener una concentración estable a diferencia de un sistema manual en donde la cantidad de droga necesaria para mantener la concentración objetivo se calcula a intervalos más amplios de tiempo; la diferencia entre estos segmentos y las concentraciones estables de un sistema TCI, explica este mayor consumo, como se muestra esquemáticamente en la figura 3⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, a pesar de la cantidad mayor de propofol usada con el sistema TCI, las variables hemodinámicas permanecieron estables con ambos sistemas de administración

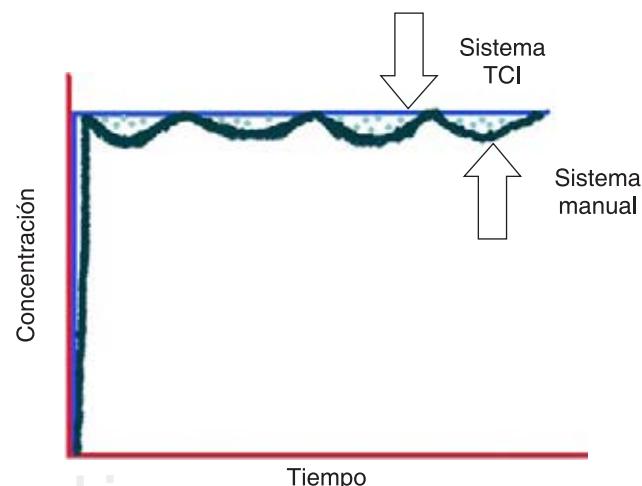


Figura 3. El cálculo de la dosis en un sistema TCI se realiza de forma continua para mantener una concentración constante; en un sistema manual el cálculo de la dosis se realiza en intervalos de tiempo más amplios; la diferencia de la cantidad de droga en los segmentos de tiempo disminuye el consumo (punteado).

al igual que los ajustes en la concentración objetivo y el nivel de la hipnosis evaluada a través del BIS; esto puede explicarse por la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica inter e intraindividual⁽²⁵⁾.

La evaluación del estado hipnótico por medio de EEG BIS ha sido utilizada en estudios previos^(4,6,11,25). Los niveles entre 40 y 60 han sido sugeridos como metas para el control de la hipnosis durante la anestesia inhalada e intravenosa; niveles por arriba de 60 se asocian con una mayor probabilidad de conciencia y despertar transoperatorio⁽²⁵⁾. Nuestros resultados mostraron que el porcentaje de tiempo en que los pacientes se mantuvieron dentro del rango de valores objetivo fue de 61 ± 23 y 67 ± 16 para los sistemas manual y TCI respectivamente. Sin embargo, el porcentaje restante de tiempo fuera de este rango estuvo dado por niveles por debajo de 40, mientras que el porcentaje de valores por arriba de 60 fue de cero. En el postoperatorio ninguno de los pacientes mostró evidencia de conciencia transoperatoria, lo anterior refleja que ambos sistemas, además de ser comparables para alcanzar el control de la hipnosis, tienen un amplio margen de seguridad.

Para la implementación de un sistema de administración intravenosa de las drogas se han usado sistemas de simulación a través de programas de cómputo elaborados con modelos matemáticos⁽²⁶⁾; sin embargo, el uso de una PC o laptop dentro de sala, así como el uso de interfases para la comunicación de la misma con las bombas de infusión es una forma poco práctica de iniciar un procedimiento anestésico debido al tiempo que se requiere para su implementación antes del procedimiento anestésico-quirúrgico, la falta de la infraestructura necesaria y un costo elevado, que en muchas instituciones de salud públicas y privadas no se permite. El uso del díprifusor permite evitar estos inconvenientes y ha demostrado su eficacia y seguridad. Sin embargo sólo permite la utilización de una jeringa pre-llenada y no permite la utilización de propofol genérico de más amplia distribución y menor costo. Hasta donde tenemos conocimiento, no

existen estudios previos donde se haya validado la eficacia y seguridad de un método manual basado en un modelo farmacocinético controlado para mantener la misma profundidad hipnótica evaluada a través del BIS.

Los estudios que hasta ahora comparan díprifusor con un sistema manual, lo han hecho basados en esquemas manuales rígidos; en este estudio, a diferencia de los demás, basamos nuestro esquema manual en cálculos sencillos y fáciles de realizar en una hoja de cálculo de Excel gracias a la regla de cálculo de Jhörgen Brunn⁽⁷⁾, la cual permite obtener parámetros de aclaramiento para propofol expresados en L·h·kg (factor de corrección tiempo dependiente denominado valor de K) así como estimar sus diferentes velocidades de infusión para una concentración objetivo determinada en intervalos de tiempo dependiendo la duración de la cirugía.

En resumen, nuestros resultados muestran que un sistema manual soportado en un modelo farmacocinético e implementado en una hoja de cálculo de Excel aporta las siguientes ventajas en comparación a un TCI.

1. Empleo de cantidades menores de propofol.
2. Capacidad para usar cualquier presentación de propofol.
3. Se puede llevar a cabo con cualquier bomba de infusión, ya que se hacen las conversiones en el programa para la programación en diferentes unidades de dosificación. (Apéndice 1)
4. Uso de TIVA con la misma eficacia y seguridad que un sistema automatizado.
5. Uso del programa en un sistema electrónico portátil que evita una infraestructura costosa y con riesgo de exponerse a un plagio o maltrato del equipo dentro del quirófano.
6. Esta regla puede extender su aplicación a otros anestésicos como hipnóticos, analgésicos y relajantes neuromusculares.

En el Apéndice 1 se muestran un ejemplo del suministro para TIVA con propofol para un procedimiento abdominal.

REFERENCIAS

1. Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. *Anaesthesia* 1998;53(Suppl):13-21.
2. Russell D. Intravenous anaesthesia: manual infusion schemes versus TCI systems. *Anaesthesia* 1998;53(Suppl 1):42-45.
3. Servin FS. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesthesia* 1998;53(Suppl 1):82-86.
4. Struys MMRF, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment – controlled target – controlled infusion for propofol. *Anaesthesia* 2000;92(2):399-406.
5. Lugo GG, et al. Total intravenous anesthesia with propofol and fentanyl: a comparison of target- controlled versus manual controlled infusion systems. *Rev Mex Anest* 2005; 28(1):20-26.
5. Breslin DS, et al. Manual versus target-controlled infusions of propofol. *Anaesthesia* 2004;59:1059-1063.
6. Bruhn J, et al. A manual slide rule for target - controlled infusion of propofol: Development and evaluation. *Anesth & Analg* 2002;96:142-7.
7. Lehmann, A et al. Biespectral index in patients with target-controlled or manually-controlled infusion of propofol. *B J Anaesth* 2002;95:639-644.
9. Gray JM, Kenny GNC. Development of the technology for Diprifusor TCI systems. *Anaesthesia* 1998;53(Suppl 1):22-27.
10. Engbers F, Vuyk J. Target-controlled infusion, *Med Group* 1996;4:20.
11. Cortínez LI, et al. Performance of the cerebral state index during increasing levels of propofol anesthesia: a comparison with the biespectral index. *Anesth Analg* 2007;104:605-10.

12. Irwin MG. Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index. *Anaesthesia* 2002;57:242-248.
13. Jensen, EW et al. Cerebral state index during propofol anaesthesia. *Anesthesia* 2006;105:28-36.
14. Kye-Min, K et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. *Anesthesia* 2007;106:924-934.
15. Mirakhur RK, Morgan M. Intravenous anaesthesia: a step forward. *Anaesthesia* 1998;53(Supp 1):1-3.
16. Gepts E. Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53(Supp 1):4-12.
17. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67:41-8.
18. Engbers F. Practical use of 'Diprifusor systems'. *Anaesthesia* 1998;53(Supp 1):28-34.
19. Vuyk J. TCI: supplementation and drug interactions *Anaesthesia* 1998;53(Supp 1):35-41.
20. Coates D. 'Diprifusor' for general and day-case surgery. *Anaesthesia* 1998;53(Supp 1):46-48.
21. Milne SE, Kenny GNC. Future applications for TCI systems. *Anaesthesia* 1998;53(Supp 1):56-60.
22. Guerracino F. Target controlled infusion: TCI. *Minerva Anest* 1998;71(3):335-33.
23. Bideshwar K, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesia* 1994;80(1):104-122.
24. Shafer A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusion during general anesthesia. *Anesthesia* 1988;69(3):348-356.
25. Ellermann RK, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Anesth & Analg* 2006;102:1456-62.
26. Maitre PO, Shafer SL. A simple pocket calculator approach to predict anesthetic drug concentration from pharmacokinetic data. *Anesthesia* 1990;73:332-336.
27. Tackley RM, Lewis GT, Prys-Roberts C, Boaden RW, Harvey JR. Open loop control of propofol infusions. *Br J Anaesth* 1987;59:935P.

APÉNDICE 1

El cálculo del bolo inicial se realiza con la siguiente fórmula:

$$D = Vc \times wt \times C_{target}$$

Donde:

D = dosis en mg,

Vc = volumen de distribución central en L/kg,

wt = peso corporal en kg,

C_{target} = concentración objetivo deseada.

La velocidad de infusión requerida para mantener una concentración objetivo se logra con la siguiente fórmula:

$$R(t) = C_{target} \times K(t) \times wt$$

Donde:

R = velocidad de infusión en un intervalo de tiempo (mg/h),

C_{target} = concentración objetivo deseada,

K(t) = factor de corrección tiempo dependiente o aclaramiento expresado en L•h⁻¹•kg⁻¹.

wt = peso corporal en kg,

Los valores de K obtenidos por Bruhn et al para propofol son:

0-15 min	15-30 min	30-45 min	45-60 min	1-2 h	2-3 h	3-4 h	4-5 h
3.201	2.605	2.329	2.195	2.065	1.978	1.915	1.863

El cálculo del bolo para aumentar una concentración objetivo se logra con la siguiente fórmula:

$$Vc \times wt \times (\mu\text{g/mL de cambio en la concentración objetivo})$$

Seguido de una infusión calculada con la C_{target}- NUEVA

El cuadro de abajo es un ejemplo de la hoja de cálculo de Excel implementada para nuestro Sistema de Infusión Manual con Propofol, muestra el esquema de infusión para un paciente de 70 kg de peso.

Peso del paciente	70	Bolo (mg)	79.8
C. Objetivo inicial	5		
	3.5	Nueva dosis en bolo (mg)	15.96
Delta C. objetivo	1		

Si delta C. objetivo ≤ 0 suspender infusión

Intervalo de tiempo	k (L ⁻¹ •h ⁻¹ •kg ⁻¹)	Infusión (mg/h)	Infusión (mL/h)	Infusión (mg/min)	mg/kg/min
0 - 15 minutos	3.201	784.245	78.4245	13.07075	186.725
15 - 30 minutos	2.605	638.225	63.8225	10.63708333	151.958333
30 - 45 minutos	2.329	570.605	57.0605	9.510083333	135.858333
45 - 60 minutos	2.195	537.775	53.7775	8.962916667	128.041667
1 - 2 horas	2.065	505.925	50.5925	8.432083333	120.458333
2 - 3 horas	1.978	484.61	48.461	8.076833333	115.383333
3 - 4 horas	1.915	469.175	46.9175	7.819583333	111.708333
4 - 5 horas	1.863	456.435	45.6435	7.60725	108.675

Paciente de 70 kg. Infusión manual con propofol.

- Bolo (mg) = $(0.228 \text{ L/Kg}) \times (70 \text{ kg}) \times (5 \mu\text{g/mL}) = 79.8 \text{ mg}$
- Mantenimiento para $C_{\text{target}} = 3.5 \mu\text{g/mL}$
 - $R (\text{mg/h}) = k (\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}) (0-15 \text{ min}) 3.201 \times 70 \times 3.5 \mu\text{g/mL}$
 - $= 784.245 \text{ mg/h}$
 - $= 13.07 \text{ mg/min}$
 - $= 186.725 \text{ mg/kg/min.}$
- Si deseo incrementar mi concentración a $4.5 \mu\text{g/mL}$ por ejemplo,
 - $D (\text{mg}) = 0.228 \text{ L/kg} \times 70 \text{ Kg} \times 1 \mu\text{g/mL}$ (cambio en la C_{target} de 3.5 a 4.5 = 1)
 - $= 15.96 \text{ mg}$
- Seguido de la nueva infusión calculada para la $C_{\text{target- NUEVA}}$.

El tiempo necesario para que una concentración se disminuya al 25 ó 50% después de un determinado tiempo de infusión, se muestra en el cuadro de abajo.

Duración en min de la infusión	15	30	45	60	120	180	240
Decremento al 25%	1.5	1.8	2	2.1	2.2	2.2	2.2
Tiempo en minutos 50%	4	5.2	6.1	6.7	7.1	7.8	7.8