

Evaluación Clínica de Dos ke0 en el Mismo Modelo Farmacocinético de Propofol: Estudio de la Pérdida y de la Recuperación de la Conciencia

Ricardo Francisco Simoni, TSA ¹, Luis Otávio Esteves, TSA ², Luiz Eduardo de Paula Gomes Miziara, TEA ³, Luiz Marciano Cangiani, TSA ⁴, Gustavo Groth Oliveira Alves ⁵, André Luz Pereira Romano ⁵, Paula Úrica Hansen ⁵, Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA ⁶

Resumen: Simoni RF, Esteves LO, Miziara LEPG, Cangiani LM, Alves GGO, Romano ALP, Hansen PU, Vianna PTG – Evaluación Clínica de Dos ke0 en el Mismo Modelo Farmacocinético de Propofol: Estudio de la Pérdida y de la Recuperación de la Conciencia.

Justificativa y objetivos: La constante de equilibrio entre el plasma y el sitio efector (ke0), se usa por los modelos farmacocinéticos para prever la concentración del fármaco en su región de acción (Ce). Sería interesante que el Ce de propofol fuese similar en la pérdida y en la recuperación de la conciencia. El objetivo de este estudio, fue evaluar el desempeño clínico de dos diferentes ke0 (rápida = 1,21 min⁻¹ y lenta = 0,26 min⁻¹), con relación a la Ce durante la pérdida y la recuperación de la conciencia, usando el modelo farmacocinético de Marsh.

Método: Participaron en este estudio, 20 voluntarios adultos sanos del sexo masculino. A todos los voluntarios se les administró propofol en régimen de infusión objeto controlada, modelo farmacocinético de Marsh ke0 rápida y en otro momento, se usó el mismo modelo farmacocinético con a ke0 lenta. Inicialmente, el propofol se infundió en concentración-objeto plasmática de 3,0 µg.mL⁻¹. La pérdida de la conciencia y la recuperación de la conciencia estuvieron basadas en la respuesta al estímulo verbal. La Ce fue anotada en el momento de la pérdida y de la recuperación de la conciencia.

Resultados: En la pérdida y en la recuperación de la conciencia, la Ce por la ke0 rápida, fue diferente (3,64 ± 0,78 y 1,47 ± 0,29 µg.mL⁻¹, respectivamente, p < 0,0001), mientras que con la ke0 lenta la Ce fue parecida (2,20 ± 0,70 y 2,13 ± 0,43 µg.mL⁻¹, respectivamente, p = 0,5425).

Conclusiones: Desde el punto de vista clínico, la ke0 lenta (0,26 min⁻¹) incorporada al modelo farmacocinético de Marsh, presentó un mejor desempeño que la ke0 rápida (1,21 min⁻¹), pues la concentración de propofol prevista en su región de acción en la pérdida y en la recuperación de la conciencia fue similar.

Descriptor: ANESTÉSICO, Venoso: propofol; **COMPLICACIONES:** despertar intraoperatorio.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(4): 215-221] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUCCIÓN

El sistema infusión objeto-controlada de propofol fue desarrollado por Kenny y col. ¹, y su uso en escala comercial se dio solamente en 1997 ². Ese sistema utiliza el modelo farmacocinético de Marsh, publicado en esa misma década ³.

Recibido de la CET del Instituto Penido Burnier y del Centro Médico de Campinas (CMC), Departamento de Anestesiología de la Facultad de Medicina de Botucatu de la Universidade Estadual Paulista (UNESP), Brasil.

1. Máster en Anestesiología por la Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP); Corresponsable del CET Instituto Penido Burnier; CMC

2. Corresponsable del CET Instituto Penido Burnier; CMC

3. Médico Anestesiólogo del Hospital Santa Sofia Ltda. y Fundación CMC

4. Director Clínico de la Fundación Centro Médico de Campinas; Corresponsable del CET Instituto Penido Burnier; CMC

5. ME3 Instituto Penido Burnier; CMC

6. Postdoctorado en el Departamento de Anestesiología de la Universidade de Bristol; Profesor Titular del Departamento de Anestesiología de la Facultad de Medicina de Botucatu de la UNESP, Júlio de Mesquita Filho.

Artículo sometido el 28 de noviembre de 2010.

Aprobado para su publicación el 04 de enero de 2011.

Dirección para correspondencia:

Dr. Ricardo Francisco Simoni

Rua Alzira de Aguiar Aranha, 552

13084768 – Campinas, SP, Brasil

E-mail: ricaboss@gmail.com

La primera generación de esos sistemas solo informaba en su pantalla la dosis-objetivo de propofol y la concentración plasmática estimada (Cp). Fue evidente que existía un retraso en la relación entre Cp y el efecto clínico. Varios autores midieron diferentes valores de concentración plasmática de propofol al momento de la pérdida y recuperación de la conciencia, con una gran variación entre los valores mínimo y máximo (0,8 a 5,4 µg.mL⁻¹) ⁴⁻¹¹. Eso es causado, básicamente, por el atraso en el equilibrio entre Cp y la concentración del fármaco en su región de acción, ubicado dentro del sistema nervioso central y denominado sitio-efector ⁶.

La tasa de equilibrio entre el plasma y el sitio-efector depende de varios factores, entre los cuales tenemos: el débito cardíaco, el flujo sanguíneo cerebral y las propiedades farmacológicas que determinan su tasa de transferencia a través de la barrera hematoencefálica (liposolubilidad y grado de ionización). El tiempo de equilibrio entre el plasma y el sitio-efector puede ser descrito matemáticamente como una constante de primer orden denominada ke0.

De hecho, el término ke0 debería ser usado para describir la tasa de eliminación del fármaco de su sitio-efector, pero se cree que el volumen del sitio-efector sea insignificante, no existiendo por tanto la necesidad de separar la constante que

entra y aquella que sale de la región de acción. El ke_0 puede ser definido como la variación proporcional del gradiente de concentración entre el plasma y el sitio-efector con relación a la unidad de tiempo.

Teóricamente, mientras mayor es el valor de ke_0 , mayor es la velocidad de entrada de un fármaco en la región de acción, y por ende menor será el tiempo que se gastará para que eso ocurra. Así, fármacos con $T_{1/2}ke_0$ cortos poseen ke_0 altos y un inicio de acción rápido.

El valor de la constante ke_0 fue incorporado a la infusión objeto-controlada, permitiendo que se insertase en la pantalla de la bomba de infusión objeto-controlada, la concentración estimada del propofol en su sitio efector (C_e).

Se recomienda que el modelo farmacocinético, con la respectiva equivalencia farmacodinámica que contiene un valor de ke_0 , sea validado en estudios realizados con infusión continua y en las poblaciones de pacientes en que los modelos están siendo testados¹². Todos los valores de ke_0 propuestos son correctos para el método utilizado, sin embargo, son muy poco validados en una experiencia clínica.

Actualmente, existen comercializados en Brasil, cuatro sistemas de infusión objeto-controlada. Los valores de ke_0 incorporados en esos sistemas para el propofol (modelo de Marsh), pueden ser $0,26 \text{ min}^{-1}$ (ke_0 lenta) o $1,21 \text{ min}^{-1}$ (ke_0 rápida).

Una forma interesante de evaluar esos valores de ke_0 propuestos para el propofol sería observar la C_e en el momento de la pérdida y la recuperación de la conciencia. Aunque no existan evidencias de que la concentración de propofol en la región de acción (sistema nervioso central – receptor GABA), sea realmente similar en la pérdida y en la recuperación de la conciencia, desde el punto de vista clínico, eso permitiría una titulación interesante de la dosis-objetivo de propofol de manera individual, reduciendo la probabilidad de episodios de despertar intraoperatorio.

Recientemente, fue publicado un estudio que demuestra la estrecha relación de la C_e en la pérdida y la recuperación de la conciencia con la ke_0 de $0,26 \text{ min}^{-1}$ (ke_0 lenta; $T_{1/2}ke_0 = 2,60 \text{ min}$)¹³. Sin embargo, existe poca información en la literatura sobre el desempeño clínico de la ke_0 de $1,21 \text{ min}^{-1}$ (ke_0 rápida; $T_{1/2}ke_0 = 0,57 \text{ min}$).

El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño clínico de dos diferentes ke_0 (rápida y lenta), con relación al C_e de propofol durante la pérdida y la recuperación de la conciencia, usando el modelo farmacocinético de Marsh³. La hipótesis a ser testada es la de que la C_e de propofol prevista por la ke_0 lenta en la pérdida y recuperación de la conciencia es similar, a diferencia de lo que sucede con la ke_0 rápida.

MÉTODO

Después de la aprobación del Comité de Ética en Investigación, y de la firma previa del Término de Consentimiento Informado, 20 voluntarios adultos sanos, del sexo masculino, participaron en este estudio. El tamaño de la muestra se basó en un estudio-piloto previo. Considerando que la diferencia

de proporcionalidad entre la concentración de propofol prevista en la región de acción (C_e), con la ke_0 lenta y rápida ($0,26 \text{ min}^{-1}$ y $1,21 \text{ min}^{-1}$, respectivamente), fue de un 40%, la fuerza de análisis con alfa de un 5% y beta de un 20%, eso mostró que serían necesarios 20 voluntarios por grupo.

Los voluntarios seleccionados se presentaron en el lugar ya determinado, con seis horas en ayuno. Todos los voluntarios se monitorizaron con electrocardiograma (derivación DII y V1), saturación periférica de oxígeno (SpO_2), presión arterial promedio no invasiva (PAM), e índice bispectral (BIS). Se usó oxígeno bajo catéter nasal $2,0 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, puncionando la vena antecubital izquierda y conectándose el catéter venoso relleno con propofol (*Propovan® – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.*). En ningún momento se registró infusión de solución salina para la reposición del ayuno o pérdidas insensibles.

En el individuo voluntario, fue administrado propofol en régimen de infusión objeto-controlada modelo farmacocinético de Marsh ke_0 lenta y en otro momento, se usó el mismo modelo farmacocinético pero con la ke_0 rápida. Para eso, se usó una bomba de infusión (Anaesthesia Pilot II® – Fresenius-Kabi), acoplada al programa de gerenciamiento de infusión (ANESTFUSOR® – Universidad de Chile, Santiago) (Figura 1). La secuencia de la administración de propofol fue aleatoria y generada por computador.

Inicialmente, el propofol fue infundido en concentración-objeto plasmática de $3,0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, sobre la base de un estudio previo¹³. La pérdida de conciencia (PDC), fue definida como pérdida de respuesta al estímulo verbal (llamar al voluntario por su nombre en un tono de voz normal). Ese estímulo verbal se repitió tres veces en intervalos de 30 segundos por otro investigador que no sabía cuál era la concentración prevista en la región de acción (C_e).

En el caso de que la pérdida de conciencia no ocurriese después del equilibrio de la C_e con la C_p en $3,0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, la C_p era aumentada en $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, y así sucesivamente,



Figura 1 – Sistema de Infusión Objeto-Controlada de Propofol. Bomba de infusión, adaptador RS232 y Anestfusor.

hasta que el voluntario no pudiese responder a ese estímulo verbal. Después de la pérdida de conciencia, la infusión objeto-controlada se mantuvo durante 15 minutos. Después de ese período, la Cp fue reducida al nivel cero y se observó la recuperación de la conciencia (RDC), que se definió como la respuesta del voluntario al estímulo verbal (llamar al voluntario por su nombre en un tono de voz alto). Ese estímulo se repitió tres veces en intervalos de 30 segundos por otro investigador que no sabía cuál era la Ce. Esa metodología fue similar al estudio previo ¹³.

La Ce y el valor de BIS fueron anotados en los momentos de pérdida y recuperación de la conciencia. También se anotaron los valores de BIS máximo y mínimo durante la infusión y la dosis de propofol utilizada durante el estudio.

El análisis estadístico de los atributos paramétricos fue hecho usando el test *t* de Student pareado y expresados en promedio y desviación estándar. Los atributos no paramétricos se analizaron por el test de Wilcoxon para muestras pareadas y los resultados expresados en mediana. La diferencia estadística significativa fue considerada cuando el valor de *p* fue inferior a 0,05.

RESULTADOS

La Edad, el peso, la altura y el índice de masa corporal promedio de los voluntarios estudiados aparecen en la Tabla I.

En la pérdida y recuperación de la conciencia, la Ce promedio que se predijo por la ke0 rápida que fue diferente ($3,64 \pm 0,78$ y $1,47 \pm 0,29 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectivamente, $p < 0,0001$), mientras que con la ke0 lenta, la Ce que se predijo promedio fue similar ($2,20 \pm 0,70$ y $2,13 \pm 0,43 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectivamente, $p = 0,5425$) (Figuras 2 y 3).

Hubo una correlación entre la concentración de propofol prevista en su región de acción y en la recuperación de la conciencia, con la ke0 rápida y lenta ($p = 0,0249$ y $p = 0,0023$, respectivamente) (Figuras 4 y 5).

La variación de la PAM, FC, SpO₂ en el período inicial y de 5, 10 y 15 minutos de pérdida de la conciencia y BIS inicial, en la pérdida y recuperación de la conciencia con los valores mínimo y máximo durante la infusión, aparecen en las Tablas II y III.

El tiempo para la pérdida y la recuperación de la conciencia, la dosis de propofol utilizada, el tiempo de infusión de propofol y la dosis-objeto plasmática promedio alcanzada por la Ke0 rápida y lenta, aparecen en la Tabla IV.

Ningún voluntario se quejó de depresión respiratoria importante (SP < 92%) o de ningún otro evento adverso durante el estudio. No hubo necesidad de utilizar una cánula de Guedel u otro instrumento para mantener la vía aérea patente.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño de dos constantes de equilibrio ($ke0 = 1,21 \text{ min}^{-1}$ y $ke0 = 0,26 \text{ min}^{-1}$), incorporadas al modelo farmacocinético de Marsh, con relación

Tabla I – Datos Demográficos e Índice de Masa Corporal

Edad (años)	30 (25-41)
Peso (kg)	82 (74-97)
Altura (cm)	177 (170-184)
IMC (kg.m ⁻²)	26 (23-31)

Valores expresados en promedio (mínimo y máximo)

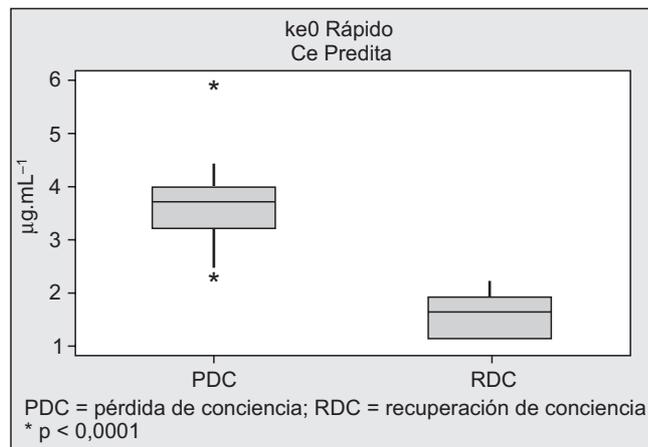


Figura 2 – Ce en la Pérdida y Recuperación de la Conciencia con la ke0 Rápida.

Ce: concentración de propofol prevista en la región de acción.

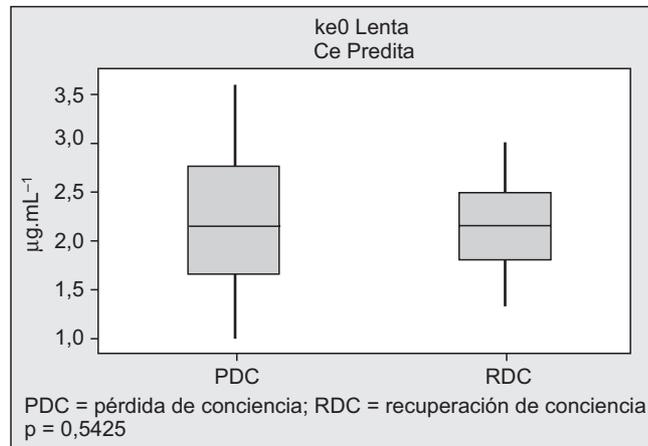


Figura 3 – Ce en la Pérdida y Recuperación de la Conciencia con la ke0 Lenta.

Ce: concentración de propofol prevista en la región de acción.

a la Ce del propofol en la pérdida y en la recuperación de la conciencia, evaluada por la respuesta al estímulo auditivo predefinido.

El primer estudio para la determinación del ke0 fue publicado por Sheiner y col. ¹⁴ en 1979, utilizando un bloqueador neuromuscular (d-tubocuramina), donde se puede evaluar el efecto de una manera bastante objetiva. Sin embargo, hasta los días actuales, no existe de hecho un método directo para la estimación de la concentración de los anestésicos venosos

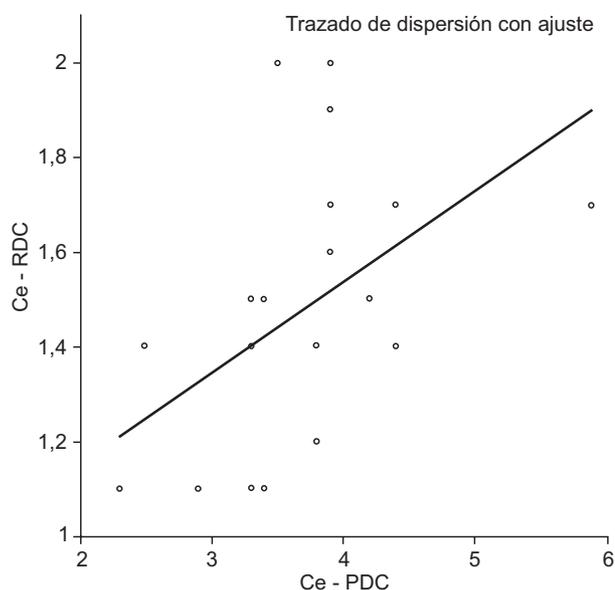


Figura 4 – Regresión Lineal entre la Ce de Propofol en la PDC y RDC con la ke0 Rápida. Ce: concentración prevista en la región de acción; PDC: pérdida de la conciencia; RDC: recuperación de la conciencia. Correlación estadísticamente significativa ($R^2 = 0,25$, $p = 0,0249$) e inclinación positiva ($p = 0,0249$).

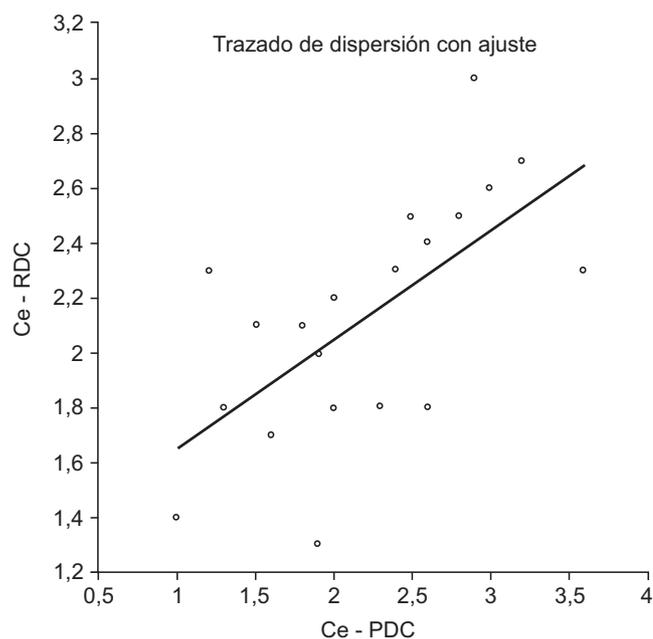


Figura 5 – Regresión Lineal entre la Ce de Propofol en la PDC y RDC con la ke0 Lenta.

Ce: concentración prevista en la región de acción; PDC: pérdida de la conciencia; RDC: recuperación de la conciencia. Correlación estadísticamente significativa ($R^2 = 0,41$, $p = 0,0023$) e inclinación positiva ($p = 0,0023$).

Tabla II – Datos Hemodinámicos Inicial y Posterior a la Pérdida de la Conciencia

	ke0 rápida	Ke0 lenta
Presión Arterial Promedio		
Inicial	92,9 ± 8,5	92,2 ± 9,5
5 min después de PDC	77,0 ± 6,6	75,3 ± 4,9
10 min después de PDC	75,0 ± 6,6	74,4 ± 5,8
15 min después de PDC	73,4 ± 6,3	72,4 ± 5,6
Frecuencia Cardíaca		
Inicial	76,3 ± 11,9	76,4 ± 14,6
5 min después de PDC	73,8 ± 8,2	72,1 ± 10,9
10 min después de PDC	75,4 ± 8,9	72,5 ± 12,1
15 min después de PDC *	75,9 ± 10,3	72,2 ± 10,1
SpO₂		
Inicial	98,5 ± 0,9	98,2 ± 0,7
5 min después de PDC	97,8 ± 1,2	97,4 ± 1,1
10 min después de PDC	97,8 ± 1,2	97,2 ± 1,1
15 min después de PDC	97,2 ± 1,4	97,2 ± 1,7

Los valores están expresados en promedio y desviación estándar; PDC: pérdida de la conciencia; SpO₂: saturación periférica de oxígeno; * $p = 0,0084$.

Tabla III – Índice Bispectral

	ke0 rápida	Ke0 lenta
BIS		
Inicial	97 (97-98)	98 (97-98)
PDC	54 (42-70) **	58 (46-72) +
Mínimo *	31 (19-44)	36 (24-46)
Máximo +	58 (43-63)	61 (47-65)
RDC	65 (59-79)	66 (54-75)

Los valores están expresados en mediana (mínimo y máximo); PDC: pérdida de la conciencia; RDC: recuperación de la conciencia; * $p = 0,0062$; + $p = 0,0263$; ** $p = 0,0002$ vs RDC; + $p < 0,0001$ vs RDC.

Tabla IV – Tiempo de Pérdida y Recuperación de la Conciencia, Dosis de Propofol, Tiempo de Infusión Total y Concentración Plasmática de Propofol Alcanzada

	ke0 Rápida	ke0 Lenta
Tiempo PDC (min)	5,15 ± 1,73	7,40 ± 5,22 *
Tiempo RDC (min)	8,35 ± 2,62	5,60 ± 1,76 **
Propofol		
Dosis ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	233,85 ± 33,97	187,82 ± 6,17 **
Tiempo infusión total (min)	20,15 ± 1,73	22,40 ± 5,22 *
Cp alcanzada ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	3,8 ± 0,7	3,1 ± 0,2 **

Los valores están expresados en promedio y desviación estándar; Cp: concentración plasmática; PDC: pérdida de la conciencia; RDC: recuperación de la conciencia; * $p = 0,0607$; ** $p < 0,0001$.

en la región de acción. Pero el valor de ke0 puede ser estimado por métodos indirectos de forma no paramétrica (sobre la base de las muestras sanguíneas), o paramétrica (sobre la base de la concentración plasmática prevista por el modelo farmacocinético).

No existe un consenso en la literatura sobre el método ideal para obtenerse el valor de ke0 para el propofol. Así, y como consecuencia de la actual metodología usada¹⁵⁻²⁰, existe una

gran variabilidad entre los valores propuestos (entre 0,20 y 1,21 min⁻¹). En parte, esa diferencia tiene una relación con la tasa de infusión del propofol usada en el estudio. Quedó demostrado asimismo, con el electroencefalograma, que el equilibrio del propofol en su región de acción se da más rápidamente después de una inyección de bolo que en una infusión continua²¹. Aunque con las tasas de hasta 60 mg.min⁻¹, no se registró ninguna diferencia en el valor de ke0²².

La utilización de una sola bomba de infusión acoplada al programa de gerenciamiento de infusión (ANESTFUSOR), en el cual se variaron las ke0 en el mismo modelo de Marsh, descartó el sesgo de utilizar dos sistemas de infusión con niveles de exactitud diferentes.

Cuando se correlacionó Ce de propofol con el grado de sedación (OAAS), la BIS, el modelo de Marsh original (ke0 = 0,26 min⁻¹), obtuvo un mejor desempeño con relación al modelo de Schnider (ke0 = 0,45 min⁻¹)²³, porque en la medida en que la concentración de propofol en la región de acción prevista por el modelo de Marsh subía, el grado de sedación también aumentaba y el BIS se reducía proporcionalmente. La situación inversa también fue verdadera.

Los resultados de este estudio indican que, por el método usado, el mejor desempeño fue con la ke0 lenta (0,26 min⁻¹), porque la Ce de propofol fue similar en la pérdida y en la recuperación de la conciencia (2,20 y 2,13 µg.mL⁻¹, respectivamente). Ese resultado encontrado fue similar al obtenido por otros autores que usaron el mismo método¹³, aunque no existan pruebas de que sea realmente eso lo que ocurra dentro del sistema nervioso central.

A pesar de la gran diferencia entre la Ce en la pérdida y en la recuperación con la ke0 rápida (3,64 y 1,47 µg.mL⁻¹, respectivamente), hubo una correlación positiva. Esa correlación también fue encontrada en otro estudio que evaluó la pérdida y la recuperación de la conciencia según el mismo criterio²⁴. Otros autores nos avisaron sobre la no linealidad encontrada entre la Ce del propofol por la ke0 rápida, y el proceso de inducción de la anestesia, resaltando una mayor confiabilidad de la ke0 lenta como guía de titulación²⁵.

La ke0 lenta (0,26 min⁻¹) empezó a ser utilizada en la primera generación de los sistemas de IAC para estimar la concentración de efecto, estando siempre asociada al modelo de Marsh. Ese valor se extrajo de la utilización de potenciales evocados auditivos (AEPex), pero no se conocen los detalles de ese método, porque tal estudio fue publicado solamente como un resumen¹⁵. Ese valor de ke0 es muy similar al de 0,20 min⁻¹ propuesto por otros autores^{16,20}.

La ke0 rápida (1,21 min⁻¹) fue sugerida posteriormente por Struys y col.¹⁹ utilizando el tiempo de efecto máximo (TTPE) y el BIS. Después de una dosis en bolo, el efecto clínico máximo se dará cuando la concentración en la región de acción haya alcanzado su valor máximo. El TTPE está definido como el intervalo de tiempo entre el término de la inyección en bolo y el pico del efecto clínico. Ese tiempo no depende del tamaño del bolo. Utilizando la ke0 rápida con el modelo de Marsh, el TTPE fue de aproximadamente 1,6 minuto, siendo similar al otro estudio¹⁷. La desventaja de ese método es que se obtiene un resultado de efecto fuera de la fase de equilibrio

del propofol, lo que hace la observación de un único efecto máximo difícil dentro de una situación clínica real, debido a innumerables factores, como por ejemplo, la interferencia de señal (BIS)²⁶.

La cantidad de propofol utilizada en los voluntarios fue significativamente mayor con la ke0 rápida con relación a la ke0 lenta. Eso se tradujo en menores valores de BIS durante la infusión y por ende, en un mayor tiempo de despertar con la ke0 rápida. La explicación para eso es que, cuando se utilizó la ke0 de 1,21 min⁻¹, muchos voluntarios no perdían la conciencia después del rápido equilibrio de la Ce con la Cp inicial de 3,0 µg.mL⁻¹, y hubo que aumentar la Cp paulatinamente hasta la pérdida de la conciencia, conforme a lo que recomendaba el método de este estudio. Entonces, con la ke0 rápida, la Cp promedio durante el ensayo fue mayor con relación a la Cp de los voluntarios con la ke0 lenta (3,8 y 3,1 µg.mL⁻¹, respectivamente).

Pese a una mayor cantidad de propofol utilizada con la ke0 rápida, no hubo una repercusión hemodinámica importante, porque la disminución promedio de la PAM fue, como máximo, de un 20%, mientras que la FC permaneció estable durante todo el estudio. Valores similares se obtuvieron con la ke0 lenta. En un momento (15 minutos después de la pérdida de la conciencia), la FC fue significativamente diferente entre los grupos.

El sexo es una variable importante en la farmacocinética del propofol²⁷. Un estudio demostró que los pacientes del sexo femenino se recuperaron más rápidamente después de la anestesia con propofol, alfentanil y óxido nitroso²⁸. La concentración plasmática prevista en la mujer, tiende a ser subestimada²⁹. Recientemente, quedó demostrado que, para mejorar la previsibilidad del modelo de Marsh, hay que corregir la depuración y el volumen del compartimiento central del propofol conforme al sexo y a la edad del paciente³⁰. Con el objetivo de reducir el sesgo, este estudio estuvo dirigido hacia los voluntarios del mismo sexo (masculino), y dentro de la misma franja etaria (adultos jóvenes).

Ese mejor desempeño con la ke0 lenta tal vez se pueda explicar en parte, por el método utilizado en este estudio para la evaluación de la pérdida y recuperación de la conciencia. Tal vez, el estímulo auditivo propuesto se correlacione mejor con el potencial auditivo evocado (AEPex), que con el BIS. Recordemos que el AEPex fue la herramienta utilizada para extraer el valor de ke0 en el modelo original de Marsh¹⁵.

Ya se ha demostrado en la literatura que el índice del potencial evocado auditivo (*AEP index*), el BIS y la entropía se correlacionan positivamente con la Ce del propofol³¹⁻³⁴. Todos son capaces de comprobar el grado de sedación y de separar el estado despierto del estado anestesiado. Sin embargo, los estudios nos sugieren que el *AEP index* y la entropía son más precisos a la hora de distinguir la transición de la condición de inconciencia del individuo hacia el estado de conciencia^{31,34,35}.

En el presente estudio, los valores de BIS fueron estadísticamente diferentes de las dos ke0 estudiadas cuando hubo una pérdida y recuperación de la conciencia. Esa diferencia puede ser explicada por el retraso del procesamiento de la

señal del BIS, y el valor presentado en la pantalla se refiere a un momento anterior. Ese atraso puede variar entre 5 hasta 60 segundos, de acuerdo con el contexto vigente y sus tendencias de cambio³⁶. Sin embargo, los resultados intergrupos fueron similares (Tabla III).

Los factores limitantes de este estudio fueron el tipo de modelo utilizado y la no mensuración de la concentración plasmática de propofol. El modelo con voluntarios no mimetizó una situación quirúrgica real, porque los voluntarios estudiados recibieron solamente un estímulo auditivo. Se sabe que la C_e de propofol necesaria para la pérdida de la conciencia es mayor en presencia del dolor o de la estimulación quirúrgica^{32,37}. Entonces, ese modelo simula solamente los procedimientos con poco estímulo nociceptivo o en el caso de que el estímulo doloroso esté bloqueado por la anestesia regional. La ausencia de la mensuración de la concentración plasmática de propofol no permitió una interpretación más profunda de los resultados obtenidos.

Recientemente, la Sociedad Norteamericana de Anestesiología en su contingente de trabajo, incluyó la anestesia venosa total como un factor de riesgo para el despertar intraoperatorio³⁸. Vale la pena recordar aquí que en los Estados Unidos, la infusión objeto-controlada no fue aprobada por el FDA para uso clínico. Como ya fue dicho en otro estudio¹³, llevar a cabo una anestesia venosa total con propofol basándonos en los promedios de poblaciones (C_{p50} o C_{e50}), puede predisponer al paciente a eventos de despertar y memoria en el intraoperatorio, una vez que la variabilidad farmacodinámica es muy grande. Incluso con la k_{e0} lenta que obtuvo C_e del propofol similar a la pérdida y recuperación de la conciencia, la variación de la C_e en la pérdida de la conciencia fue de 1,0 a 3,6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, mientras que con la k_{e0} rápida esa variación fue de 2,3 a 5,9 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Recordemos que el presente estudio fue realizado con un grupo bastante homogéneo de voluntarios.

A tono con lo investigado por otros autores³³, sugerimos, para reducir la incidencia del despertar intraoperatorio, la utilización de la k_{e0} lenta acoplada al modelo de Marsh y la realización de la titulación de la dosis-objeto de mantenimiento, basándonos en la dosis-efecto prevista en la pérdida de la conciencia. Con seguridad, esa dosis-objeto necesitará pequeños ajustes, tanto para corregir el error matemático inherente al modelo farmacocinético, como en situaciones en que el estímulo nociceptivo no esté completamente bloqueado.

Corroborando la hipótesis inicial, concluimos que la k_{e0} lenta ($0,26 \text{ min}^{-1}$) incorporada al modelo farmacocinético de Marsh, presentó un mejor desempeño clínico que la k_{e0} rápida ($1,21 \text{ min}^{-1}$), una vez que la concentración de efecto prevista en la pérdida y recuperación de la conciencia fue parecida, aunque no se tengan pruebas de que realmente eso sea lo que ocurra en el sistema nervioso central.

REFERENCIAS

- Kenny GN, White M – Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia*, 1991;46:156-157.
- Glen JB – The development of "Diprifusor: a TCI system for propofol. *Anaesthesia*, 1998;53(Suppl):13-21.
- Marsh B, White M, Morton N et al. – Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*, 1991;67:41-48.
- Vuyk J, Engbers FH, Lemmens HJ et al. – Pharmacodynamics of propofol in female patients. *Anesthesiology*, 1992;77:3-9.
- Smith C, McEwan AI, Jhaveri R et al. – The interaction of fentanyl on the C_{p50} of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*, 1994;81:820-828.
- Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S et al – Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: what predicts loss of consciousness? *Anesthesiology*, 1999;90:92-97.
- Struys M, Versichelen L, Rolly G – Influence of pre-anaesthetic medication on target propofol concentration using a "Diprifusor" TCI system during ambulatory surgery. *Anaesthesia*, 1998;53(Suppl 1):68-71.
- Milne SE, Troy A, Irwin MG et al. – Relationship between bispectral index, auditory evoked potential index and effect-site EC_{50} for propofol at two clinical end-points. *Br J Anaesth*, 2003;90:127-131.
- Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR et al. – Automated responsiveness test (ART) predicts loss of consciousness and adverse physiologic responses during propofol conscious sedation. *Anesthesiology*, 2001;94:585-592.
- Chortkoff BS, Eger III, Crankshaw DP et al. – Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans. *Anesth Analg*, 1995;81:737-743.
- Wessen A, Persson PM, Nilsson A et al. – Concentration-effect relationships of propofol after total intravenous anesthesia. *Anesth Analg*, 1993;77:1000-1007.
- Nora FS – Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada: uma análise evolutiva. *Rev Bras Anestesiologia*, 2008; 58:179-192.
- Iwakiri H, Nishihara N, Nagata O et al. – Individual effect-site concentrations of propofol are similar at loss of consciousness and at awakening. *Anesth Analg*, 2005;100:107-110.
- Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S et al. – Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther*, 1979;25:358-371.
- Kenny GN – k_{e0} of propofol evaluated with AEPex. *Abstract World Congress Book*, 1996.
- Billard V, Gambus PL, Chamoun N et al. – A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharm Ther*, 1997;61:45-58.
- Schnider TW, Minto CF, Gambus PL et al. – The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*, 1998;88:1170-1182.
- Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. – The influence of age on propofol pharmacodynamic. *Anesthesiology*, 1999;90:1502-1516.
- Struys MM, De Smet T, Depoorter B et al. – Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology*, 2000;92:399-406.
- White M, Schenkels MJ, Engbers FHM et al. – Effect-site modelling of propofol using auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*, 1999;82:333-339.
- Struys MM, Coppens MJ, De Neve N et al. – Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. *Anesthesiology*, 2007;107:386-396.
- Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR et al. – Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 2004;101:1112-1121.
- Barakat AR, Sutcliffe N, Schwab M – Effect site concentration during propofol TCI sedation: a comparison of sedation score with two pharmacokinetic models. *Anaesthesia*, 2007;62:661-666.
- Nunes CS, Ferreira DA, Antunes L et al. – Individual effect-site concentrations of propofol at return of consciousness are related to the concentrations at loss of consciousness and age in neurosurgical patients. *J Clin Anesth*, 2009;21:3-8.
- Sepúlveda P, Nunez G, Recart A – Induction TCI a sitio efector de propofol: evaluación clínica de dos diferentes k_{e0} . *Rev Argent Anestesiologia*, 2007;65:89-95.

26. Absalom AR, Mani V, De Smet T et al. – Pharmacokinetic models for propofol - defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anesth*, 2009;103:26-37.
27. Schuttler J, Ihmsen H – Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*, 2000;92:727-738.
28. Gan TJ, Glass PS, Sigl J et al. – Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology*, 1999;90:1283-1287.
29. Kodaka M, Suzuki T, Maeyama A et al. – Gender differences between predicted and measured propofol Cp50 for loss of consciousness. *J Clin Anesth*, 2006; 18:486-489.
30. White M, Kenny GNC, Schraag S – Use of target controlled infusion to derive age and gender covariates for propofol clearance. *Clin Pharmacokinet*, 2008;47:119-127.
31. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H et al. – Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1999;82:672-678.
32. Irwin MG, Hui TWC, Milne SE et al. – Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index. *Anaesthesia*, 2002;57:242-248.
33. Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C et al. – Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anaesth*, 2009;103:387-393.
34. Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F et al. – Relationship between bispectral index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Br J Anaesth*, 2005;94:613-616.
35. Schraag S, Bothner U, Gajraj RJ et al. – The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. *Anesth Analg*, 1999;89:1311-1315.
36. Pilge S, Zanner R, Schneider G et al. – Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral and narcotrend indices. *Anesthesiology*, 2006;104:488-494.
37. Iwakiri H, Nagata O, Matsukawa T et al. – Effect-site concentration of propofol for recovery of consciousness is virtually independent of fentanyl effect-site concentration. *Anesth Analg*, 2003;96:1651-1655.
38. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness – Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring. *Anesthesiology*, 2006;104:847-864.