



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Editorial

La caracterización de la profundidad de la anestesia durante las infusiones controladas a objetivo: no es un trabajo fácil



Characterizing depth of anesthesia during target-controlled infusions: Not an easy job

Eric B. Rosero *

Departamento de Anestesiología y de Tratamiento del Dolor, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, Estados Unidos

La disponibilidad de potentes agentes hipnóticos y opiáceos con perfiles farmacocinéticos específicos, como tiempos de inicio y de duración de acción cortos¹, ha permitido el desarrollo y la divulgación de la anestesia total intravenosa (*total intravenous anesthesia* [TIVA]). Por su seguridad, su tiempo de recuperación corto con mejor eficiencia del quirófano y una incidencia baja de náusea y vómito^{2,3}, la TIVA se ha convertido en una alternativa válida a la anestesia general inhalatoria. Hay múltiples modos de administración de TIVA, desde la inyección intermitente de pequeños bolos de hipnóticos —con o sin opioides— hasta la infusión de anestésicos con complejas bombas de infusión inteligentes. La infusión controlada a objetivo (*target-controlled infusion* [TCI]) con TIVA consiste en la administración anestésicos intravenosos según sus perfiles farmacocinéticos para mantener la concentración deseada de los fármacos en el compartimiento central (concentración en el sitio efecto). Los dispositivos de infusión inteligentes están dotados de un software que controla continuamente las velocidades de infusión de las drogas para este fin. El software incluye modelos farmacocinéticos derivados de estudios en voluntarios con distintas características demográficas. Los modelos consisten en algoritmos que predicen la concentración de un fármaco después de la administración de un bolo o de una infusión de una duración dada. El sistema de TCI se sirve de modelos farmacocinéticos para calcular el régimen de dosificación para cada fármaco. Generalmente, esto consiste

en un bolo administrado para llenar el compartimiento central (plasma), un constante de velocidad de infusión equivalente a la tasa de eliminación, y 2 infusiones secundarias que se disminuyen de manera exponencial para equilibrar la cantidad de fármacos transferidos a los compartimientos periféricos de distribución. Los modelos Marsh y Schnider son los modelos farmacocinéticos que se usan con más frecuencia^{4,5}. La estabilidad hemodinámica, el tiempo de recuperación y el tiempo hasta el alta hospitalaria pueden mejorarse con el uso de TCI, comparado con la administración manual de TIVA^{6,7}. Adicionalmente, la profundidad de la hipnosis y de la analgesia puede ajustarse rápidamente y eficientemente al cambiar la concentración objetivo en el dispositivo TCI sin necesidad de realizar cálculos. Es comparable con cambiar la concentración deseada de un anestésico inhalado simplemente al girar el selector del vaporizador. No obstante, las técnicas de TCI también tienen varias limitaciones, especialmente relacionadas con diferencias entre pacientes en términos farmacocinéticos, lo que puede llevar a resultados deficientes de los modelos en la estimación de las concentraciones blanco⁸.

En este número de la REVISTA COLOMBIANA DE ANESTESIOLOGÍA, Mosquera Dussán et al.⁹ presentan los resultados de un estudio clínico cruzado y aleatorizado en pacientes ASA I sometidos a cirugía ortopédica electiva de miembro superior o inferior. Los autores compararon la variabilidad de la profundidad de la anestesia cuando uno de los 2 modelos

* 5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX, 75390-9202, United States. Teléfono.: +214-645-7015; fax: +214-645-8088.

Correo electrónico: eric.rosero@utsouthwestern.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.05.004>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

farmacocinéticos —Marsh o Schnider— fue utilizado para la TIVA con TCI. En este estudio original y novedoso, los investigadores utilizaron técnicas metodológicas rigurosas para abordar la pregunta de si existe una diferencia significativa en la variabilidad de la profundidad de anestesia entre los 2 modelos farmacocinéticos. Se incluyeron solamente pacientes ASA I, lo que probablemente rindió resultados más homogéneos porque se evita la variabilidad asociada con las diferentes comorbilidades en los pacientes. El diseño cruzado AB|BA fue empleado como una estrategia para reducir el número de participantes requeridos sin disminuir la potencia estadística, y la aleatorización se utilizó en un intento de eliminar el efecto de los factores de confusión. La entropía espectral se empleó para determinar el resultado principal del estudio. La entropía espectral es una técnica derivada de la electroencefalografía que se utiliza para monitorear la profundidad de la anestesia. Dos índices —la entropía de estado (SE) y la entropía de respuesta (RE)— se estiman principalmente en función de la electroencefalografía (EEG) frontal y la electromiografía, respectivamente. En general, los valores altos en los índices indican un estado consciente y alerta, mientras que los valores bajos indican niveles de hipnosis más profundos. El concepto de entropía es parecido al de la monitorización con el índice bispectral y diferentes estudios han demostrado una correlación aceptable entre el índice bispectral y la entropía¹⁰.

A pesar de la novedad del estudio, la medida de desenlace seleccionado por los investigadores limita la capacidad del estudio para responder a la pregunta de si uno de los 2 modelos farmacocinéticos es superior en términos de proporcionar una profundidad de anestesia más estable o menos variable en los pacientes sometidos a cirugía. Se sabe que los índices derivados de las EEG frontales no son predictores perfectos de la profundidad de la anestesia. Múltiples factores, tales como el movimiento y el tono muscular frontal/facial, el uso de electrocauterio o mantas calientes durante la cirugía, el tipo de anestésico y la presencia de trastornos neurológicos, pueden afectar la interpretación de los monitores de entropía o de entropía bispectral. Por lo tanto, la variabilidad en los valores SE y RE puede atribuirse a estos tipos de factores en vez de a la verdadera profundidad de la anestesia. En este sentido, existe evidencia de que la variabilidad intraindividual es menor para la monitorización con entropía bispectral comparada con SE o RE¹¹. En su reporte, Mosquera Dussán et al. estudiaron pacientes sometidos a cirugía ortopédica bajo anestesia general precedida por un bloqueo regional. Las intervenciones ortopédicas normalmente ocasionan movimientos, vibraciones y golpes en la anatomía de los pacientes, todos factores que pueden introducir artefactos a la interpretación de la entropía. De igual manera, bloqueos incompletos de los miembros inferiores o superiores pueden causar modificaciones puntuales en la variabilidad de las mediciones de la entropía debido a los niveles diferentes de estimulación quirúrgica entre las zonas bloqueadas y no bloqueadas. La inclusión de pacientes con solamente cirugía en el miembro superior o el miembro inferior hubiera sido preferible para mejorar la comparabilidad dentro de la muestra.

Un asunto preocupante del diseño cruzado empleado por los investigadores es la inclusión de un período de lavado dentro del mismo procedimiento anestésico. Esto se ve raramente en la investigación en anestesia. El propofol fue

suspendido durante la cirugía después del fin del período de infusión con el primer modelo farmacocinético. En la sección de «métodos» del trabajo queda evidente que el remifentanilo fue continuado durante este período. Sin embargo, puesto que el remifentanilo no es un anestésico, la inclusión del período de lavado provoca preocupaciones importantes sobre la posibilidad del despertar intraoperatorio del paciente. Los autores no describen la administración de otros hipnóticos durante esta etapa. Los períodos de lavado son diseñados generalmente para tener una duración equivalente a varias vidas medias del fármaco del estudio. Es posible que la duración del período de lavado de este estudio fuera inapropiado, pues los investigadores usaron niveles plasmáticos calculados con base en el dispositivo TCI y no en base de las mediciones plasmáticas de la concentración del propofol. Como tal, los resultados del estudio hubieran podido ser confundidos a causa de posibles efectos de arrastre.

El incremento en el número de procedimientos ambulatorios está contribuyendo a un incremento paralelo en la popularidad de TIVA con TCI en un número de países cada vez más grande. Por eso, investigaciones como esta de Mosquera Dussán et al., con el objetivo de mejorar nuestros conocimientos sobre el tema, son admirables. El mejoramiento de los modelos farmacocinéticos para TIVA con TCI es necesario, y depende de nuestro entendimiento de la variabilidad farmacocinética interindividual de nuestros pacientes. Sin embargo, también es necesario dirigir nuestros esfuerzos de investigación hacia mejorar nuestra comprensión actual de los mecanismos de la anestesia y la analgesia y hacia mejores métodos para estimar con exactitud la profundidad de la anestesia.

Financiamiento

El autor no recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Sahinovic MM, Absalom AR, Struys MM. Administration and monitoring of intravenous anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:734-40.
2. Sneyd JR, Holmes KA. Inhalational or total intravenous anaesthesia: Is total intravenous anaesthesia useful and are there economic benefits? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:182-7.
3. Lee WK, Kim MS, Kang SW, Kim S, Lee JR. Type of anaesthesia and patient quality of recovery: A randomized trial comparing propofol-remifentanil total i.v. anaesthesia with desflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2015;114:663-8.
4. 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.
5. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration

- and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88:1170-82.
6. De Castro V, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-controlled infusion for remifentanyl in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanyl requirement. *Anesth Analg*. 2003;96:33-8.
 7. Yeganeh N, Roshani B, Yari M, Almasi A. Target-controlled infusion anesthesia with propofol and remifentanyl compared with manually controlled infusion anesthesia in mastoidectomy surgeries. *Middle East J Anaesthesiol*. 2010;20:785-93.
 8. Glen JB, White M. A comparison of the predictive performance of three pharmacokinetic models for propofol using measured values obtained during target-controlled infusion. *Anaesthesia*. 2014;69:550-7.
 9. Mosquera-Dussán OL, Cárdenas A, Botero-Rosas DA, Yepes A, Oliveros H, Henao R, et al. Randomized cross-over clinical trial comparing two pharmacokinetic models of propofol using entropy indices. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2016;44:194-202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.03.002>
 10. Aho AJ, Kamata K, Jääntti V, Kulkas A, Hagihira S, Huhtala H, et al. Comparison of Bispectral Index and Entropy values with electroencephalogram during surgical anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth*. 2015;115:258-66.
 11. Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: A comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology*. 2004;101:34-42.