

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Validación de nomogramas de remifentanil y propofol para la administración de anestesia total endovenosa

Luis Alberto Tafur B. MD*; Juan Manuel Gómez M. MD**; Luis Eduardo Parra. MD***

RESUMEN

Objetivo: Establecer la concordancia en cuanto al cálculo de la concentración plasmática, entre los nomogramas (Remifentanil-Propofol) y los sistemas computarizados.

Métodos: Se diseñaron nomogramas de remifentanil y propofol basados en los modelos farmacocinéticos de Marsh y Minto respectivamente. Se realizó un estudio analítico de corte transversal de la siguiente forma: Se tomaron 66 muestras en 11 pacientes a quienes se les administró TIVA. A las muestras se les calculó la concentración plasmática (CP) por medio del simulador Rugloop®. Luego, un observador ciego con la tasa de infusión, los nomogramas y las variables de peso y talla, calculó la CP. Posteriormente se evaluó la concordancia entre los dos métodos.

Métodos estadísticos: Análisis de correlación y regresión lineal. Análisis de varianza para probar la bondad de ajuste del modelo de regresión. Nivel de significación estadística $\alpha=0.01$.

Resultados: El coeficiente de correlación de Pearson entre los sistemas computarizados (SC) y los nomogramas es de 0.96 [IC 95% (0.87-1) y 0,87 [IC 95% (0,75-1)] para el remifentanil y el propofol respectivamente, valor $p < 0.001$.

Conclusiones: La correlación entre los nomogramas y los sistemas computarizados es significativamente alta.

Los nomogramas que hemos diseñado son una herramienta adecuada para estimar la concentración plasmática de remifentanil y propofol de una manera precisa, fácil y económica.

Palabras Claves: Nomogramas, remifentanil, propofol, anestesia endovenosa.

ABSTRACT

Objective: To establish the concordance of the Plasma Concentration obtained using nomograms for Remifentanil and Propofol vs. Computerized systems.

Methods: Using the pharmacokinetic models of Marsh and Minto, we designed nomograms for remifentanil and propofol respectively. We conducted a cross sectional analytic study as follows: we obtained Sixty-six samples from eleven patients who underwent procedures under total intravenous anesthesia (TIVA). Using the Rugloop software we calculated the plasma concentration from the samples. A blind observer also cal-

Segundo premio, Concurso Jorge Colmenares, XXVIII Congreso Colombiano de Anestesiología, marzo 2009, Bogotá.

* Residente de Anestesiología Universidad del Valle. Asesor Científico de FEPASDE. E-mail: tafur05@hotmail.com

** Profesor Titular Departamento de Anestesiología Universidad del Valle. Anestesiólogo Pediatra Centro Médico Imbanaco-Clinica Sebastián de Belalcazar.

*** Profesor Titular Departamento de Anestesiología Universidad del Valle. Anestesiólogo Cardiovascular.

Recibido para publicación febrero 03 de 2009. Aceptado para publicación abril 14 de 2009.

culated the plasma concentrations using the data from the infusion rate, the nomograms and the height and weight of each patient. Later the concordance between the two methods was evaluated.

Statistical Methods: Linear regression – correlation analysis. We used analysis of variance in order to test the goodness of adjustment of the regression model. Level of statistical significance $\alpha = 0.01$.

Results. Pearson's correlation coefficient between the computerized systems and nomograms is 0.96 [CI 95% (0.87-1)] y 0.87 [CI 95% (0.75-1)] for remifentanil and propofol respectively (p value < 0.001).

Conclusions. There's a significantly high correlation between the nomograms and the computerized systems.

This nomograms are a cheaper, easy and accurate tools for predict remifentanil and propofol plasma concentration.

Key Words: Nomograms, remifentanil, propofol, Total Intravenous Anesthesia.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

La Anestesia Total Endovenosa (TIVA) es una técnica en la que se administran exclusivamente medicamentos por vía endovenosa₁. Los medicamentos más utilizados para TIVA son remifentanil y propofol, los cuales tienen un inicio y fin de acción rápidos_{2,3}.

Para la administración de TIVA de una forma adecuada, se requiere de sistemas computarizados (SC) que cuentan con modelos farmacocinéticos previamente avalados, con los cuales se puede predecir de una manera muy confiable la concentración plasmática (CP) de los anestésicos endovenosos_{4,5}. Estos sistemas además de ser costosos, requieren que los anestesiólogos tengan un adecuado nivel de entrenamiento para su utilización.

Frente a esta limitación se diseñaron nomogramas de remifentanil y propofol basados en los modelos de Marsh₆ y Minto₇ respectivamente, con los cuales de una manera precisa, fácil y económica se determina la CP de los anestésicos ya nombrados.

El objetivo de este estudio es establecer la concordancia en cuanto al cálculo de la CP, entre los nomogramas (Remifentanil-Propofol) y los sistemas computarizados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Previa autorización por el comité de ética médica, se realizó un estudio analítico de corte transversal doble ciego, para determinar la concordancia entre los nomogramas de remifentanil-propofol y los sistemas computarizados.

El estudio se desarrollo en dos fases: La primera fue el diseño de los nomogramas y la segunda su validación.

Para el diseño se crearon tres grupos virtuales de pacientes de 20, 50 y 80 años, cada grupo estaba representado por 5 hombres y 5 mujeres con peso de 65 kgs y talla de 1,65 mts. Luego con el simulador Rugloop® (SC), para cada grupo, se calculó la tasa de infusión en mcg/Kg/h para las CP objetivo de remifentanil de 1, 3, 5, 7 y 9 ng/ml y en mg/Kg/h para las CP objetivo de propofol de 1, 2, 3, 4, 5, 6 mcg/ml.

Las curvas se construyeron con los datos obtenidos del simulador, teniendo en cuenta los promedios de las tasas de infusión, la concentración objetivo y el tiempo. Para lo cual se utilizó el programa Excel 2007. Una vez obtenidas las curvas, éstas fueron suavizadas (Gráficas 1-2).

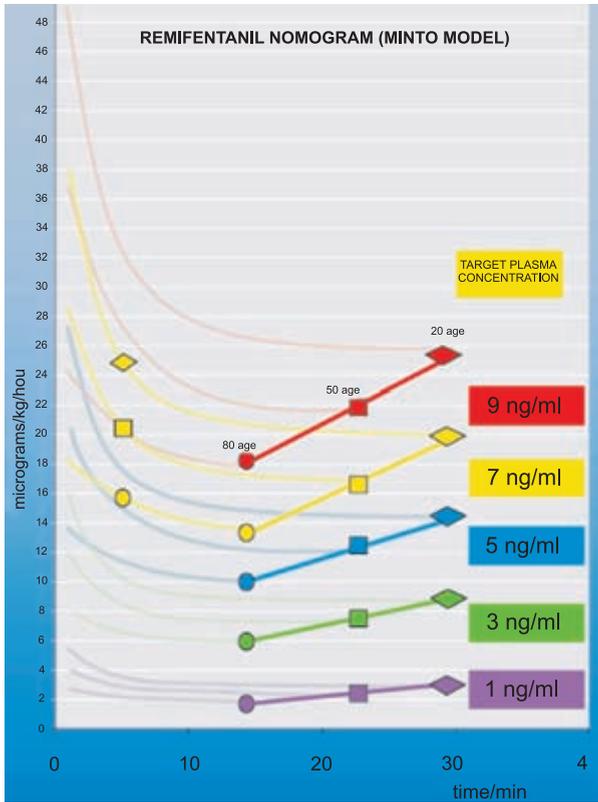
Según los modelos de Minto y Marsh, el género no modifica la tasa de infusión para obtener una CP objetivo, datos que se pudieron corroborar con la simulación, razón por la cual se construyó un nomograma único para mujeres y hombres.

La segunda fase del estudio consistió en determinar el coeficiente de correlación de Pearson entre las CP calculadas en los nomogramas y en el simulador (SC), en pacientes a quienes se les administró TIVA.

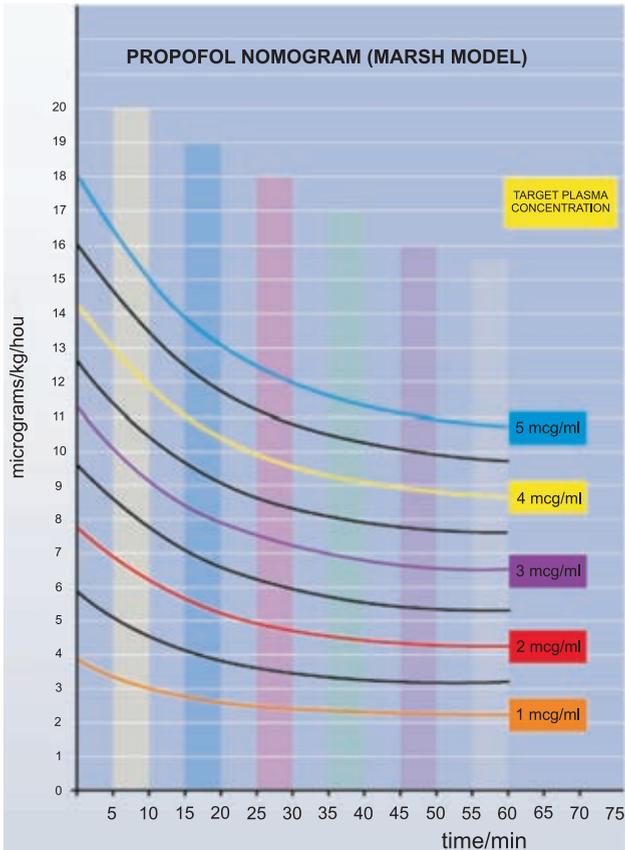
Tamaño de Muestra:

Para determinar el número de muestras, se utilizó la significación del coeficiente de correlación lineal de Pearson con un planteamiento bilateral₈:

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+\gamma}{1-\gamma} \right)} \right)^2 + 3$$



Gráfica No. 1. Nomograma de remifentanil.



Gráfica No. 2. Nomograma de propofol.

1. La magnitud de la correlación que se desea detectar (r). Esto es, se precisa tener una idea, a partir de publicaciones o estudios previos, del valor aproximado del coeficiente de correlación existente entre las dos variables a estudio.
 - a. Se realizó un estudio piloto donde se encontró una concordancia de 0.8 y 0.75 para los nomogramas de remifentanil y propofol respectivamente. Para nuestro estudio utilizaremos un $r=0.6$
2. Los valores $z_{1-\alpha/2}$ y $z_{1-\beta}$ se obtienen de la distribución normal estándar en función de la seguridad y el poder elegidos para el estudio:
 - a. Se utilizará una seguridad del 99% (2,576) y un poder estadístico del 99 (2.326)%. (Tabla 1,2)

Tabla 1

Valores de $z_{1-\alpha}$ y $z_{1-\alpha/2}$ utilizados con mayor frecuencia en el cálculo del tamaño muestral en función de la seguridad $1-\alpha$ elegida para el estudio

Seguridad	α	Prueba bilateral $z_{1-\alpha/2}$	Prueba unilateral $z_{1-\alpha}$
80 %	0,200	1,282	0,842
85 %	0,150	1,440	1,036
90 %	0,100	1,645	1,282
95 %	0,050	1,960	1,645
97,5 %	0,025	2,240	1,960
99 %	0,010	2,576	2,326

Tabla 2

Valores de $z_{1-\beta}$ utilizados con mayor frecuencia en el cálculo del tamaño muestral en función del poder estadístico $1-\beta$ elegido para el estudio

Poder estadístico	β	$z_{1-\beta}$
99 %	0,01	2,326
95 %	0,05	1,645
90 %	0,1	1,282
85 %	0,15	1,036
80 %	0,2	0,842
75 %	0,25	0,674
70 %	0,3	0,524
65 %	0,35	0,385
60 %	0,4	0,253

3. Posibles pérdidas de la información durante la ejecución del estudio del 20%: ($L=0.2$)

$$n' = \frac{n}{1-L}$$

CALCULO:

- A. $Z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} = 2.576 + 2,326 = 4.9$
- B. $[1+r = 1 + 0.6 = 1.6]$ y $[1-r = 1 - 0.6 = 0.4]$
- C. $[1+r/1-r = 1.6/0.4 = 4]$ y $[\ln 4 = 1.38]$
- D. $1.38/2 = 0.69$
- E. $A/D = 4.9/0.69 = 7,1$
- F. $E^2 = (7,1)^2 = 50,4 + 3 = 53.4$
- G. $n=53,4$ y $L=0.2$
- H. $1 - 0.2 = 0.8$
- I. $n/H = 53,4/0.8 = 66$

El tamaño de muestra que se utilizará con una seguridad del 99%, un poder estadístico de 99%, un r estimado de 0.6 y unas pérdidas del 20% será: 66 muestras.

Para la recolección de las muestras se incluyeron pacientes ASA I y II, con edades entre 18 y 80 años, que serian llevados a cirugías ambulatorias con duración promedio entre 30 y 180 minutos. Se

excluyeron pacientes con historia de abuso de drogas, alcohol o uso concomitante de medicamentos que pudieran influenciar el curso de la anestesia, pacientes con IMC mayor de 35 kg/m² y cirugías de urgencias. Se desarrollo un formato de recolección de datos teniendo en cuenta las variables a estudiar. (Tabla 3).

Las muestras se obtuvieron de una forma consecutivas con los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y recibieron la técnica de anestesia total endovenosa, entre los meses de noviembre y diciembre de 2008 en una institución nivel III.

A cada paciente se le tomaron muestras (tasa de infusión) al minuto 6, 9, 15 y luego cada 10 minutos hasta el cierre de la infusión de los medicamentos y así se realizó secuencialmente con todos los pacientes hasta completar las 66 muestras.

Descripción del procedimiento:

1. Cuando el paciente este en Preanestesia:
 - Se registraron los signos vitales, peso y talla.
 - Se verificaron criterios de inclusión y exclusión.
 - Firma del consentimiento informado

Tabla 3.
Variables y definición operativa.

Nombre de la variable	Escala de medición	Definición operativa
Edad	Razón	Años de vida
Género	Nominal	Femenino-Masculino
Índice de masa corporal	Razón	Kilogramos/metros ²
ASA	Ordinal	Clasificación del riesgo del paciente según la sociedad americana de anesthesiología, ASA I - II
Procedimiento	Nominal	Nombre del procedimiento quirúrgico
Duración de la cirugía	Razón	Minutos desde el momento de incisión hasta el último punto de sutura.
Midazolam	Razón	Miligramos
Frecuencia cardiaca	Razón	Latidos/minuto
Presión arterial media	Razón	mmHg
Bis	Ordinal	Índice que se basa en la monitoría electroencefalográfica 80-100 despierto, memoria intacta 60-80 sedación 40-60 anestesia general, Hipnosis profunda menor de 40 salvas de supresión cortical menor de 20 silencio cortical.
ETCO ₂	Razón	Presión de CO ₂ medida al final del volumen espirado en mmHg por medio de espectroscopía infrarroja: (Medición de la energía absorbida de una estrecha banda de longitud de onda de luz infrarroja al pasar a través de una muestra de gas). El valor normal se considera entre 30 y 45.
Infusión de remifentanil	Razón	Velocidad a la que se administra el remifentanil en mcg/K/h.
Infusión de propofol	Razón	Velocidad a la que se administra el propofol en mg/K/h
Concentración plasmática de remifentanil	Razón	Concentración plasmática en ng/ml calculada en el simulador y en el nomograma.
Concentración plasmática de propofol	Razón	Concentración plasmática en mcg/ml calculada en el simulador y en el nomograma.

2. Ingreso del paciente al Quirófano.
Se registraron los datos de frecuencia cardiaca, presión arterial media, saturación arterial de oxígeno (SaO₂) e índice bispectral (BIS).
Se registró en mcg/Kg la dosis de midazolam que se administró al paciente.
3. Inducción:
Se registró la tasa de infusión de remifentanil y propofol que coloca el anestesiólogo, para la intubación.
4. Mantenimiento
Se registraron los cambios en la tasa de infusión y el tiempo en el que se realizan.
Se registraron los parámetros de BIS, FC, TAM, ETCO₂, inicialmente cada 3 minutos luego cada 5 minutos hasta el fin de la anestesia.
5. Se registró el tiempo de cierre de la infusión.
6. Se registró el tiempo de duración de la anestesia y de la cirugía.
7. Con la tasa de infusión y las variables de peso, talla, y edad en años, se calculó la concentración plasmática (remifentanil-propofol) por medio del simulador Rugloop®, en el minuto 6, 9, 15 y luego cada 10 minutos hasta el cierre de la infusión.
8. Un anestesiólogo distinto al que administró la anestesia y ciego para la concentración plasmática calculada en el simulador, con los nomogramas (remifentanil-propofol) y las variables de peso y talla, determinó la concentración plasmática, en el minuto 6, 9, 15 y luego cada 10 minutos hasta el cierre de la infusión.
9. Posteriormente un estadístico ciego al estudio determinó la concordancia entre los sistemas computarizados (Rugloop®) y los nomogramas.
10. Los Instrumentos utilizados durante la intervención fueron:
Máquina de anestesia marca Datex-Ohmeda S/5
Monitor de FC, TA, ETCO₂, EKG, marca Datex-Ohmeda S/5
BIS Marca Aspect.
Bomba de infusión Micro-Macro. Lifecare®
Sistema Computarizado *software* RUGLOOP.

Análisis estadístico

Para el análisis se desarrolló una base de datos en Excel 2007 y el análisis estadístico se realizó en SPSS 16.

Para el análisis descriptivo de las variables categóricas se utilizaron proporciones y para las variables numéricas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión tal como media, mediana, moda, desviación estándar y rango.

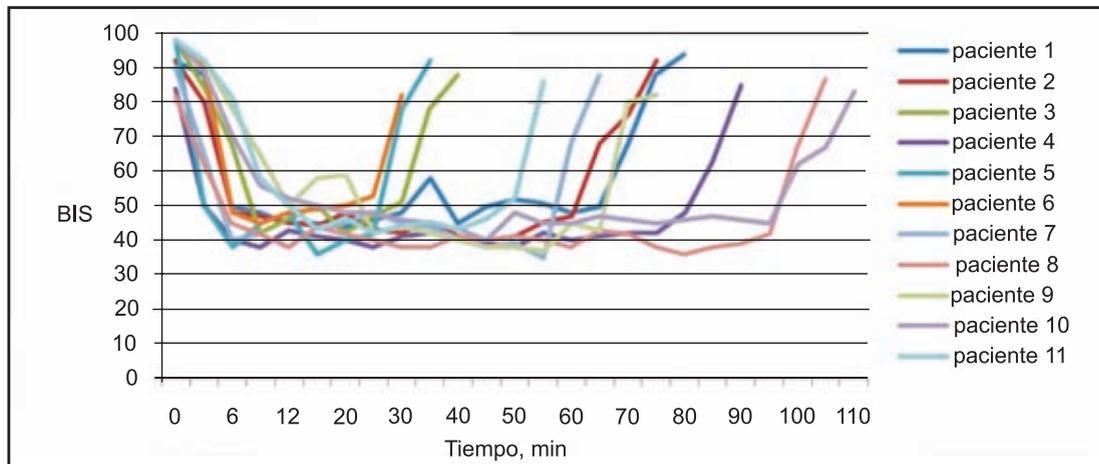
Se realizó un análisis de correlación y regresión lineal. Análisis de varianza para probar la bondad de ajuste del modelo de regresión, se utilizó un nivel de significación estadística $\alpha=0.01$.

RESULTADOS

El tiempo promedio de cirugía fue de 69 minutos (30-110) (Tabla 4.), durante el cual todos los pacientes tuvieron una adecuada hipnosis (Gráfica 3); El coeficiente de correlación de Pearson y el R² fueron significativamente altos (Tabla 5. Gráficas 4-5.).

Tabla 4
Características generales (n=11)

Variable		Desviación estándar (1)
Edad		
Media	43.3	11.2
Rango	23-60	
Género		
Femenino	8(72.7)	
Masculino	3(27.3)	
IMC		
Media	24.5	3.3
Rango	20.3 - 29.5	
ASA		
I	7(63.6)	
II	4(36.4)	
Tiempo de anestesia (minutos)		
Media	69	27
Rango	30-110	
Tiempo de cirugía (minutos)		
Media	69	27
Rango	30-110	27



Gráfica No.3. Comportamiento del BIS durante el procedimiento.

Tabla No. 5
Concordancia entre nomogramas y SC. n=66

Variable	Correlación de Pearson	IC 95%	Valor_p
CP Remifentanil	0,96**	0.87-1	0,000
CP Propofol	0,87**	0,75-1	0,000

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

DISCUSIÓN

Cuando administramos TIVA de una manera farmacocinética además de contar con sistemas de infusión objetivo controlada (TCI) como el Diprifusor⁹, disponemos de simuladores de computador como el Rugloop¹⁰ o el STANPUM¹¹. Uno de los grandes inconvenientes para el caso de los TCI es su alto costo y para los simuladores es la necesidad de disponer de un computador en la sala de cirugía.

Tradicionalmente, previo al uso del TCI, se utilizaron esquemas manuales para la administración de los anestésicos endovenosos, uno muy conocido fue el de Roberts y col¹². en el cual disminuían progresivamente las dosis del propofol con intervalos de 30 min.

En la literatura se han descrito esquemas de administración manual¹³ con los cuales tratan de reemplazar los sistemas computarizados.

Los nomogramas que hemos diseñado, son la representación gráfica de los algoritmos computarizados basados en los modelos farmacocinéticos de Marsh y Minto, la concordancia de estos con los SC es significativamente alta, por lo cual se convierten en una herramienta práctica y económica con la que se pueden estimar las CP. (Tabla 5).

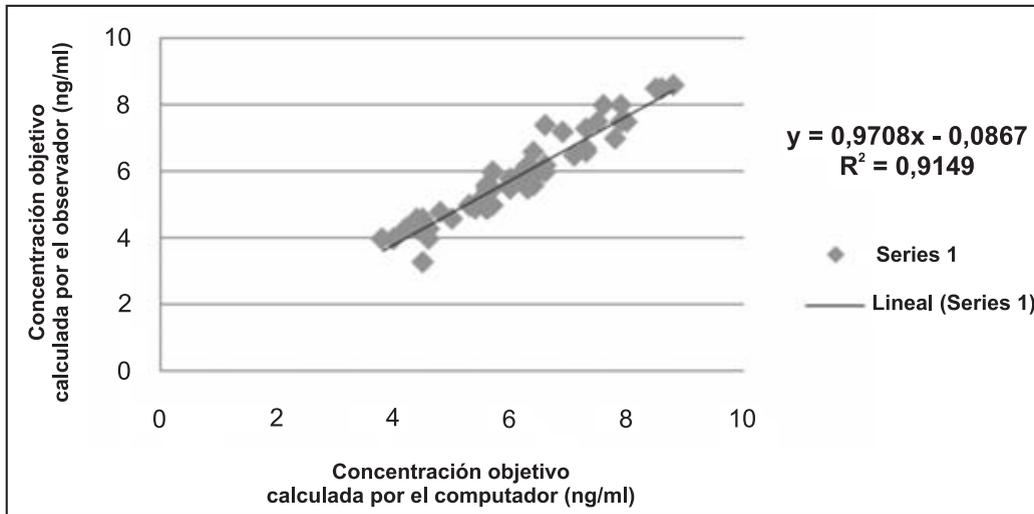
Los nomogramas diseñados cuentan con diferentes concentraciones objetivo y las tasas de infusión

por hora en función del tiempo, lo que da la posibilidad de seleccionar diferentes concentraciones objetivo, que van desde la sedación hasta estímulos como la intubación y la incisión quirúrgica.

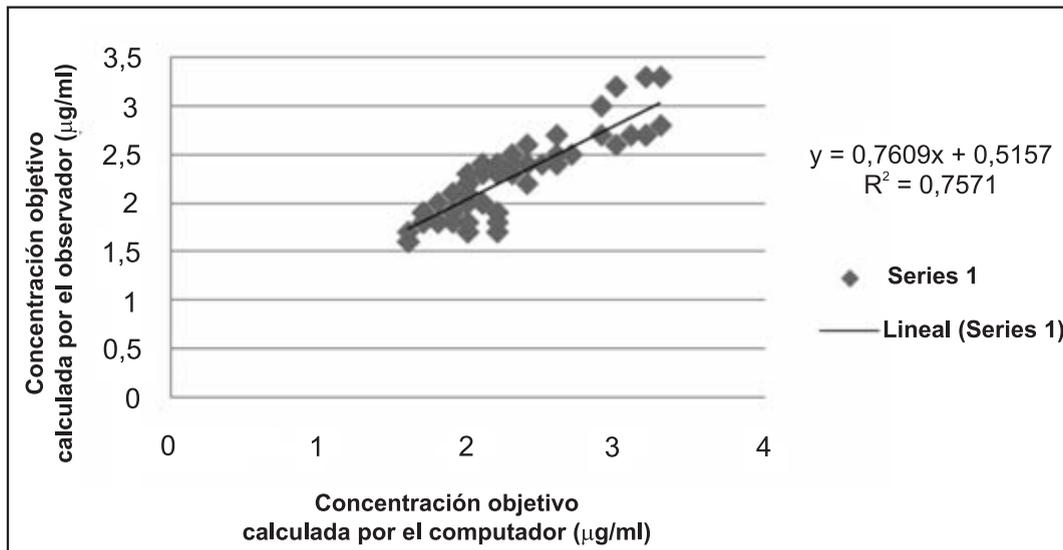
A pesar de que los nomogramas fueron hechos con base en tres grupos de edades con peso y talla promedio a la población, el cálculo de la CP tuvo una concordancia alta con el simulador (Gráficas 4,5). Para el caso del remifentanil en donde la edad es un factor que modifica la tasa de infusión, se construyó una ecuación lineal que unía los extremos de las edades (20–80 años) haciendo posible ajustar la tasa de infusión a los diferentes grupos de edades. (Gráfica 1).

Los nomogramas se pueden utilizar en ambos géneros, ya que en los modelos farmacocinéticos de Marsh y Minto estos no modifican la tasa de infusión.

Una de las limitaciones de los nomogramas es la falta de validez para estimar la CP en niños, ya que el estudio se llevo a cabo en pacientes con edades superiores a 18 años. Otra limitación es que la concordancia se realizó con CP objetivo en pacientes que fueron llevados a cirugía, no para procedimientos que requerían sedación, por lo cual las CP objetivo por debajo de 2 ng/ml y 1 mcg/ml para el remifentanil y el propofol respectivamente no se les podrían aplicar este instrumento.



Gráfica 4. Correlación de CP de Remifentanil entre Rugloop y el nomograma.



Gráfica 5. Correlación de CP de Propofol entre Rugloop y el nomograma.

El gold standard para establecer la concordancia es la CP medida en sangre, para el caso del estudio se utilizaron los sistemas computarizados ya que el error promedio de desempeño de estos *software* es del 5.7%.

La validación de estos nomogramas, su fácil acceso y manejo permitirá que todos los anestesiólogos empiecen a abandonar la costumbre de administrar el remifentanil y el propofol de una forma farmacéutica y tengan una herramienta confiable y de fácil acceso con la que puedan administrar los medicamentos de forma farmacocinética

CONCLUSIONES

La correlación entre los nomogramas y los sistemas computarizados es significativamente alta.

Los nomogramas que hemos diseñado son una herramienta adecuada para estimar la concentración plasmática de remifentanil y propofol de una manera precisa, fácil y económica.

El modelo de realización de estos nomogramas da la posibilidad para que en el futuro se puedan diseñar nomogramas para la administración de otros anestésicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campbell L, Engbers FH, Kenny GNC. Total intravenous anesthesia. *CDP Anesthesia*. 2001;3(3):109-119
2. Kay B, Stephenson DK. ICI 35868 (Diprivan): a new intravenous anaesthetic. A comparison with Althesin. *Anaesthesia*. 1980;35(12):1182-1187
3. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg*. 1993;77(5):1031-1040.
4. White PF. Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia. *Anesthesiology*. 1983; 59(4):294-300.
5. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr, Stanski DR. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1988;68(6):851-861.
6. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991;67:41-48.
7. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997;86(1):24-33.
8. Díaz S, Fernández P. Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal. *CAD ATEN PRIMARIA* 2001; 2002; 9: 209-211.
9. Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. *Anaesthesia*. 1998;53 Suppl 1:13-21.
10. De Smet T, Struys M. RUGLOOP. Ghent, Belgium, 2001
11. Shafer SL. STANPUMP User's Manual. Stanford, CA: Stanford University, 1996.
12. Roberts FL, Dixon J, Lewis GTR, Tackley RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 1988; 43: 14S-17S.
13. Bruhn J, Bouillon TW, Röpcke H, Hoeft A. A manual slide rule for target-controlled infusion of propofol: development and evaluation. *Anesth Analg*. 2003;96(1):142-7.
14. Breslin D.S., Mirakhur R.K., Reid J.E., and Kyle A. Manual versus target-controlled infusions of Propofol. *Anaesthesia*, 2004, 59, pages 1059-1063.
15. The World Medical Association, Inc. World Medical Association Declaration of Helsinki. France. 1989.
16. Ministerio de Salud. Dirección de desarrollo científico y tecnológico. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución No 008430 de 1993. Bogotá. 1993.
17. Schwid HA. Anesthesia Simulators - Technology and Applications. *Isr Med Assoc J. Isr Med Assoc J*. 2000;2(12):949-953.
18. Schüttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000; 92(3):727-738.
19. Hendrickx JF, Lemmens HJ, Shafer SL. Do distribution volumes and clearances relate to tissue volumes and blood flows? A computer simulation. *BMC Anesthesiol*. 2006;6:7.