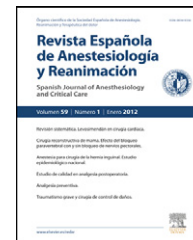




Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ORIGINAL

Reevaluación del comportamiento del curso temporal del efecto de propofol descrito por el modelo farmacocinético de Schnider[☆]

P.O. Sepúlveda* y X. Mora

Servicio Anestesiología y Dolor, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago de Chile, Chile

Recibido el 24 de junio de 2011; aceptado el 24 de julio de 2012

Disponible en Internet el 4 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Propofol;
Modelo
farmacocinético
de Schnider;
Curso temporal;
Concentraciones
plasmáticas

Resumen

Introducción: La constante de primer orden que representa el equilibrio entre el plasma y el sitio efector (k_{e0}) unifica la farmacocinética y la farmacodinamia de un fármaco. Esta constante se extrae para cada modelo farmacocinético específico y nos permite predecir el curso temporal del efecto en las perfusiones que usan TCI. El modelo PKPD de propofol publicado por Schnider et al. calcula un k_{e0} de $0,456 \text{ min}^{-1}$ con un correspondiente tiempo de efecto máximo (t peak) de 1,6 min. El objetivo de este estudio fue reevaluar el valor del k_{e0} predicho por Schnider, con datos de una curva de efecto completa obtenida con control del BIS.

Métodos: Pacientes programados para cirugía electiva, con monitorización estándar y BIS XP, recibieron una perfusión de propofol en modo TCI para alcanzar una diana plasmática de $12 \mu\text{g/ml}$ en 4 min. Alcanzada esta, se detenía la perfusión y se obtenía una curva completa de efecto (pérdida y recuperación de la conciencia). El programa Anestfusor (Universidad de Chile) fue usado para controlar los infusores y calcular las concentraciones según el modelo farmacocinético de Schnider, y además guardar los datos de BIS cada segundo. La pérdida (LOC) y la recuperación de la conciencia (ROC) fue evaluada y registrada. Usando un método paramétrico tradicional con el programa k_{e0} objectfix de PKPD tools, se extrajo el k_{e0} de cada individuo y de la población.

Resultados: Treinta y cinco pacientes adultos sanos (entre 18 y 90 años) fueron evaluados (21 varones y 14 mujeres) se obtuvo 1.001 ± 182 datos EEG y sus correspondientes concentraciones plasmáticas calculadas. El k_{e0} poblacional obtenido fue de $0,144 \text{ min}^{-1} \pm 0,048$, muy diferente del original ($p < 0,001$). Este valor corresponde a un t peak de 2,45 min. El rendimiento predictivo (Pk) para el nuevo modelo fue $0,9 \pm 0,03$ pero solo $0,78 \pm 0,06$ para el original ($p < 0,001$). Partiendo de un BIS basal de $95,8 \pm 2,34$, el BIS a LOC fue $77,48 \pm 9,6$ y al ROC de $74,65 \pm 6,3$ ($p = 0,027$). La C_e calculada en el modelo original para LOC y ROC fue de $5,9 \pm 1,35$ y $1,08 \pm 0,32 \mu\text{g/ml}$ respectivamente ($p < 0,001$) y $2,3 \pm 0,63$ y $2,0 \pm 0,65 \mu\text{g/ml}$ ($p = \text{ns}$) para el nuevo modelo. Los valores entre LOC/ROC fueron significativamente diferentes entre los 2 modelos ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias de sexo en el valor del k_{e0} , pero sí se observó un impacto de la edad en el valor de $k_{e0} = 0,26 - (\text{edad} \times 0,0022)$ ($p < 0,05$).

[☆] Este artículo pertenece al Programa de Formación Médica Continuada en Anestesiología y Reanimación. La evaluación de las preguntas de este artículo se podrá realizar a través de internet accediendo a la siguiente página web: www.elsevierfmc.com.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pasevou@mi.cl (P.O. Sepúlveda).

Conclusiones: Las relaciones entre las concentraciones plasmáticas predichas por el modelo farmacocinético de Schnider y el efecto observado en el BIS fueron mejor caracterizadas con un valor de k_{e0} más pequeño ($t_{1/2} k_{e0}$ más lento) que el del modelo original y con un impacto de la edad antes no descrito.

© 2011 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Propofol;
Schnider
pharmacokinetic
model;
Effect time course;
Plasma
concentrations

Reevaluation of the time course of the effect of propofol described with the Schnider pharmacokinetic model

Abstract

Background: The first order plasma–effect-site equilibration rate constant (k_{e0}) links the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of a given drug. This constant, calculated for each specific PK drug model, allowed us to predict the course of the effect in a target controlled infusion (TCI). The PK-PD model of propofol, published by Schnider et al., calculated a k_{e0} value of 0.456 min^{-1} and a corresponding time to peak effect (t_{peak}) of 1.6 min. The aim of this study was to reevaluate the k_{e0} value for the predicted Schnider model of propofol, with data from a complete effect curve obtained by monitoring the bispectral index (BIS).

Methods: The study included 35 healthy adult patients (18-90 years) scheduled for elective surgery with standard monitoring and using the BIS XP® (Aspect), and who received a propofol infusion to reach a plasma target of $12 \mu\text{g/ml}$ in 4 min. The infusion was then stopped, obtaining a complete effect curve when the patient woke up. The Anestfusor™ (University of Chile) software was used to control the infusion pumps, calculate the plasma concentration plotted by Schnider PK model, and to store the BIS data every second. Loss (LOC) and recovery (ROC) of consciousness was assessed and recorded. Using a traditional parametric method using the “ k_{e0} Objective function” of the PK-PD tools for Excel, the individual and population k_{e0} was calculated. Predictive Smith tests (Pk) and Student t test were used for statistical analysis. A $P < .05$ indicated significance.

Results: The evaluation included 21 male and 14 female patients (18 to 90 years). We obtained 1,001 (± 182) EEG data and the corresponding calculated plasma concentration for each case. The population k_{e0} obtained was 0.144 min^{-1} ($\text{SD} \pm 0.048$), very different from the original model ($P < .001$). This value corresponds with a t_{peak} of 2.45 min. The predictive performance (Pk) for the new model was 0.9 ($\text{SD} \pm 0.03$), but only 0.78 ($\text{SD} \pm 0.06$) for the original ($P < .001$). With a baseline BIS of 95.8 ($\text{SD} \pm 2.34$), the BIS at LOC was 77.48 ($\text{SD} \pm 9.6$) and 74.65 ($\text{SD} \pm 6.3$) at ROC ($P = .027$). The calculated C_e in the original model at LOC and ROC were 5.9 ($\text{SD} \pm 1.35$)/ $1.08 \mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 0.32$) ($P < .001$), respectively, and 2.3 ($\text{SD} \pm 0.63$)/ $2.0 \mu\text{g/ml}$ ($\text{SD} \pm 0.65$) (NS) for the new model. The values between LOC/ROC were significantly different between the 2 models ($P < .001$). No differences in k_{e0} value were found between males and females, but in the new model the k_{e0} was affected by age as a covariable ($0.26 \cdot [\text{age} \times 0.0022]$) ($P < .05$).

Conclusions: The dynamic relationship between propofol plasma concentrations predicted by Schnider’s pharmacokinetic model and its hypnotic effect measured with BIS was better characterized with a smaller k_{e0} value (slower $t_{1/2} k_{e0}$) than that present in the original model, with an age effect also not described before.

© 2011 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El modo de infusión de fármacos controlado por ordenadores, en inglés target controlled infusion (TCI), es usado para administrarlos eliminando cálculos mentales y ajustes temporales. Permite alcanzar más rápidamente y mantener una concentración constante en comparación con las perfusiones manualmente controladas. A la vez es posible adaptar la concentración de fármaco a los requerimientos clínicos titulando individualmente los requerimientos del paciente, en particular según mesetas de titulación. Para todo esto el

TCI incluye modelos farmacocinéticos (FC) que calculan las concentraciones plasmáticas (C_p) facilitando ese proceso de titulación anestésica. La validación de estos modelos cinéticos ha sido ampliamente comunicada^{1,2}.

Además de calcular las C_p en los TCI, existe la opción de representar la relación entre las C_p y el efecto (C_e) durante las fases en las que se disocian ambas concentraciones (inducción, cambio de plano, decaimiento). Se da entonces también la opción denominada «TCI a sitio efecto» como una aproximación lógica y útil para titular el efecto anestésico^{3,4}. Para ello se incluye en el modelo FC una

constante de primer orden, denominada k_{e0} , que unifica la farmacocinética y la farmacodinamia. La k_{e0} es una constante específica para cada modelo cinético de fármaco por lo que no es posible trasladar el valor del k_{e0} asociado a una cinética a otro modelo.

En 1998, Schnider⁵ publicó el modelo que se considera más completo y explica que la cinética de propofol es marcada por la edad, talla, peso y masa magra. Schnider señala que la temporalidad de instalación del efecto se representa con un k_{e0} de $0,46 \text{ min}^{-1}$, o un $T1/2 k_{e0}$ de $1,5 \text{ min}$ y un tiempo de efecto máximo postbolo (T_{pico} del inglés «time to peak effect») de $1,6 \text{ min}$.

En un estudio reciente Sepúlveda et al.⁶ muestran que los valores de C_e calculados al momento de la pérdida de la conciencia por los modelos de Marsh^{7,8} (incluido en Diprifusor Astra Zeneca), Marsh modificado por Stuys⁹ (incluido en Base Primea Orchestra Fresenius Kabi que usa el $T_{\text{pico}} 1,6 \text{ min}$) o del modelo Schnider son significativamente diferentes si se realiza una inducción rápida o lenta a una misma condición farmacodinámica ($\text{BIS} \sim 70$). La conclusión es que el valor de C_e de las inducciones rápidas no resulta útil para proyectar el requerimiento del mantenimiento anestésico del paciente.

Con la intención de aclarar esta confusión y asumiendo que el modelo farmacocinético de Schnider es el más completo al incorporar más covariables en su diseño, nos propusimos reevaluar el k_{e0} y el T_{pico} de propofol para este modelo usando un método paramétrico tradicional de modelización.

Material y métodos

Este estudio se realizó en pacientes ASA I y II, programados para cirugía electiva, con aprobación del Comité Científico y Ético de la Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago (Chile) con previo consentimiento informado firmado por el paciente durante la evaluación preoperatoria. Se excluyó a aquellos pacientes con enfermedades neurológicas, embarazadas y pacientes en tratamiento con psicotrópicos, incluyendo alcohol, en las 48 h previas.

En los pacientes se usó monitorización estándar con presión arterial no invasiva, ECG y pulsoximetría (monitor Datex AS3, Datex, Helsinki, Finlandia). La evaluación del efecto de propofol se realizó con monitor BIS A-2000 (Aspect Medical Systems, Inc., Norwood, MA, EE. UU.), con un sensor de 4 electrodos instalados como recomienda el fabricante. Se evaluó además la pérdida de conciencia (LOC) que se definió como la falta de respuesta a órdenes verbales evaluada cada 10 s durante la inducción. Se instaló una vía venosa de calibre 18 en la flexura del brazo inhábil para la administración de volumen y propofol. La conexión de propofol se instaló lo más proximal posible para minimizar el espacio muerto. Este fue administrado por una bomba DPS conectada a una base A (Fresenius Vial Infusion System, Brézins, Francia) y controlado por el software Anestfusor Pro Series II instalado en un ordenador portátil Compact Armada 7200 comunicado a la base A por una interfase RS232. El software Anestfusor Pro Series II (http://www.smb.cl/en/anestfusor_serie2_proen.html) recupera los datos de BIS cada segundo e incorpora los

algoritmos necesarios para administrar propofol en TCI plasma o efecto. En este caso Anestfusor controló la perfusión según el cálculo de la concentración plasmática usando los parámetros cinéticos del modelo tricompartmental publicado por Schnider et al.⁵

Durante el procedimiento todos los pacientes recibieron oxígeno FiO_2 50% con una máscara facial. Luego de tener una señal de BIS con un índice de calidad de señal mayor de 90% y una impedancia menor de $5 \text{ k}\Omega$, se inició una perfusión de propofol en TCI modelo Schnider con diana $12 \mu\text{g/ml}$ para ser alcanzada en 4 min. Después de los 4 min de perfusión, y alcanzada la diana propuesta y un BIS menor de 50, se suspendió la administración de propofol y se dejó despertar espontáneamente al paciente. Se obtuvo así una curva de BIS dormir-despertar completa que se relacionó con los valores plasmáticos calculados para obtener la representación de concentración en el sitio efector. Se programó apoyo hemodinámico con efedrina o asistencia respiratoria si se producía hipotensión arterial o apnea/desaturación arterial de oxígeno.

Al despertar se evaluó la recuperación de la conciencia (ROC), que se definió como la respuesta positiva del paciente al ser llamado por su nombre que se realizó cada 10 s desde que se alcanzó un BIS de 60. Los tiempos al momento de LOC y ROC fueron registrados junto a los valores de BIS y las C_p calculadas.

Todos los datos, incluyendo la curva completa del efecto reflejada en el BIS desde el período basal hasta la recuperación de la conciencia y los valores de C_p calculados por el método de Schnider, fueron almacenados por Anestfusor cada segundo en una planilla Excel Microsoft. La concentración efecto de propofol de $5,4 \mu\text{g/ml}$ fue elegida de acuerdo a la bibliografía^{1,2,4} que la asocia a un LOC en el 95% de los sujetos que permite observar una depresión en el EEG adecuada para construir una completa curva de respuesta del BIS. Esta concentración efectiva se alcanza con una C_p de $12 \mu\text{g/ml}$ según Schnider.

Terminado el estudio, la anestesia continuó de acuerdo a lo planificado para la cirugía por el anestesiólogo a cargo.

Cálculo del k_{e0}

Normalmente, posteriormente a un bolo o infusión rápida existe un retraso entre la C_p y la manifestación del C_e . Este retraso o histéresis es evidenciado en la relación concentración-efecto como un área que se puede colapsar cambiando el valor de k_{e0} . El mejor colapso conseguido define el k_{e0} . Esto se realiza usando el « k_{e0} objective function»¹⁰ del software PKPD Tools para Excel desarrollado por Charles Minto y Thomas Schnider (www.pkpdtools.com). Los cálculos se realizan usando la herramienta Solver de Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EE. UU.).

Para calcular la C_e se requiere la C_p calculada por el modelo de Schnider para cada paciente y la curva de respuesta individual al efecto. Por medio de un análisis matemático de regresión no lineal minimizando el cuadrado de las diferencias entre los valores de los efectos observados y predichos es posible obtener la k_{e0} para cada paciente y para la población. El k_{e0} obtenido es el que mejor colapsa la histéresis de la C_p que representa la C_e . El método paramétrico es descriptivo y no hay relación matemática entre C_e y

el efecto en el EEG. Con este método, se obtiene la concentración en el compartimento del sitio efecto que se asume como relacionada con la C_p de propofol calculada por el método de Schnider en el tiempo y es estimada despejando C_e en la ecuación:

$$dC_e/dt = k_{e0}(C_p - C_e)$$

Tiempo de efecto pico

Para un mismo fármaco, el tiempo de efecto pico (T_{pico}) es un parámetro farmacodinámico independiente de la cinética, es decir, el máximo efecto obtenido posterior a un bolo se alcanza siempre a igual tiempo, aunque cada modelo farmacocinético calcule diferentes C_p para ese momento. En este caso el tiempo de efecto pico es obtenido posterior a un bolo a máxima velocidad del perfusor entendiéndose que ese es el contexto en que será utilizado posteriormente con los sistemas TCI. Se asume que tras el bolo de carga el efecto de propofol (C_e) se iguala a la C_p al momento del T_{pico} sin producir una «sobrepresión» (overshoot) en el sitio de efecto.

El T_{pico} puede estimarse por 2 métodos:

- 1) inspección visual simulando a cada paciente usando el k_{e0} obtenido. En nuestro caso con el editor de modelos de Anestfusor PRO. Esta es la técnica usada en nuestro estudio
- 2) otra opción es con la técnica matemática para calcular k_{e0} a partir del T_{pico} , descrita por Minto¹¹ donde la C_e al T_{pico} se calcula con la ecuación:

$$C_e(t_{pico}) = C_p(t_{pico}) = \frac{Dosis(mg)}{V_1} \times \sum_{i=1}^n A_i e^{-\lambda_i t_{pico}} \quad (1)$$

Donde A y λ son parámetros farmacocinéticos. Luego conociendo el valor C_e a T_{pico} de la ecuación 1, resolvemos la ecuación 2 k_{e0} al tiempo (t) = T_{pico} .

$$C_e(t) = Dosis(mg) \times \sum_{i=1}^n \frac{k_{e0} A_i}{k_{e0} - \lambda_i} (\lambda_i e^{-\lambda_i t} - k_{e0} e^{-k_{e0} t}) \quad (2)$$

Esta ecuación se resuelve para cada paciente usando la función «Solver» de Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EE. UU.). Ambas técnicas obtienen iguales resultados.

Análisis estadístico

Para comparar los valores predichos por el modelo original y los resultantes del estudio se realizó un test de Student

Tabla 1 Características demográficas (n = 35)

Edad (años)	47 (18–90)
Sexo (varón/mujer)	21/13
Peso (kg)	73 (48–117)
Talla (cm)	170 (149–198)
PA media basal (mmHg)	97 (76–108)
FC basal (lat/min)	73 (64–86)
BIS basal	95 (89–98)
Total valores BIS por caso	1.001 (\pm 182)
Valor mínimo de BIS	26 (19–48)
Duración del periodo de estudio (min)	16,5 (12,9–23,8)

para muestras pareadas. Para encontrar una diferencia de 20% y una potencia de 90% con una $p < 0,05$ se requerían 35 pacientes. Además, para calcular la habilidad de predicción entre la nueva C_e calculada y los respectivos valores de BIS se realizó un análisis de Pearson evaluando la significación bilateral y también el cálculo de predicción (PK) desarrollado por Smith et al.^{12,13} usando el PKMACRO para Excel (1996^o, Warren D. Smith). Los rangos Pk van de 0,5 a 1, donde un valor de Pk de 0,5 significa que no hay habilidad predictiva (50% chance) y un valor de Pk de 1 que la C_e siempre predice correctamente aumentos o disminuciones en el nivel de los valores de BIS.

Los resultados son presentados como promedios (DE) o medianas (rango).

Resultados

Las características demográficas de los pacientes y datos generales se presentan en la [tabla 1](#). Se obtuvieron 26.627 valores de BIS y sus respectivas C_p calculadas. El valor de k_{e0} poblacional obtenido fue $0,144 (\pm 0,048) \text{ min}^{-1}$ ([tabla 2](#)). No hubo diferencias en el k_{e0} según el sexo pero sí por edad ($k_{e0} = 0,26 - [\text{edad} \times 0,0022]$) ($p < 0,05$), que se ve reflejada en un valor de k_{e0} a los 18 años de $0,22 \text{ min}^{-1}$ y a los 90 años de $0,062 \text{ min}^{-1}$. Con el k_{e0} poblacional obtenido aplicado a cada paciente y promediando la población, se obtiene un valor poblacional de T_{pico} de $3,16 (2,20-4,38) \text{ min}$. La variabilidad de este T_{pico} es consecuente al cambio del k_{e0} con la edad.

La [tabla 3](#) muestra los valores de k_{e0} , $T_{1/2k_{e0}}$ y T_{pico} para diferentes edades.

El comportamiento del BIS en el tiempo se observa en la [figura 1](#). La [figura 2](#) muestra el mejor colapso de la histéresis de la C_p para estimar el k_{e0} . La [figura 3](#) muestra la relación k_{e0} en relación con la edad y la ecuación que representa este cambio.

Tabla 2 Valor de k_{e0} del modelo original frente al obtenido, la predicción de Smith, y los valores de BIS y C_e al momento de pérdida (LOC) y recuperación de la conciencia (ROC)

	Original	Modificado	Significación
$k_{e0} \text{ min}^{-1}$	0,456	0,144 ($\pm 0,048$)	$p < 0,001$
Predictibilidad Pk	0,78 ($\pm 0,06$)	0,9 ($\pm 0,03$)	$p < 0,001$
BIS al LOC/ROC	77,48 ($\pm 9,6$)/74,65 ($\pm 6,3$)		$p = 0,027$
C_e al LOC/ROC $\mu\text{g/ml}$	5,9 ($\pm 1,37$)/1,08 ($\pm 0,32$)	2,3 ($\pm 0,63$)/2,0 ($\pm 0,65$)	$p < 0,001/\text{NS}$

Tabla 3 Valor del k_{e0} para diferentes edades

Edad	$k_{e0} = 0,26 - (edad \times 0,0022)$		T_{pico}
	K_{e0}	$T1/2 k_{e0}$	
18	0,22	3,14	2,20
25	0,20	3,38	2,23
35	0,18	3,78	2,30
45	0,16	4,30	2,43
55	0,13	4,98	3,01
68	0,11	6,27	3,24
70	0,10	6,53	3,31
90	0,06	11,17	4,38

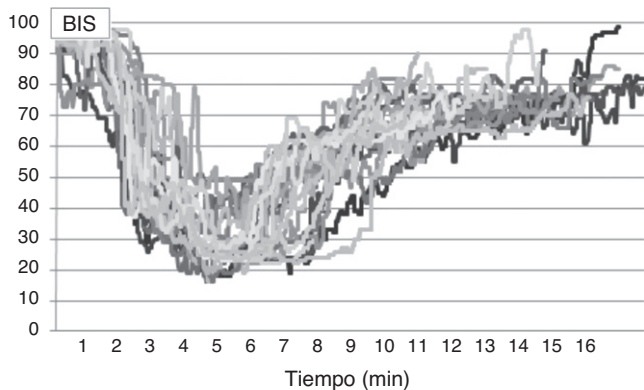


Figura 1 BIS frente a tiempo de perfusión. Se observa el comportamiento del monitor BIS en el tiempo producto de infundir y suspender la administración de propofol.

La LOC se produjo a los 144s de iniciada la perfusión con un BIS de 77 ($\pm 9,63$) lo que para el modelo original representó una Ce de 5,9 ($\pm 1,37$) $\mu\text{g/ml}$ y para el modelo obtenido en el estudio de 2,3 ($\pm 0,36$) $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0,01$). La ROC se observó a un BIS de 74 ($\pm 6,3$) con una Ce calculada por método de Schnider de 1,08 ($\pm 0,32$) $\mu\text{g/ml}$ y para nuestro estudio de 2,0 ($\pm 0,65$) $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0,01$). No hubo diferencia significativa entre el valor Ce LOC y ROC para el nuevo modelo descrito, ni para el BIS a los mismos momentos

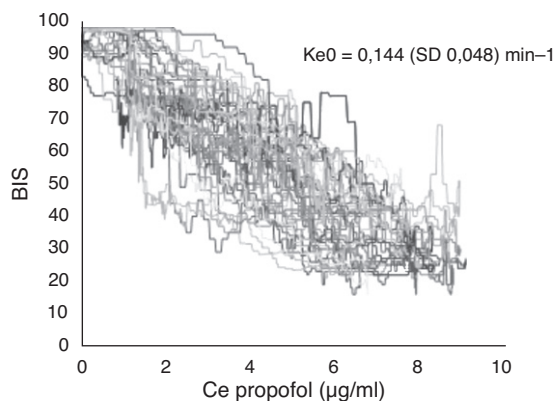


Figura 2 Se observa el mejor colapso de la curva de histéresis de BIS (disociación entre Cp y valor BIS), asociando así cada valor de BIS a una sola Ce, permitiendo obtener un k_{e0} para cada caso o población.

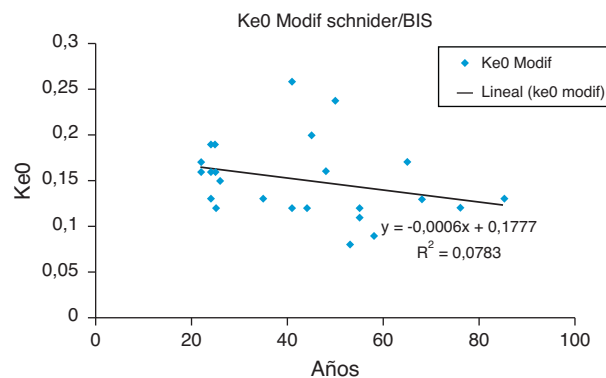


Figura 3 Se observa relación entre valor del k_{e0} y la edad del paciente. Apréciase que a mayor edad el valor de k_{e0} es más bajo, lo que significa que los pacientes tardan más tiempo en manifestar el efecto.

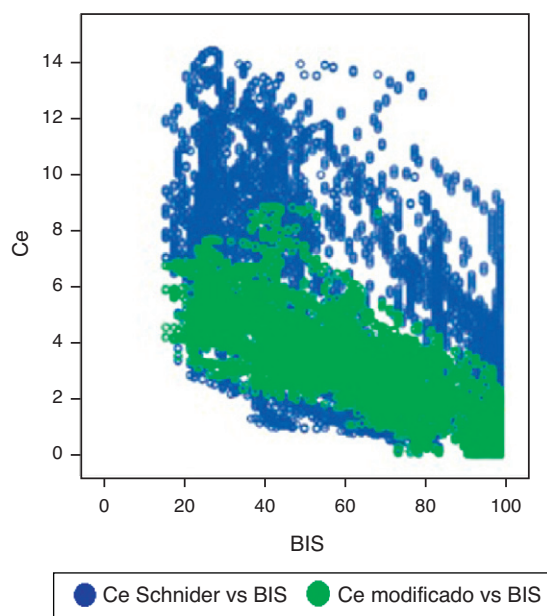


Figura 4 Correlación de Pearson bilateral para el modelo original (azul) y el modificado (verde) comparándola con el valor BIS obtenido.

pero sí lo hubo para la Ce calculada del modelo original ($p < 0,001$).

El rendimiento predictivo (Pk Smith) para el nuevo modelo fue de 0,9 ($\pm 0,03$) frente a 0,78 ($\pm 0,06$) del modelo original ($p < 0,01$) (fig. 4), mostrando alta correlación entre BIS y el nuevo modelo sitio efecto. La correlación bilateral de Pearson fue 0,8 para el modelo modificado y solo 0,593 para el original para los respectivos valores de BIS.

Discusión

En este estudio utilizamos un método clásico de obtención del k_{e0} para el modelo FC calculado por el método de Schnider. Los resultados muestran valores significativamente diferentes al modelo original, con mejor grado de predicción y asociación a condiciones EEG similares (valor del BIS) tanto en la inducción como durante el despertar. Un segundo

hallazgo es que el valor del k_{e0} y su consecuente T_{pico} varía a medida que el paciente envejece.

Los modelos FC compartimentales convencionales asumen erróneamente una mezcla instantánea en el compartimento central, produciendo una predicción defectuosa de la Cp en los primeros minutos, afectando la descripción del modelo farmacodinámico. El k_{e0} , que es un concepto que unifica la FC con la FD, se ve afectado por ese error de predicción. Cuando hacemos inducciones rápidas, como son los bolos manuales, se produce un mayor error en la descripción que al usar velocidades de inducción más lentas, debido a la mayor disociación entre la Cp y el efecto.

La diferencia de resultados con el k_{e0} incluido en el modelo de Schnider es probablemente producto de la metodología con que se extrajeron los datos. Ese estudio fue hecho con bolos manuales y perfusiones una hora posterior y con análisis del EEG complejo, no usado en clínica. Las experiencias usando TCI muestran que el curso de la Ce predicha por este modelo sería muy rápido.

Para obtener el k_{e0} de propofol se han validado diversos métodos, entre ellos las curvas concentración efecto versus respuesta que incluyen datos completos desde la inducción hasta el despertar, las cuales usamos en este caso aplicando un método paramétrico ampliamente conocido y validado.

Como método alternativo para calcular el k_{e0} se ha propuesto la técnica del T_{pico} posterior a un bolo. Este último método fue introducido por Shafer y Gregg¹⁴ y tendría la ventaja de ser un descriptor independiente de la cinética. Es decir, cualquier modelo cinético utilizado para calcular las Cp el valor T_{pico} debiera resultar igual. Este método asume que el punto de corte (pseudoequilibrio) entre la Cp y el efecto permite, sin requerir una completa curva de efecto, calcular el valor del k_{e0} . La limitación de este método es que solo ha sido validado comparándolo con los métodos tradicionales para bloqueantes neuromusculares¹⁵ pero no para hipnóticos. Otro de los cuestionamientos, que es altamente sugerente, es que el T_{pico} sería afectado por la velocidad de administración, impactando en el valor del k_{e0} obtenido. De todas formas es un método que permite hacer comparaciones entre los modelos siempre y cuando se estandaricen las condiciones de estudio.

En el caso de propofol, el valor de T_{pico} de 1,6 min obtenido por método de Schnider posterior a un bolo manual de 20 s ha producido gran controversia explicada precisamente por no corresponder al escenario del TCI. El otro modelo comercial de Marsh incluido en el TCI Diprifusor, describe un $T_{1/2} k_{e0}$ de 3,6 min y un T_{pico} de 4 min 14 s⁸.

Doufas et al.¹⁶ describen que una velocidad de infusión menor a 1.200 ml/h no tendría influencia en el valor del k_{e0} , pero Doufas al utilizar las velocidades máximas de las infusoras (1.200 ml/h) y no bolos manuales como Schnider, obtuvo un T_{pico} de 2,7 min, bastante cercano a nuestros resultados. La inyección de un bolo por el perfusor está limitado por la restricción física a 10 ml en 30 s diferenciándose en mucho del modelo de trabajo de Schnider.

En nuestro estudio, extraemos un k_{e0} a una velocidad menor que la máxima permitida por el perfusor asumiendo que no tendría impacto sobre el valor del k_{e0} según Doufas, y permitiendo evaluar mejor la progresión del efecto.

Comparando además el k_{e0} obtenido por los métodos tradicionales con el resultante de un T_{pico} original de 1,6 min, obtenemos una diferencia significativa 0,36 frente

a 1,14 min⁻¹ ($p < 0,05$). En nuestro caso del valor T_{pico} , extraído de la conversión del k_{e0} a T_{pico} , se obtiene un valor poblacional promedio de 3,1 min. Si el T_{pico} es un valor FC independiente debiera concordar con el de 1,6 min reportado con el método de Schnider, pero nuestro resultado difiere significativamente, concordando más con el propuesto por Doufas¹⁶.

Aparece en nuestros resultados un hallazgo adicional no descrito antes en pacientes adultos en las cinéticas de propofol: que un k_{e0} variable con la edad hace variar el T_{pico} de 3 a 4,6 min para las edades extremas. Esto sí fue descrito en población pediátrica¹⁷. Schnider describe un k_{e0} de valor fijo pero con un T_{pico} que tiene una pequeña variación debida al modelo cinético, producto de una transferencia mayor a V2 en pacientes de más edad, enlenteciendo por esa razón el equilibrio.

El resultado práctico de nuestro estudio es que la masa total infundida para inducir es mayor que la descrita por Schnider, producto del equilibrio más tardío que produce un mayor impacto de la distribución y exige al modelo una mayor masa compensatoria. En un paciente tipo de 45 años, 70 kg, 170 cm, el bolo de carga para alcanzar una diana de 3 μ g/ml sería de 104,3 mg del modelo modificado y solo de 51,2 mg que aporta el original, a nuestro entender insuficiente para ese paciente. El modelo modificado alcanza el equilibrio a los 2 min 42 s, un minuto más tarde de lo descrito por el método de Schnider, y aun así, a pesar de que el modelo de Schnider reinicia antes la perfusión, a los 2:42 min solo ha administrado 62 mg. El efecto clínico es que, por el método de Schnider, a una diana fija de inducción y mantenimiento continúa descendiendo el BIS aun encontrándose en un teórico pseudoequilibrio¹⁸.

Nuestro estudio presenta la debilidad de no haber medido niveles plasmáticos asociados, pero dado que el modelo de Schnider es un modelo validado por instancias reguladoras no lo consideramos imprescindible para mostrar nuestros resultados. Es probable que evaluando un modelo completo FC/FD se pueda confirmar nuestro hallazgo.

El tiempo de reacción del BIS podría también ser considerado en el análisis, pero en realidad no se sabe exactamente cuánto es¹⁹ y consideramos que si las decisiones clínicas se hacen a partir del número que aporta el monitor, debemos usar ese valor de trabajo.

Por ahora se requieren más estudios integrando una población amplia en edades para validar nuestros hallazgos, idealmente incluyendo datos FD, para optimizar el modelo cinético de Schnider. De hecho el modelo de Schnider original incluye escasos pacientes mayores, que le den solidez al k_{e0} obtenido como covariable significativa.

El impacto de la edad es un hecho asumido intuitivamente por los anestesiólogos, tanto en la disminución de la dosis como en el mayor tiempo que se debe esperar para evidenciar el efecto²⁰⁻²², pero el modelo FC y efector de Schnider ha sido escasamente evaluado en pacientes ancianos y nuestros resultados podrían ser diferentes si el modelo cinético no fuera adecuado.

En conclusión, este estudio construido en un escenario más cercano a la práctica clínica del TCI, encuentra un equilibrio plasma-efecto más lento para el modelo FC de propofol de Schnider que el descrito en el modelo original y que además se ve impactado por la edad del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Shafer SL, Gregg KM. Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992;20:147–69.
2. Alvis JM, Reves J, Govier AV, Menkhaus PG, Henling CE, Spain JA, et al. Computer-assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia: comparison with a manual method. *Anesthesiology.* 1985;63:41–9.
3. Jacobs JR, Williams E. Algorithm to control “effect compartment” drug concentrations in pharmacokinetic model-driven drug delivery. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1993;40:993–9.
4. Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S, Glass PSA. Targeting effect compartment or central compartment concentration for propofol. *Anesthesiology.* 1999;90:92–7.
5. Schnider TW, Minto C, Shafer SL. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 1999;90:1502–16.
6. Sepulveda PO, Cortinez LI, Recart A, Muñoz HR. Predictive ability of propofol effect-site concentrations during fast and slow infusion rates. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:447–52.
7. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth.* 1991;67:41–8.
8. White M, Engbers FH, Schenkels MJ, Burm AG, Bovill JG. The pharmacodynamics of propofol determined by auditory evoked potentials. Abstract No 608. 11th World Congress of Anaesthesia; 1996; Sydney, Australia.
9. Struys MM, de Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology.* 2000;92:399–406.
10. Verotta D, Sheiner LB. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: an improved algorithm. *Comput Appl Biosci.* 1987;3:345–9.
11. Minto CF, Schnider T, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 2003;99:324–33.
12. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology.* 1996;84:38–51.
13. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. A measure of association for assessing prediction accuracy that is a generalization of non-parametric ROC area. *Stat Med.* 1996;15:1199–215.
14. Shafer SL, Gregg KM. Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J Pharmacokin Biopharm.* 1992;20:147–69.
15. Cortinez LI, Nazar C, Muñoz HR. Estimation of the plasma-effect-site equilibration rate constant (k_{e0}) of rocuronium by the time of maximum effect: a comparison with non-parametric and parametric approaches. *Br J Anaesth.* 2007;99:679–85.
16. Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR, Shafer SI, Sessler DI. Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 2004;101:1112–21.
17. Jeleazcov C, Ihmsen H, Schmidt J, Ammon C, Schwilden H, Schüttler J, et al. Pharmacodynamic modelling of the bispectral index response to propofol-based anaesthesia during general surgery in children. *Br J Anaesth.* 2008;100:509–16.
18. Sepulveda P, Recart A. Schnider’s kinetic model for propofol: clinical and EEG evaluation with two different k_{e0} . Abstract 2. World Siva Congress; Berlin, Alemania; 2009.
19. Pilge S, Zanner R, Schneider G, Blum J, Kreuzer M, Kochs EF. Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices. *Anesthesiology.* 2006;104:486–94.
20. Scott JC, Stanski D. Decreased fentanyl/alfentanil dose requirement with increasing age: a pharmacodynamic basis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;240:159–66.
21. Kazama T, Takeuchi K, Ikeda K, Ikeda T, Kikura M, Iida T, et al. Optimal propofol plasma concentration during upper gastrointestinal endoscopy in young, middle-aged, and elderly patients. *Anesthesiology.* 2000;93:662–9.
22. Laalou FZ, Egard M, Guillot M, Noll E, Taglang G, Pain L. Influence of preoperative cognitive status on propofol requirement to maintain hypnosis in the elderly. *Br J Anaesth.* 2010;105:342–6.