

Sumario

- 3** *Introducción a la Anestesia Total Endovenosa*
Dra. ANNA ABAD TORRENT
- 9** *Conceptos básicos de Farmacocinética-Farmacodinámica en TIVA*
Dr. LUCIANO AGUILERA
- 25** *Sinergia en Anestesia: Aplicaciones Clínicas*
Dr. PERE GAMBÚS
- 29** *Drug Administration with Target Controlled Infusion Systems and Future Applications*
Dr. GAVIN NC KENNY
- 35** *Monitorización de la profundidad anestésica y sus Aplicaciones Clínicas en TIVA*
Dr. ERIK WEBER JENSEN
- 43** *Aplicaciones prácticas: Sedaciones motorizadas*
Dra. MARÍA JOSÉ LINARES GIL
- 55** *Aplicaciones prácticas: Sedación en Anestesia Regional*
Dra. ESTHER MARTÍNEZ
- 65** *Aplicaciones prácticas: Analgesia Postoperatoria*
Dra. SUSANA PORTA PÍ

Introducción a la Anestesia Total Endovenosa



Dra. Anna Abad Torrent

Hospital de Viladecans (Barcelona).

Introducción

La técnica de anestesia total endovenosa (TIVA) puede definirse como una técnica de anestesia general en la que se administran los fármacos exclusivamente por vía endovenosa en ausencia de agentes inhalatorios incluyendo el protóxido.

La TIVA se ha convertido en una técnica aceptada popularmente desde hace relativamente poco. Esto se debe a la aparición de modernos fármacos como el propofol que asociado a opiáceos sintéticos de acción corta, se consigue una combinación perfecta para su administración mediante infusión continua.

Por otro lado, los avances en modelos farmacocinéticos y tecnología en sistemas de infusión junto a un mejor control de la profundidad anestésica, le confieren una técnica sencilla y a la vez segura.

Indicaciones de la TIVA

1. Técnica alternativa o coadyuvante a la inhalatoria.
2. Sedación en anestesia local o locorregional
3. Técnica de anestesia general para procedimientos quirúrgicos de alta o baja complejidad.
4. Anestesia fuera de las áreas quirúrgicas.
5. Reducción de la contaminación ambiental.

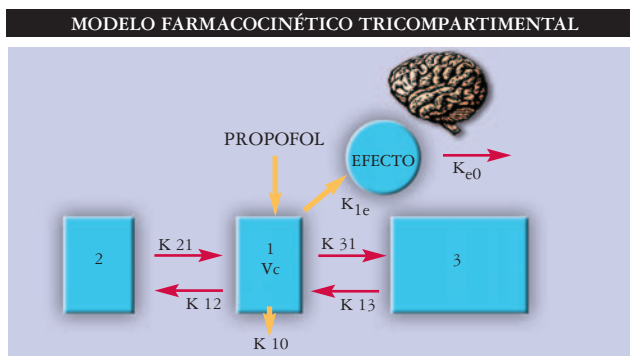
La importancia de la Farmacocinética en TIVA

Los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) son útiles para la selección racional de los fármacos y la optimización de sus regímenes de dosificación. Se parte de una amplia muestra poblacional en la que también se tiene en cuenta determinadas covariantes individuales. A partir de estos modelos examinamos, por ejemplo, los errores más comunes en las pautas de dosificación y los modificamos en función de los resultados.

Modelos farmacocinéticos:

a) Modelo tricompartmental

El modelo más utilizado es el tricompartmental. Se basa en la distribución inicial del fármaco a un compartimento central compuesto por órganos ricamente vascularizados (corazón, hígado, cerebro, riñón...) y posteriormente a un segundo y tercer compartimento periférico donde los tejidos ya no están tan perfundidos (piel, hueso, músculo, grasa...).



Las constantes k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , k_{10} traducen la velocidad de distribución del fármaco desde el compartimento central a los periféricos y la constante de eliminación a partir del compartimento central.

El sistema tricompartmental es preferible a otros para estudiar el comportamiento del fármaco en el interior del organismo durante un período de tiempo prolongado y describir de este modo, los cambios que se suceden en las concentraciones plasmáticas del agente anestésico.

La complejidad y precisión de los modelos se ha ido incrementando al mismo tiempo que se han incorporado nuevos parámetros biométricos como edad, sexo, altura e índice de masa corporal. Sin embargo, presentan algunas limitaciones como la variedad interindividual de los pacientes. Por otro lado, se considera un modelo estático y como tal, no incorpora otros factores como unión a proteínas, pérdidas hemáticas, hemodilución... que corresponderían a aspectos dinámicos e individuales de cada paciente.

b) Modelos fisiológicos

Describen la captación del fármaco en los diferentes tejidos y la influencia de la circulación y recirculación sobre la distribución del fármaco. Los modelos fisiológicos abren la posibilidad de ajustarse al estado patológico del paciente.

c) Modelos híbridos

Son modelos compartimentales ajustados a parámetros fisiológicos como el gasto cardíaco o la frecuencia cardíaca.

El efecto del fármaco puede ser controlado, en primer lugar, por la vía de administración y en segundo lugar, por la elección del fármaco (en el caso de que haya varios fármacos disponibles para un mismo objetivo terapéutico). Por otro lado, si un anestésico posee propiedades PK/PD favorables pero se administra únicamente mediante un bolus endovenoso o una infusión manual constante, el control del efecto del fármaco será "subóptimo" por tratarse de métodos rígidos y con dificultosos diseños de reinyección. En consecuencia, la mejor vía de administración es la endovenosa mediante un sistema de infusión constante que incorpore toda la información PK/PD disponible.

Deberemos tener en cuenta algunos conceptos farmacocinéticos que nos ayudaran a optimizar la técnica de TIVA. Entre ellos destaca el "Tiempo de vida media sensible al contexto": Descrita por Hughes, define el tiempo que tarda la concentración plasmática, una vez finalizada la infusión, en reducirse al 50%. Parece deseable tener un tiempo de vida media sensible al contexto corto, ya que representaría de algún modo, el tiempo de recuperación, aunque la interacción entre distintos fármacos juega también un papel importante. Otro concepto sería el "Tiempo de equilibrio en el compartimento efecto": Hay una relación matemática y temporal entre la concentración plasmática y la respuesta clínica observada. El tiempo de equilibrio puede ser calculado mediante una constante llamada Ke_0 . Esta puede variar para diferentes fármacos y factores. El compartimento efecto y la Ke_0 pueden incluirse en el modelo farmacocinético tricompartmental y estudiar en modo simulación los cambios que se suceden en el compartimento efecto.

La dosificación en anestesia es un proceso interactivo. Inicialmente, el anestesiólogo determina que concentración de anestésico se requiere para un efecto determinado. Se combina una dosis en forma de bolus con un ritmo de infusión para que alcance una concentración predeterminada lo antes posible, sin que signifique sobreestimar la dosis del fármaco. Cuando se consigue dicha concentración, el anestesiólogo valora el efecto y decide si es apropiada o debe ajustarla en función de las necesidades del procedimiento. Tradicionalmente, se utilizaba el esquema de Roberts para alcanzar rápidamente una concentración de propofol y mantenerla mediante un sistema manual convencional, sin embargo, sólo es útil para las fases iniciales del procedimiento anestésico ya que impide aumentar o reducir con flexibilidad diferentes concentraciones de propofol. Para ello, necesitamos de sistemas mucho más precisos y sofisticados, como los sistemas TCI (target controlled infusion system).

Sistemas de infusión controlados por ordenador (TCI)

Los sistemas de infusión empleados durante la técnica de TIVA, deben ayudar a conseguir los siguientes objetivos: una inducción suave, mantener una concentración constante durante determinados períodos de tiempo y modificarla de manera rápida y precisa, y finalmente, conseguir una rápida recuperación de las funciones autonómicas.

El mantenimiento anestésico se obtiene con la repetición de dosis de determinados agentes endovenosos. Con ello obtenemos una distribución de la curva de concentración plasmática bastante irregular ("picos y valles"). El diseño de reinyección no resulta sencillo y si utilizamos productos de acción corta como el propofol, los bolus deberán ser frecuentes si no queremos despertar intraoperatorio. Por otro lado, hay una mayor inestabilidad hemodinámica y tiempos de recuperación más prolongados en función del número de bolus.

El siguiente paso lógico sería mantener un flujo constante de infusión que permitiese obtener una concentración estable en sangre o plasma cuando se alcance el estado de equilibrio. Sin embargo, esto sucede muy tardíamente, aproximadamente 4-5 vidas medias de eliminación del fármaco. Es posible obtener un pseudo estado de equilibrio combinando un bolus con la infusión continua para acelerar la elevación de la concentración plasmática inicial y seguir con un diseño de infusión que disponga de varios regímenes de dosificación decreciente. La principal desventaja es la rigidez y lentitud del sistema si se pretende modificar con rapidez la profundidad anestésica. También debemos tener en cuenta, que el bolus inicial proporciona mayor inestabilidad hemodinámica.

Una vez vista la imprecisión de estos métodos, la fase siguiente ha sido crear unos equipos automatizados controlados por ordenador que proporcionen una concentración adecuada no sólo a nivel plasmático, sino también en el lugar donde realmente se produce el efecto, es decir, a nivel cerebral. Existen dos métodos que pueden ser aplicados a estos equipos: Sistemas de control abierto tipo TCI (target controlled infusion) y sistemas de circuito cerrado, todavía en fase de experimentación.

Estos sistemas se componen de un ordenador que se une a un equipo de infusión de jeringa mediante un puerto de comunicación. El software contiene un simulador farmacocinético y un algoritmo de infusión. El anestesiólogo deberá introducir la concentración plasmática deseada y unos parámetros biométricos. A partir de entonces, el programa informático realiza una simulación basada en las propiedades farmacocinéticas del fármaco y la dosis administrada para conseguir la concentración plasmática preestablecida por el anestesiólogo. El sistema dispone de

un modelo matemático o algoritmo de precisión que predice con un margen de error aceptable, la concentración plasmática diana, la calculada y la concentración-efecto prácticamente a tiempo real.

Ventajas de la TIVA con TCI

1. Inducción y mantenimiento anestésico rápido, simple y seguro.
2. Menor incidencia de náuseas y vómitos.
3. No evidencia de hipertermia maligna en pacientes susceptibles.
4. Simplifica la utilización de técnicas anestésicas endovenosas.
5. Rápido control de la profundidad anestésica.
6. Inducción lenta que permite reducir la hipotensión y apnea en pacientes ancianos.
7. Tiempos de recuperación más rápido que convierten la técnica de anestesia total endovenosa, en un procedimiento ideal para programas de cirugía ambulatoria.

Posibilidades de los sistemas TCI

Progresivamente, los sistemas TCI se irán incorporando en la práctica clínica diaria, no tan solo para la administración de hipnóticos y analgésicos en la inducción y el mantenimiento anestésico, sino también para otro tipo de modalidades como la analgesia y sedación controlada por el propio paciente.

Todavía en fase de estudio y no comercializados por el momento, se encuentran los sistemas TCI para la administración en niños, ya que su perfil farmacocinético difiere bastante del adulto. Por último e integrados a sistemas de monitorización de profundidad anestésica, cada vez más sofisticados, contaremos con los modelos de infusión de circuito cerrado. Estos sistemas serán capaces de detectar niveles de conciencia y modificar la concentración del agente endovenoso administrado asegurando una adecuada profundidad anestésica durante todo el procedimiento quirúrgico. Con ello conseguiremos la concentración adecuada para cada paciente según la respuesta obtenida en lugar de una concentración predefinida.

Desarrollo de nuevos agentes hipnóticos

En un intento de evitar el dolor a la inyección, la hiperlipidemia y el crecimiento bacteriano que se ha asociado a la fórmula del propofol comercializada por Diprivan, se han buscado alternativas que eviten en lo posible dichos efectos:

Propofol-Lipuro 1% (Braun), una emulsión lipídica que contiene únicamente cadenas largas de triglicéridos y que parece que reduce el dolor a la inyección.

La solubilización micelar del propofol (Maelor Pharmaceuticals, Inc) le confiere un poder bactericida y mejora las propiedades fisicoquímicas.

Aquavan, un profármaco hidrosuble de propofol que está en fase II de estudio clínico, mientras que el Cyclodextrin-base (Captisol) está siendo evaluado preclínicamente.

El etomidato transmucoso (Anesta Corp) y el propofol lingual (Manhattan Pharmaceuticals Inc and NovaDel Pharma) pueden ser estudiados para su empleo en la premedicación.

TD-4756 (THR-918661) es un modulador del receptor GABA_A, el cual se hidroliza rápidamente a un metabolito carboxilado inactivo. En estudios preclínicos produce hipnosis tras un bolus endovenoso o infusión en ratas, gatos, perros y distintas variedades de cerdos. Sus efectos hipnóticos son dosis dependientes y con una mayor rapidez de supresión

EEG, así como una mayor rapidez de recuperación respecto al propofol.

La recuperación de la hipnosis es independiente de la duración de infusión en ratas, gatos y cerdos. En contraste, el propofol retrasa su recuperación hipnótica conforme aumenta la duración de la infusión.

Otros programas centran su atención en modificar un isómero de la Ketamina, o mejorar las características del midazolam.

BIBLIOGRAFÍA

1. Struys MMRF, De Smet T, Versichelen et al. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using BIS as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001; 95: 6-17.
2. Milne SE, Kenny GNC. Future developments. En: Padfield NL Total intravenous anaesthesia. Butterworth Heinemann 2000, pp 285-297
3. Schnider TW. New thoughts on drug kinetics and dynamics, how they affect intravenous use. *Euroanesthesia* 2005. 9RC3: 131-135.
4. Campbell L, Engbers FH, Kenny GNC. Total intravenous anaesthesia. *CPD Anaesthesia*, 2001; 3(3): 109-119.
5. Talmage D, Egan. Target-controlled drug delivery. Progress toward an intravenous "vaporizer" and automated anesthetic administration. *Anesthesiology* 2003, 99:1214-9.
6. Kenny GNC. The development and future of TCI.
<http://www.gasnet.org/societies/wfsta/journal/sep97.gnk.html>.