

# Manual del Usuario



Versión 1.6

**Asistente para realizar anestesia endovenosa  
para dispositivos móviles**

**David Eduardo Ramírez, MD**  
Residente de Anestesiología  
Universidad del Valle  
Cali – Colombia

**2012**

La información en este manual está sujeta a cambios sin ningún aviso. Se concede permiso a la reproducción y uso de este manual con una copia autorizada de iTIVA. Por lo demás, este manual y el software acompañante no pueden ser reproducidos o transmitidos, ni en su totalidad o parte, por cualquier vía o medio, electrónico o mecánico, para cualquier propósito sin la autorización expresa del autor.

### **Notificación de derechos de autor**

Copyright © 2012. David Eduardo Ramírez. Todos los derechos reservados

### **Marca registrada**

**iTIVA** (interactive total intravenous anesthesia) y el logo de **iTIVA** son marcas registradas de David Eduardo Ramírez.

### **Advertencia para uso clínico**

**iTIVA** es un programa de simulación que provee información sobre la distribución de medicamentos basados en modelos matemáticos en personas promedio. **iTIVA no está diseñado para manejar drogas endovenosas para pacientes individuales.** Su uso se limita a propósitos educativos y demostrar los principios farmacocinéticos importantes a la hora de realizar anestesia endovenosa. Los esquemas de infusión calculados se obtienen a partir de unas concentraciones supuestas basados en modelos para medicamentos publicados en la literatura médica, por lo cual las concentraciones logradas a partir de estos esquemas pueden variar ampliamente y al igual que los efectos clínicos.

### **Garantía limitada y denegación de garantía**

**iTIVA** y todo el materia contenido en este manual no está diseñando para ser usado directamente en anestesia endovenosa en pacientes individuales en el ámbito clínico. El juicio clínico debe ser empleado a la hora de administrar fármacos endovenosos. El software iTIVA y manual se entregan “como” sin garantía del cualquier tipo, expresa o implícita. No se entregan garantías respecto a la exactitud, precisión y veracidad. El riesgo entero resultado del uso de este software es asumido por USTED. El uso de iTIVA y el materia contenido en este manual constituyen la aceptación que usted ha leído la garantía limitada, lo entiende, y acepta los términos y condiciones.

### **Correo electrónico y contacto**

Soporte: iTIVA@itiva.co

## Indicé

<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>Conceptos básicos.....</b>	<b>4</b>
<b>Algoritmo.....</b>	<b>5</b>
<b>Como usar iTIVA</b>	
<b>Calculo esquemas infusión.....</b>	<b>8</b>
<b>Comenzando.....</b>	<b>8</b>
<b>Cambio objetivo remifentanil.....</b>	<b>13</b>
<b>Tiempo decremento.....</b>	<b>18</b>
<b>Modo infusión propofol.....</b>	<b>19</b>
<b>Simuladores.....</b>	<b>19</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>20</b>

## Introducción

La administración de medicamentos en anestesia ha evolucionado desde el uso de dosis fijas en unidades de medicamento por kilogramo de peso hasta el cálculo de las concentraciones plasmáticas y/o en sitio de efecto necesarias para obtener una determinada probabilidad de no respuesta. Para esto, es necesario el conocimiento de los conceptos farmacocinéticos relacionados con los medicamentos endovenosos y más aun, la aplicación de los mismos.

La aplicación de los conceptos mencionados puede requerir de la disponibilidad de tecnología, a veces de difícil disponibilidad o del uso de complicados y dispendiosos cálculos matemáticos a través de ecuaciones poli exponenciales. iTIVA, es un software que pretende ofrecer a los anestesiólogos una forma fácil y amigable de administrar los medicamentos de una manera farmacocinética, con bombas de infusión volumétricas, usando concentraciones plasma y/o sitio de efecto basado en los efectos clínicos deseados.

iTIVA está diseñado en el lenguaje de programación JavaScript, un lenguaje de programación semi-orientado a objetos que permite funcionar en distintos dispositivos, entre ellos los teléfonos móviles inteligentes (iPhone, Android, Nokia) y tabletas (iPad, Samsung Galaxy), llevando a través de una sencilla interface los mencionados conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Con la aparición de las bombas de TCI se logró acceder a la administración de medicamentos con base en los modelos tri-compartimentales. Se hace entonces necesario intervenir en este paradigma a través de la disponibilidad de nuevas y viejas herramientas, como iTIVA y las bombas de infusión volumétrica respectivamente.

iTIVA integra la amplia disponibilidad de dispositivos móviles con potentes procesadores (teléfonos de reciente tecnología) con las complejas ecuaciones matemáticas ya publicadas y diseñadas para los modelos de remifentanil y propofol, resultando en una herramienta fácil de usar y de ilimitada disponibilidad a través de los dispositivos mencionados.

## Conceptos básicos

La mayoría de los fármacos usados en anestesiología exhiben un comportamiento farmacocinético multicompartmental, y para el caso del propofol y remifentanil, un modelo de tres compartimentos es el que mejor describe su farmacocinética, los cuales son teóricos, pero para efectos prácticos, se describen así:

- **Compartimiento central, Vc:** Integrado por el plasma y los tejidos mejor irrigados: corazón, cerebro, riñones, pulmones e hígado.
- **Compartimiento periférico rápido, V2:** Es el compartimiento donde el fármaco difunde con mayor rapidez desde el central. Estos constituidos por los menos irrigados: Masa muscular.

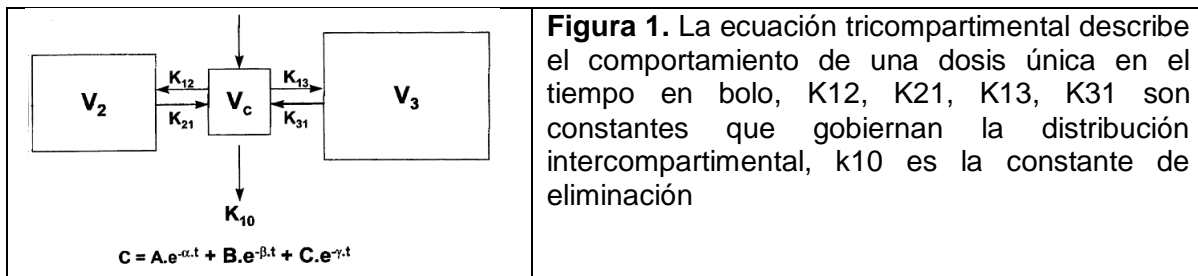
- **Compartimiento periférico lento, V3:** Constituido por los tejidos pobremente perfundidos (piel o grasa), es el compartimiento donde el fármaco difunde con lentitud mayor desde el central
- **Compartimiento sitio efecto:** Es un espacio virtual pues no se considera que tenga volumen, pero se equilibra con el compartimiento central y la concentración de fármaco en este compartimiento es responsable de los efectos clínicos (es análogo al cerebro), su equilibrio se determina por la constante  $K_{e0}$ , que establece la tasa de eliminación del fármaco de este compartimiento. El tiempo en lograr una concentración plasmática deseada y el equilibrio con el sitio efecto se conoce como **Histéresis**.

### Algoritmo

Matemáticamente los modelos compartimentales se representan por la siguiente ecuación que explica el comportamiento de una dosis única en el tiempo:

$$\sum_{m=0}^n c \cdot e^{-t \cdot m}$$

Siendo "n" el número de compartimientos, por lo cual para un modelo tricompartmental obtendríamos la siguiente ecuación.



Cada una de estas variables surge a partir del cálculo de las micro constantes de equilibrio  $K$ , que están determinadas por el volumen y el aclaramiento de cada compartimiento, las cuales establecen la relación que se da entre los distintos compartimientos.

Para representar el comportamiento de una infusión continua debemos calcular una sumatoria de mini bolos separados por un delta de tiempo con una diferencia infinitesimal, que lo hace equivalente a una infusión y que podemos calcular a partir de la integral de la fórmula de los compartimientos.

$$\int (a \cdot e^{-t \cdot \alpha} + b \cdot e^{-t \cdot \beta} + c \cdot e^{-t \cdot \gamma}) dt$$

Es así como iTIVA, a partir del cálculo de las constantes de la ecuación de los tres compartimientos simula el comportamiento de un medicamento en el tiempo y, a través del análisis paramétrico, logra calcular a partir de una concentración en plasma deseada, obtener la dosis de infusión necesaria para obtenerla. Es por esto que los datos obtenidos

por iTIVA son un fiel resultado de los modelos que simula, y no una aproximación a ellos. iTIVA tampoco corresponde a una tabla de datos donde se obtengan equivalencias entre sí, sino a la aplicación de un modelo matemático que predice el comportamiento del medicamento administrado de esa manera.

iTIVA permite calcular una única velocidad de infusión para alcanzar una concentración objetivo en el plasma o en el sitio de efecto durante el mantenimiento, pero cabe anotar que para medicamentos como el Propofol este modo es posible solo para infusiones inferiores a dos horas, para infusiones de más de dos horas, se implementó un algoritmo para permanecer con una concentración plasmática o en sitio de efecto con una exactitud aproximada del 98%, a través de múltiples velocidades de infusión. Para el caso del remifentanil por sus propiedades farmacocinéticas dadas por la alta depuración por esterases no específicas, se considera que es insensible al contexto, por lo cual no se acumula en el tiempo y se puede manejar fácilmente con una única infusión durante el mantenimiento.

## Modelos

iTIVA usa el modelo de Minto para remifentanil, considerando las siguientes variables:

- Peso, Altura, Sexo y edad

$$\begin{aligned} V_c &= 5.1 - 0.0201 * (AGE - 40) + 0.072 * (LBM - 55) \\ k_{10} &= (2.6 - 0.0162 * (AGE - 40) + 0.0191 * (LBM - 55)) / VC \\ k_{12} &= (2.05 - 0.0301 * (AGE - 40)) / VC \\ k_{21} &= (2.05 - 0.0301 * (AGE - 40)) / (9.82 - 0.0811 * (AGE - 40) + 0.108 * (LBM - 55)) \\ k_{13} &= (0.076 - 0.00113 * (AGE - 40)) / VC \\ k_{31} &= (0.076 - 0.00113 * (AGE - 40)) / 5.42 \\ k_{e0} &= 0.595 - 0.007 * (AGE - 40) \end{aligned}$$

En el estudio original de este modelo, se usa la ecuación de James para determinar la masa magra lo que limita su uso para planear el remifentanilo en pacientes obesos mórbidos por la infra estimación de esta, por lo cual se implementó la ecuación de Janmahasatian para calcular la masa magra en obesos mórbidos  $IMC > 41 \text{ kg/m}^2$  o  $> 35 \text{ kg/m}^2$  según sea hombre o mujer, respectivamente, lo cual ya ha sido validado.

Para el propofol, iTIVA usa el modelo de Schnider el cual usa las siguientes variables

1. Peso, Altura, Sexo y edad

$$\begin{aligned} V_c &= 4.27 \\ k_{10} &= (1.89 + 0.0456 * (WEIGHT - 77) - 0.0681 * (LBM - 59) + 0.0264 * (HEIGHT - 177)) / VC \\ k_{12} &= (1.29 - 0.024 * (AGE - 53)) / VC \\ k_{21} &= (1.29 - 0.024 * (AGE - 53)) / (18.9 - 0.391 * (AGE - 53)) \\ k_{13} &= 0.836 / VC \\ k_{31} &= 0.836 / 238 \\ k_{e0} &= 0.456 \end{aligned}$$

Al igual que para el remifentanilo, el estudio original usa la ecuación de James para determinar la masa magra, que tiene como limitante un  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ , por lo cual este modelo tampoco puede ser usado en obesos mórbidos, Cortinez y cols, desarrollaron a

partir de este modelo a través del escalonamiento alométrico un nuevo modelo que ha sido validado en obesos mórbidos.

$$\begin{aligned}V_0 &= 4.48 * (\text{WEIGHT}/70) \\k_{10} &= 1.92 * (\text{POW}(\text{WEIGHT}/70,(0.75)))^{\wedge}VC \\k_{12} &= 1.45 * (\text{POW}(\text{WEIGHT}/70,(0.75))) * \text{EXP}(-0.0153 * (\text{AGE}-50))^{\wedge}VC \\k_{21} &= 1.45 * (\text{POW}(\text{WEIGHT}/70,(0.75))) * \text{EXP}(-0.0153 * (\text{AGE}-50))/(21.2 * (\text{WEIGHT}/70) * \text{EXP}(-0.0164 * (\text{AGE}-50))) \\k_{13} &= 0.86 * (\text{POW}(\text{WEIGHT}/70,(0.75)))^{\wedge}VC \\k_{31} &= 0.86 * (\text{POW}(\text{WEIGHT}/70,(0.75)))/(237 * (\text{WEIGHT}/70))\end{aligned}$$

# Como usar iTIVA

## Conociendo la interface

Calculo dosis Propofol/Remi Simulador Propofol/Remi Simulador Fentanil

Principal **Objetivo** Bomba Ayuda Acerca

**iTIVA** v.1.5

Creado por David Edo Ramirez [www.iTIVA.es](http://www.iTIVA.es)

Modo administración: Separados

Edad (años):    
 Sexo: Masculino   
 Peso (kg):    
 Talla (cm):

Dilución medicamentos

Remifentanil Propofol

mcg  mg

Volumen:  ml  ml

- 1 En la primera pantalla al ingresa a iTIVA, encontramos varias secciones, en la primera parte se encuentra un encabezado que nos permite ir a los módulos de simulación para propofol/remifentanil y fentanil. En ese mismo encabezado en la segunda fila se encuentran distintas pestañas:
  - **Principal:** En este modulo se colocan los datos antropométricos del paciente y la manera como prepara la mezcla de remifentanil/propofol
- 2
- 3
  - **Objetivo:** En este modulo se debe especificar la concentraciones objetivo de remifentanil y/o propofol.
  - **Bomba:** En este modulo encontrara los valores necesarios para programar la bomba de infusión según los cálculos de iTIVA.

En la segunda parte de la pantalla principal se encuentra una lista desplegable que permite cambiar a distintos modos de aplicación de los medicamentos endovenosos, ya sea separado, mezclado o con el uso de técnicas balanceadas.

En la tercera parte de la pantalla principal se encuentra las casillas para llenar los datos antropométricos del paciente y la manera como prepara la mezcla.

Adicionalmente al inferior se encuentra el simulador gráfico, que presenta dos gráficas dinámicas: la primera simula el comportamiento en plasma y sitio efecto del remifentanil y propofol según los cálculos del iTIVA, y la segunda gráfica representa la probabilidad de no respuesta a estímulos basada en las distintas combinaciones de concentraciones de remifentanil y propofol, según el modelo de Kern y Egan, 2004.

## Comenzando

En los distintos modos de administración se deben poner siempre los datos antropométricos, solo varían entre estos la manera como se prepara las diluciones. Como se muestra en la grafica de abajo.

Principal **Objetivo** Bomba Ayuda Acerca

**iTIVA** v.1.5

Creado por David Edo Ramirez [www.iTIVA.es](http://www.iTIVA.es)

Modo administración: Separados

Edad (años):    
 Sexo: Masculino   
 Peso (kg):    
 Talla (cm):

Dilución medicamentos

Remifentanil Propofol

mcg  mg

Volumen:  ml  ml

**Mezclados**

Mezcla

Remifentanil (mcg):    
 Propofol (mg):    
 Volumen (ml):

**Balanceada**

Dilución

Remifentanil (mcg):    
 Volumen (ml):

En modo separados, se entiende que está preparando el propofol y remifentanil en distintas bolsas, con una cantidad de cada medicamento disuelto en distintos volúmenes, en el caso del modo mezclados se debe indicar la cantidad de propofol y remifentanil que

se coloca en una misma bolsa en un volumen dado, y en el modo balanceada solo se debe indicar la dilución del remifentanil.

Cuando se llene los datos de esta primera pantalla en la pestaña principal, se avanza a la siguiente pestaña oprimiendo el botón siguiente o sobre la pestaña objetivos, la cual cambia de acuerdo al modo de administración en el que nos encontremos, tienen en común la primera sección donde encontramos:

- **Selección del objetivo**, plasma o sitio efecto, se recomienda siempre hacer los cálculos con base a sitio efecto para así asegurar una mejor respuesta clínica.
- **Tiempo de inducción**: Es el tiempo en minutos en el cual se debe alcanzar la concentración inicial de los fármacos (Ej. Para intubar o colocar máscara laríngea), se debe tener en cuenta que cuando los cálculos se hacen con base a sitio efecto, entre tiempos más cortos de inducción se van a presentar picos plasmáticos más altos, los cuales están asociados con efectos adversos de los fármacos. En general se recomiendan tiempos entre 3 a 6 minutos.
- **Duración del procedimiento**: Es el tiempo estimado en minutos que se cree que va durar el procedimiento, es importante para calcular la infusión de salida, que se modifica por el tiempo, dado que en procedimientos largos se debe ajustar la infusión de salida de acuerdo al medicamento acumulado. ***Esta opción no se encuentra disponible en el modo mezclados.***

Principal	Objetivo	Bomba	Ayuda	Acerca
<p>Seleccione el objetivo: <input type="text" value="Sitio efecto"/></p> <p>Tiempo de inducción (min): <input type="text" value="5"/></p> <p>Duración procedimiento (min): <input type="text" value="90"/></p> <p>Concentración de Remifentanil <input type="text" value="Ce Recomendadas"/></p> <p><b>OBJETIVO (ng/ml)</b></p> <p>Inicio: <input type="text" value="7"/></p> <p>Manten: <input type="text" value="4"/></p> <p>Salida: <input type="text" value="2"/></p> <p>Concentración de Propofol <input type="text" value="Ce Recomendadas"/></p> <p><b>OBJETIVO (mcg/ml)</b></p> <p>Inicio: <input type="text" value="3"/></p> <p>Manten: <input type="text" value="2"/></p> <p>Salida: <input type="text" value="1"/></p> <p>Modo infusión durante mantenimiento <input type="text" value="Infusion unica"/></p> <p><input type="button" value="CALCULAR"/> <input checked="" type="checkbox"/> Corrección obesidad</p> <p><input type="button" value="Anterior"/> <input type="button" value="Siguiente"/></p>				
<p><b>Modo separados</b></p> <p>En las tablas inferiores se deben colocar las concentraciones objetivo deseadas para el remifentanil y propofol.</p> <p>Como el remifentanil y propofol se calculan de manera separada se deben llenar ambas tablas.</p> <p>Para el caso del propofol, como ya se explico durante infusiones prolongadas este se acumula, por lo cual es deseable variar la infusión para evitar esto, lo cual se puede cambiar en el modo de infusión, esto se explicara con más detalle.</p> <p>Puede encontrar en el menú contextual "Ce Recomendadas" las concentraciones indicadas para ciertas intervenciones</p>				

Principal	Objetivo	Bomba	Ayuda	Acerca										
<p>Seleccione el objetivo: Sitio efecto ▾            Tiempo de inducción (min): 5</p> <p>Concentración OBJETIVO de Remifentanil <small>Ce Recomendadas</small> ▾</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>OBJETIVO (ng/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inicio: 7</td> </tr> <tr> <td>Manten: 4</td> </tr> <tr> <td>Salida: 2</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="button" value="CALCULAR"/> <input checked="" type="checkbox"/> Corrección obesidad</p> <p>Concentración OBJETIVO Propofol <small>Ce Recomendadas</small> ▾</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>OBJETIVO (mcg/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inicio:</td> </tr> <tr> <td>Manten:</td> </tr> <tr> <td>Salida:</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="button" value="OPTIMIZAR PROPOFOL"/></p> <p><input type="button" value="Anterior"/> <input type="button" value="Siguiente"/></p>					OBJETIVO (ng/ml)	Inicio: 7	Manten: 4	Salida: 2	OBJETIVO (mcg/ml)	Inicio:	Manten:	Salida:		
OBJETIVO (ng/ml)														
Inicio: 7														
Manten: 4														
Salida: 2														
OBJETIVO (mcg/ml)														
Inicio:														
Manten:														
Salida:														
<h3>Modo mezclados</h3> <p>Como se menciona antes en este modulo no se solicita la duración del procedimiento.</p> <p>Los cálculos de la infusión se hacen basados en los objetivos establecidos para el remifentanil por lo cual las concentración en sitio efecto/plasma del propofol dependerán del remifentanil y de la concentración de propofol en la mezcla, los cuales se mostraran en la tabla de este luego de presionar calcular.</p> <p>Las casillas no de propofol no se requieren llenar.</p> <p>Para lograr concentraciones especificas de propofol en este modo se debe presionar en "OPTIMIZAR PROPOFOL" como se explicara luego.</p>														
<p>Principal Objetivo Bomba Ayuda Acerca</p> <p>Seleccione el objetivo: Sitio efecto ▾            Tiempo de inducción (min): 5            Duración procedimiento (min): 90</p> <p>Concentración OBJETIVO de Remifentanil <small>Ce Recomendadas</small> ▾</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>OBJETIVO (ng/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inicio: 7</td> </tr> <tr> <td>Manten: 4</td> </tr> <tr> <td>Salida: 2</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="button" value="CALCULAR"/> <input checked="" type="checkbox"/> Corrección obesidad</p> <p>Halogenado</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Agente</th> <th>MAC deseado</th> <th>FE para la edad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Isoflurano ▾</td> <td>0.5 ▾</td> <td>0.6 %</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Con concentraciones de Remifentanil &gt; 4 ng/ml usar MAC de 0.5</small></p> <p><input type="button" value="Anterior"/> <input type="button" value="Siguiente"/></p>					OBJETIVO (ng/ml)	Inicio: 7	Manten: 4	Salida: 2	Agente	MAC deseado	FE para la edad	Isoflurano ▾	0.5 ▾	0.6 %
OBJETIVO (ng/ml)														
Inicio: 7														
Manten: 4														
Salida: 2														
Agente	MAC deseado	FE para la edad												
Isoflurano ▾	0.5 ▾	0.6 %												
<h3>Modo balanceada</h3> <p>Es similar al modo separados, pero con la diferencia que no se encuentra la tabla para el propofol, y ademas en la parte inferior se encuentra una tabla que calcula la fracción inspirada necesaria según la edad para alcanzar un MAC deseado, basada en la ecuación de Mapleson.</p>														

En estos modos en las tablas para remifentanil y propofol encontramos tres filas, en los cuales se debe colocar la concentración deseada en distintos momentos anestésicos:

- **Inicio:** Es la concentración deseada al final de la inducción, la cual generalmente supone una concentración necesaria para tener el paciente en un plano adecuado para colocar un tubo orotraqueal o una máscara laríngea.
- **Mantenimiento:** Es la concentración deseada durante los distintos procedimientos (transoperatorio), que varía de acuerdo a la intensidad del estímulo doloroso
- **Salida:** Es la concentración deseada durante la emergencia para lograr un despertar tranquilo, logrando por ejemplo una extubación despierta sin molestias para el paciente.

En todos estos modos, encontramos una opción al lado del botón calcular, "Corrección obesidad", el cual automáticamente al detectar un IMC para obesidad mórbida utilizara la ecuación Janmahasatian para calcular la masa magra para el caso del remifentanil y el modelo de Cortinez para propofol.

	<p>En <b>Ce Recomendadas</b>, se presenta un menú contextual con las concentraciones recomendadas para los distintos momentos, este no permite seleccionar, es solo para recordar los valores, los cuales deben ser ingresados en las casillas.</p>
--	---

A manera de ejemplo se realizará un caso de un paciente masculino de 40 años, 70 kg de peso, 170 cm de estatura, que será sometido a una cirugía abdominal, con un tiempo estimado de 90 minutos de duración, el cual se simulará en los tres modos disponibles en iTIVA.

### Modo separados

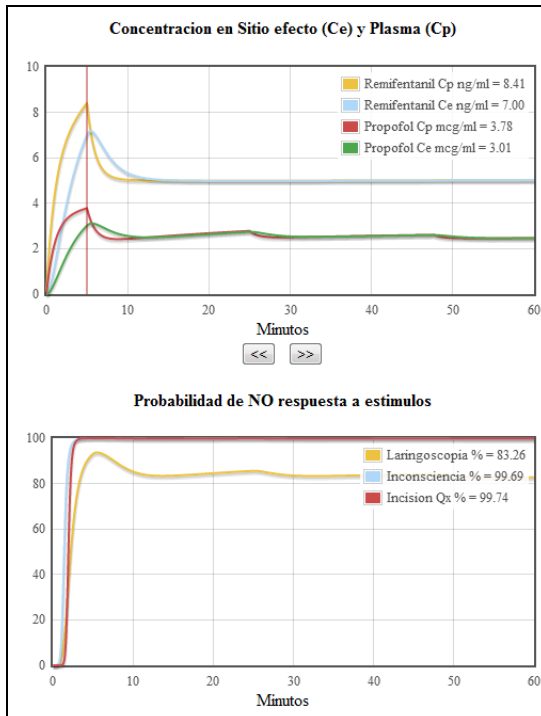
Se llenan los datos antropométricos, se prepara el remifentanil a 4 mcg/ml diluyendo 2000 mcg en 500 ml de SSN, y el propofol a 6 mg/ml diluyendo 600 mg en 40 ml de SSN para un volumen de 100 ml (60 ml de propofol y 40 ml de SSN). Se avanza a la pestaña de objetivos, se programa para calcular respecto a sitio efecto, tiempo inducción de 5 minutos, duración estimada del procedimiento 90 minutos.

De acuerdo a las concentraciones recomendadas se programa el remifentanil para alcanzar al inicio una concentración de 7 ng/ml para IOT en 5 minutos, durante el mantenimiento 5 ng/ml (cirugía abdominal), y en la salida 2 ng/ml, para el caso del propofol una concentración de 3 mcg/ml al inicio para la IOT, y durante el mantenimiento 2.5 mcg/ml puesto es una cirugía que requiere relajación, y en la salida 1 mcg/ml, y selecciono el modo de infusión para el propofol de manera variable con intervalo mínimo de 20 min. (Se explicará más adelante, pero en general para infusiones de propofol mayores de 40 min se recomienda el modo de infusión variable)

Luego de presionar el botón CALCULAR, iTIVA calcula las infusiones necesarias para lograr esas concentraciones, y grafica el comportamiento de las concentraciones en plasma y sitio efecto en el tiempo. Es importante verificar los picos plasmáticos alcanzados en la inducción que se asocian a efectos adversos cuando se usa una concentración en sitio efecto.

Por seguridad iTIVA cuando detecta concentraciones plasmáticas mayores de 10 ng/ml para remifentanil y de 5 mcg/ml para propofol muestra un mensaje de alerta que indica

que se han sobrepasado estas concentraciones, por lo cual es aconsejable modificar estos parámetros. Además iTIVA no permite usar concentraciones objetivos de remifentanil mayores a 12 ng/ml ni propofol mayores a 6 mcg/ml.



La representación grafica de las concentraciones en sitio efecto/plasma minuto a minuto se pueden encontrar en la parte inferior, acompañada de otra grafica que muestra los isobogramas de probabilidad de respuesta a distintos estímulos en relación de la sinergia que hacen el remifentanil y propofol.

Para saber la concentración del remifentanil o propofol en un momento dado, basta hacer un click o toque sobre la grafica, y aparecerá una línea vertical, y en la parte superior derecha se mostraran las concentraciones de estos fármacos.

En el ejemplo se puede observar al minuto 5 como la concentración de remifentanil y propofol en sitio efecto corresponden a las concentraciones deseadas en la inducción.

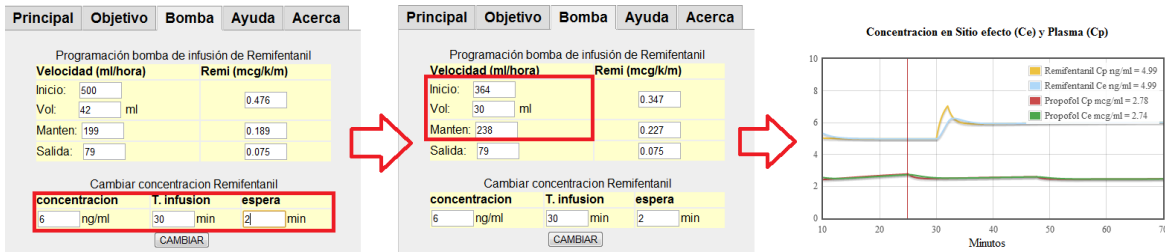
Avanzamos a la siguiente pestaña, bomba, donde encontraremos la información necesaria para programar la bomba de infusión para lograr las concentraciones deseadas.

Principal	Objetivo	Bomba	Ayuda	Acerca																																							
<p>Programación bomba de infusión de Remifentanil</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Velocidad (ml/hora)</th> <th>Remi (mcg/k/m)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inicio: 500</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vol: 42 ml</td> <td>0.476</td> </tr> <tr> <td>Manten: 199</td> <td>0.189</td> </tr> <tr> <td>Salida: 79</td> <td>0.075</td> </tr> </tbody> </table> <p>Cambiar concentración Remifentanil</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>concentración</th> <th>T. infusión</th> <th>espera</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="text"/> ng/ml</td> <td><input type="text"/> min</td> <td><input type="text"/> min</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="button" value="CAMBIAR"/></p> <p>Programación bomba de infusión Propofol</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Velocidad (ml/hora)</th> <th>Propo (mg/k/h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inicio: 145</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vol: 12 ml</td> <td>12.413</td> </tr> <tr> <td>Man: <input type="text"/> Vel: 78ml/h Vol: 26 ml t: 20 min</td> <td>6.647</td> </tr> <tr> <td>Salida: <input type="text"/> Vel: 64ml/h Vol: 24 ml t: 23 min</td> <td>1.93</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> Vel: 57ml/h Vol: 87 ml t: 93 min</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="text"/> Vel: 51ml/h Vol: 8 ml t: 10 min</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Infusión sal: <input type="button" value="Iniciar salida"/> <input type="button" value="APAGAR"/></p> <p><input type="button" value="Consumo de medicamentos"/></p> <p>Tiempo decremento</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ce</th> <th>T. infusión</th> <th>T. decremento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remifentanil <input type="text"/> ng/ml</td> <td><input type="text"/> min</td> <td><input type="text"/> min</td> </tr> <tr> <td>Propofol <input type="text"/> mcg/ml</td> <td><input type="text"/> min</td> <td><input type="text"/> min</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="button" value="Calcular"/></p> <p><input type="button" value="Anterior"/> <input type="button" value="Siguiente"/></p>					Velocidad (ml/hora)	Remi (mcg/k/m)	Inicio: 500		Vol: 42 ml	0.476	Manten: 199	0.189	Salida: 79	0.075	concentración	T. infusión	espera	<input type="text"/> ng/ml	<input type="text"/> min	<input type="text"/> min	Velocidad (ml/hora)	Propo (mg/k/h)	Inicio: 145		Vol: 12 ml	12.413	Man: <input type="text"/> Vel: 78ml/h Vol: 26 ml t: 20 min	6.647	Salida: <input type="text"/> Vel: 64ml/h Vol: 24 ml t: 23 min	1.93	<input type="text"/> Vel: 57ml/h Vol: 87 ml t: 93 min		<input type="text"/> Vel: 51ml/h Vol: 8 ml t: 10 min		Ce	T. infusión	T. decremento	Remifentanil <input type="text"/> ng/ml	<input type="text"/> min	<input type="text"/> min	Propofol <input type="text"/> mcg/ml	<input type="text"/> min	<input type="text"/> min
Velocidad (ml/hora)	Remi (mcg/k/m)																																										
Inicio: 500																																											
Vol: 42 ml	0.476																																										
Manten: 199	0.189																																										
Salida: 79	0.075																																										
concentración	T. infusión	espera																																									
<input type="text"/> ng/ml	<input type="text"/> min	<input type="text"/> min																																									
Velocidad (ml/hora)	Propo (mg/k/h)																																										
Inicio: 145																																											
Vol: 12 ml	12.413																																										
Man: <input type="text"/> Vel: 78ml/h Vol: 26 ml t: 20 min	6.647																																										
Salida: <input type="text"/> Vel: 64ml/h Vol: 24 ml t: 23 min	1.93																																										
<input type="text"/> Vel: 57ml/h Vol: 87 ml t: 93 min																																											
<input type="text"/> Vel: 51ml/h Vol: 8 ml t: 10 min																																											
Ce	T. infusión	T. decremento																																									
Remifentanil <input type="text"/> ng/ml	<input type="text"/> min	<input type="text"/> min																																									
Propofol <input type="text"/> mcg/ml	<input type="text"/> min	<input type="text"/> min																																									
<p>En la pestaña bomba encontramos dos tablas principales:</p> <p><b>Programación Remifentanil</b></p> <p>Se indica programar la bomba a una velocidad inicial de 500 ml/h para pasar un volumen total de 42 ml, que corresponde a la infusión necesaria para lograr la concentración de inicio de 7 ng/ml en 5 minutos. Luego de finalizada dicha infusión se continúa a 199 ml/h durante el mantenimiento para una concentración de 5 ng/ml durante el tiempo que dure la cirugía o se decida cambiar la concentración. Como se explicara más adelante.</p> <p><b>Programación Propofol</b></p> <p>Se programa la bomba a una velocidad de 145 ml/h para pasar un volumen de 12 ml, para alcanzar en 5 minutos una concentración de 3 mcg/ml. Posteriormente se indican varias velocidades de infusión con distinta duración con el fin de mantenerse cercanos a 2.5 mcg/ml durante el mantenimiento, las cuales se deben programar en el orden de aparición.</p> <p>Luego de la infusión inicial se programa la bomba a una velocidad de 78 ml/h para pasar un volumen de 26 ml (aprox. 20 min) luego a 64 ml/h para pasar un volumen de 24 ml (aprox. 23 min) y así sucesivamente. Luego de cada infusión iTIVA logra calcular infusiones más largas por la estabilización de los compartimientos periféricos del propofol.</p>																																											

### Cambio Objetivo de remifentanil

iTIVA permite además cambiar la concentración remifentanil durante el mantenimiento, pudiendo calcular las infusiones para subir o bajar la concentración. **Esto es posible solo en los modos separado y balanceada.**

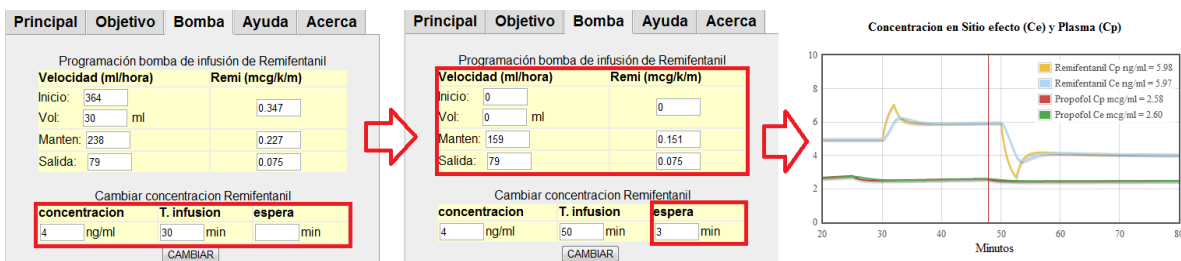
Continuando con el ejemplo, este paciente tiene una concentración objetivo durante el mantenimiento de remifentanil de 5 ng/ml, decidimos en el minutos 30 de infusión aumentar a 6 ng/ml, para lo cual en la tabla "cambiar concentración de remifentanil", colocamos la nueva concentración; en T. infusión (tiempo infusión), el tiempo en el cual deseamos hacer el cambio, en este caso 30 min, y queremos lograr esta nueva concentración en 2 minutos, luego de llenado estos datos, le damos click en CAMBIAR, como se observa en la grafica.



iTIVA calcula nuevas velocidades de inicio y mantenimiento, por lo cual programamos la bomba para pasara a 364 ml/h un volumen de 30 ml, y continuar a 238 ml/h, con lo cual en 2 minutos habremos pasado de una concentración de 5 ng/ml a 6 ng/m, como se observan en la grafica.

Ahora deseamos bajar la concentración de remifentanil durante el mantenimiento de 6 ng/ml luego de 20 min de infusión a 6 ng/ml que corresponde al minuto 50 de infusión, llenamos estos datos en cambiar concentración remifentanil, en la casilla espera no se coloca ningún dato por lo que se explicara más adelante. Al presionar el botón CAMBIAR iTIVA cambiara nuevamente las velocidades de infusión, pero en este caso se observa que aparece una velocidad de 0 y volumen de 0 en el inicio, es porque iTIVA está indicando que se debe suspender la infusión durante un momento, el tiempo por el cual debe ser suspendida es indicado por un mensaje que aparece luego de presionar CAMBIAR, que igualmente es registrado en la casilla de espera, que en este ejemplo es 3 minutos, por lo cual suspendemos la infusión durante este tiempo y la reiniciamos a 159 ml/h, con la cual luego de 3 minutos como se muestra en la grafica tendremos una concentración durante el mantenimiento de 4 ng/ml.

El tiempo durante el cual debe estar suspendida la infusión depende de la concentración que el remifentanil tenga y a la concentración que se debe descender.

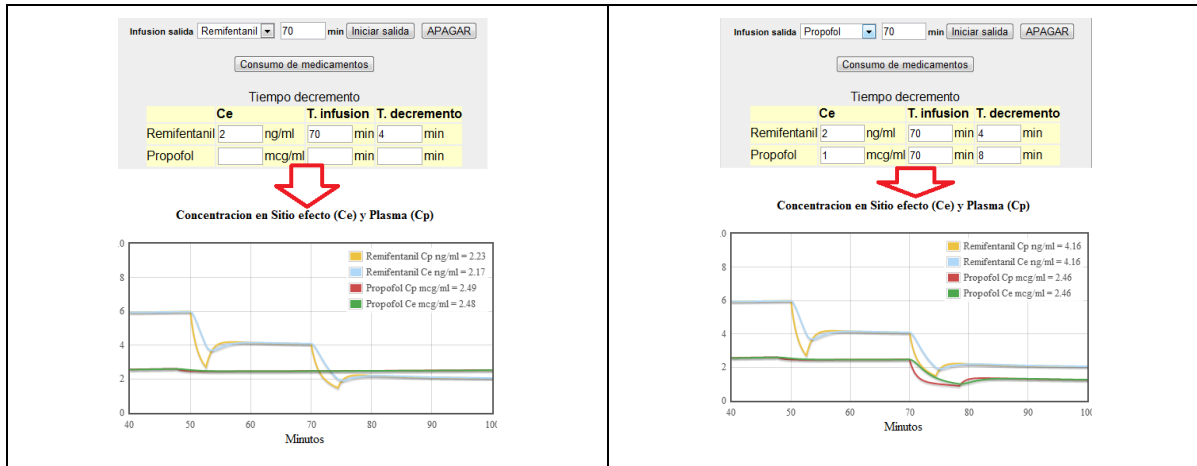


Cuando el procedimiento está por terminar, y en nuestro ejemplo el cirujano comienza poner puntos en piel, podemos iniciar la infusión de salida, que dejara al paciente en un plano más superficial, pero lo suficientemente sedado para tolerar el tubo endotraqueal y quedarse quieto mientras se realiza la curación.

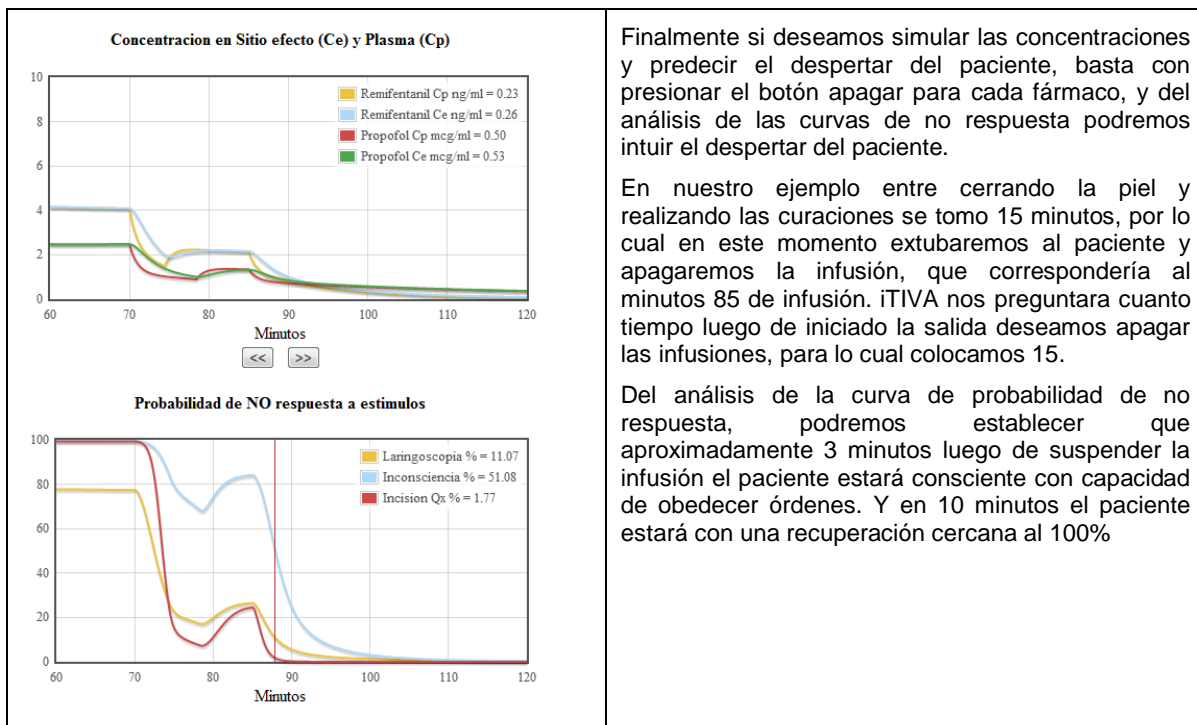
Las velocidades de salida están indicada la casilla de salida para remifentanil y propofol respectivamente, pero para obtener de una manera más precisa y rápida las concentraciones de salida se debe suspender la infusión por un tiempo calculado por iTIVA en el cual se ha descendido a las concentraciones de salida y reiniciarla la infusión a la velocidad de salida.

Siguiendo con el ejemplo al minuto 70 el cirujano iniciar cierre de piel, por lo cual seleccionamos el remifentanil colocamos este tiempo y le damos click en iniciar salida, y hacemos lo mismo con el propofol. Con lo cual en la tabla inferior de "tiempo decremento",

en la casilla de **T. decremento** aparecerá el tiempo durante el cual se debe suspender la infusión.



En el caso del ejemplo, se debe suspender la infusión de remifentanyl durante 4 minutos y reiniciarla a la infusión de salida de 79 ml/h, y para el propofol se debe suspender la infusión durante 8 minutos y reiniciarla a 23 ml/h. (En el modo de balanceada se aplica la misma explicación para el remifentanyl)



Finalmente si deseamos simular las concentraciones y predecir el despertar del paciente, basta con presionar el botón apagar para cada fármaco, y del análisis de las curvas de no respuesta podremos intuir el despertar del paciente.

En nuestro ejemplo entre cerrando la piel y realizando las curaciones se tomo 15 minutos, por lo cual en este momento extubaremos al paciente y apagaremos la infusión, que correspondería al minutos 85 de infusión. iTIVA nos preguntara cuanto tiempo luego de iniciado la salida deseamos apagar las infusiones, para lo cual colocamos 15.

Del análisis de la curva de probabilidad de no respuesta, podremos establecer que aproximadamente 3 minutos luego de suspender la infusión el paciente estará consciente con capacidad de obedecer órdenes. Y en 10 minutos el paciente estará con una recuperación cercana al 100%

## Modulo mezclados

The image displays two screenshots of the iTIVA software interface. The left screenshot shows the 'Principal' tab with patient data and mixture preparation fields. The right screenshot shows the 'Objetivo' tab with target concentration settings for Remifentanyl and Propofol. A red box highlights the 'Objetivo (ng/ml)' section in the right screenshot, and a red arrow points to the 'Tiempo de inducción (min): 5' field.

Se llenan los datos antropométricos y de la preparación de la mezcla, en nuestro ejemplo preparamos 2000 mcg de remifentanil y 1100 mg de propofol en 500 ml (también se recomienda remifentanil 1000 mcg, 600 mg de propofol en 250 ml), pero como se mostrara más adelante iTIVA permite calcular la cantidad necesaria de propofol en la mezcla para alcanzar una concentración durante el manteniendo, en relación a la concentración de remifentanil.

Se selecciona el objetivo Sitio efecto o Plasma, como ya se explico solo se llenan las casillas para remifentanil (los datos de propofol se calcularan respecto al remifentanil). Se presiona el botón CALCULAR con lo cual se obtiene la concentración propofol alcanzadas en sitio efecto o plasma, según se halla seleccionado, al infundirlo mezclado con el remifentanil, lo que permite conocer si el propofol se encuentra efectivamente en el rango de la hipnosis y de la amnesia ( $> 2\text{mcg/ml}$ ), como se observa en la grafica siguiente, en el recuadro rojo.

The image displays a screenshot of the iTIVA software interface showing the 'Objetivo' tab. The 'Objetivo (mcg/ml)' section is highlighted with a red box, showing calculated values for Inicio (4.791), Manten (2.688), and Salida (1.567).


Del análisis de la tabla de concentración de Propofol en el mantenimiento (recuadro rojo) y la grafica de simulación, se puede concluir que el nivel de propofol alcanzado es superior al deseado, en la inducción y mantenimiento, por lo cual si deseamos obtener concentraciones más bajas de propofol iTIVA permite calcular la proporción de propofol necesaria en la mezcla para obtener esta concentración en sitio efecto. Para lograr esta mezcla optima, se debe hacer click en OPTIMIZAR PROPOFOL, con lo cual se obtiene un recuadro que preguntará la concentración deseada de propofol durante el mantenimiento, (en nuestro ejemplo tenemos 2.688 mcg/ml y deseamos mantenernos en 2 mcg/ml) para lo cual colocamos 2, para obtener 2 mcg/ml durante el mantenimiento de propofol, y finalmente oprimimos aceptar.

Observamos como durante el mantenimiento las concentraciones de propofol se acercan a 2 mcg/ml.

Concentración OBJETIVO Propofol <span>Ce Recomendadas ▾</span>	
OBJETIVO (mcg/ml)	
Inicio:	<input type="text" value="3.672"/>
Manten:	<input type="text" value="2.06"/>
Salida:	<input type="text" value="1.201"/>

Para ver como iTIVA modificó la cantidad de Propofol en la mezcla, damos click en anterior o en la pestaña PRINCIPAL. Para este caso, iTIVA indica que si colocamos 843 mg de propofol obtendremos los niveles requeridos de propofol durante el mantenimiento, (equivalente a 84 ml de propofol 10%).

Principal
Objetivo
Bomba
Ayuda
Acerca



v 1.5

Creado por David Edo Ramirez  
[David2iTiva.es](http://David2iTiva.es)

**Modo administración** Mezclados ▾

Edad (años):

Sexo: Masculino ▾

Peso (kg):

Estatura (cm):

**Mezcla**

Remifentanil (mcg):

Propofol (mg):

Volumen (ml):

Por último, damos click en siguiente y avanzaremos a la pestaña de bomba donde encontraremos las velocidades de infusión necesarias para lograr las concentraciones deseadas con la mezcla escogida durante los tres momentos principales de la intervención.


En nuestro ejemplo, debemos iniciar la infusión a 500 ml/h por 6 minutos o hasta completar un volumen de 42 ml con lo cual alcanzaremos 7 ng/ml en sitio efecto de remifentanil, y 2.8 mcg/ml en sitio efecto de propofol (inducción). Posteriormente continuamos la infusión a 200 ml/h, con lo cual garantizaremos una concentración en sitio efecto de remifentanil de 5 ng/ml y 2 mcg/ml de propofol (intra operatorio).

Principal Objetivo **Bomba** Ayuda Acerca

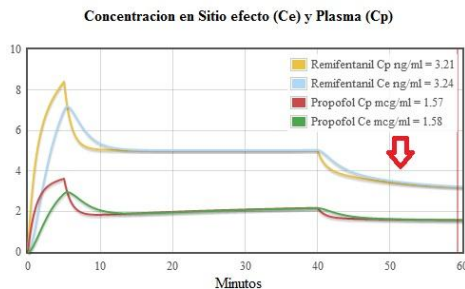
Programación bomba de infusión

Velocidad (ml/hora)	Remi (mcg/kg/m)	Propo (mg/kg/h)
Inicio: 500	0.476	11.86
Vol: 42 ml		
Manten: 200	0.191	4.744
Salida: 121	0.115	2.86

Iniciar infusión de salida en (min) 40



Cuando deseemos iniciar la emergencia cambiamos la infusión a 121 ml/h, que corresponde a la infusión de salida, con lo cual iniciaremos nuestro descenso lentamente hasta 3 ng/ml de remifentanil y 1.5 mcg/ml de propofol. Y posteriormente cuando deseemos despertar el paciente apagamos la infusión.



En "iniciar infusión de salida", como se explicó se coloca el tiempo cuando deseamos iniciar la salida, a diferencia de los modos separado y balanceado, no se suspende la infusión, sino que se hace el cambio inmediatamente, con lo cual se iniciará un descenso lento, esto se hace de esta manera dada la imposibilidad de controlar cada fármaco por separado por lo cual no se puede asegurar la hipnosis y analgesia al suspender la infusión.

En procedimientos menores de 40 minutos los tiempos de despertar son en promedio 5-10 minutos, no se recomiendan infusiones más prolongadas cuando se usan mezclas por las dificultades farmacocinéticas que impone infundir al mismo tiempo dos fármacos que se comportan de una manera distinta en el cuerpo.

## Modulo balanceada

Este modulo incluye aspectos que ya han sido explicados, solo se realizan los cálculos para obtener las dosis del remifentanil, se puede cambiar concentración durante el mantenimiento como ya se explicó.

Además permite calcular la fracción espirada para la edad de los distintos agentes halogenados para obtener un MAC determinado según la ecuación de mapleson.

## Aspectos misceláneos

### Tiempo decremento

Todos los módulos en la pestaña de bomba al final incluyen una tabla llamada Tiempo decremento, la cual permite calcular el tiempo en caer en sitio efecto un fármaco a una concentración dada al parar una infusión luego de haber sometido

a una infusión continua, por lo cual se debe escribir la concentración a la que se espera llegar, el tiempo de infusión en el cual se piensa suspender la infusión, con lo cual se obtendrá el tiempo decremento al presionar “Calcular”.

### **Modo de infusión durante el mantenimiento**

Este modo permite para fármacos como el propofol que son sensibles al contexto y se acumulan en el tiempo, calcular cada cierto tiempo una nueva velocidad de infusión para compensar la acumulación del fármaco, y así mantener la concentración del fármaco estable en sangre, con lo cual iTIVA se mantiene con una precisión del 96% respecto al nivel deseado durante el mantenimiento, la cual mejora en la medida que la infusión se varíe periódicamente con intervalos cortos, pero en la práctica, no es viable estar modificando cada 5 minutos la infusión, pero iTIVA logra calcular intervalos largos manteniendo la precisión.

Por lo cual si se selecciona en modo de infusión: Variable, mínimo 20 min, iTIVA calculara varias velocidades de infusión que no cambiaran antes de 20 minutos.

Esto mostrar en la casilla de bomba, en la velocidades de infusión para propofol durante el mantenimiento un lista de velocidades de infusión, las cuales se deben ir programado progresivamente luego de la infusión de inducción.

En esta casilla de mantenimiento se muestran la velocidad de infusión, el volumen a infundir y el tiempo aproximado de duración esa infusión. Por lo cual para aspectos prácticos usted en su bomba de infusión programa a velocidad de infusión y el volumen a infundir. A la derecha de esa casilla podrá encontrar los mg/kg/h a la cual se encuentra administrando el propofol.

### **Uso simuladores**

iTIVA permite además simular la concentraciones plasmáticas/sitio efecto para Remifentanil/Propofol y Fentanil, de acuerdo a un esquema de infusión deseado.

El simulador por defecto calcula concentraciones plasmáticos/sitio efecto para 4 horas, pero puede simular hasta 10 horas. Se debe tener presente que tiempos prolongados de simulación exigen al algoritmo realizar muchos más cálculos, con lo cual la velocidad de procesamiento puede disminuir.

Para la simulación de Remifentanil/Propofol se deben llenar los datos antropométricos que son variables usadas por los modelos de estos medicamentos, para el caso de del fentanil la única variable que se requiere, es el peso cuando se usa el modelo de Shafer, pero para los modelos de Shafer no peso y Scott, no se requiere ninguna variable. *Se recomienda el modelo de Shafer no peso, con el cual se han realizado múltiples los estudios para determinar las concentraciones plasmáticas necesarias para lograr distintos objetivos.*

Luego de llenar los datos antropométricos necesarios, se agregan las dosis que se desean simular y la manera como se entregan, en bolo o infusión, la cantidad de medicamento, total o dosis por kilo (recordar colocar el peso si se colocan dosis en

peso por kilo). Finalmente se debe indicar el momento en la simulación en el cual se desea agregar la dosis. Para lo cual 0 corresponde al inicio.

Además los simuladores permiten calcular el tiempo de decremento en un momento dado del esquema para determinar el tiempo en llegar a una concentración dada luego de suspender la infusión o luego de administrado un bolo.

Ejemplo: A un paciente se le va administrar un bolo de 250 mcg de fentanil, seguido a los 10 minutos de una infusión a 180 mcg/h por 30 minutos, luego de lo cual se continúa a 150 mcg/h y a los 30 minutos se suspende la infusión, por lo cual se llenan los parámetros así

Bolo: 250 mcg tiempo 0

Infusión: 180 mcg/h tiempo 10, Infusión: 150 mcg/h tiempo 40, Infusión: 0 mcg/h tiempo 70

## Referencias

1. Struys MM, De Smet T, Mortier EP. Simulated drug administration: an emerging tool for teaching clinical pharmacology during anesthesiology training. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 170–4
2. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502–16
3. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86:10–23
4. Masui K, Upton RN, Doufas AG, et al. The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: a comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. *Anesth Analg* 2010; 111: 368–79
5. Moerman AT, Herregods LL, De Vos MM, Mortier EP, Struys MM. Manual versus target-controlled infusion remifentanyl administration in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg*. 2009 Mar;108(3):828-34.
6. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006059
7. <http://www.opentci.org/lib/exe/fetch.php?media=code:convert.xls> acceso 11-08-2012
8. <http://opentci.org/lib/exe/fetch.php?media=code:ke0.zip> acceso 11-08-2012