






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

FARMACODINÀMICA DEL REMIFENTANILO DESDE LA PERSPECTIVA
DE LA ALGOMETRÍA.

UN ENFOQUE ESENCIAL EN LA VALIDACIÓN DE LA MODELIZACIÓN
DEL EFECTO DE LOS OPIOIDES

Ana M Abad Torrent

FARMACODINÀMICA DEL REMIFENTANILO DESDE LA PERSPECTIVA
DE LA ALGOMETRÍA.

UN ENFOQUE ESENCIAL EN LA VALIDACIÓN DE LA MODELIZACIÓN
DEL EFECTO DE LOS OPIOIDES

DOCTORAT DE CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES

FACULTAT DE MEDICINA. DEPARTAMENT DE CIRURGIA

Doctorando Ana M Abad Torrent

Director y Tutor de Tesis Dr. Manel Armengol Carrasco

Codirector de Tesis Dr. Domingo Blanco Vargas

Barcelona, 2022

Campus Vall d'Hebron



FARMACODINÀMICA DEL REMIFENTANILO DESDE LA PERSPECTIVA DE LA ALGOMETRÍA

UN ENFOQUE ESENCIAL EN LA VALIDACIÓN DE LA
MODELIZACIÓN DEL EFECTO DE LOS OPIOIDES

Doctorando Ana M Abad Torrent

Director y tutor de Tesis

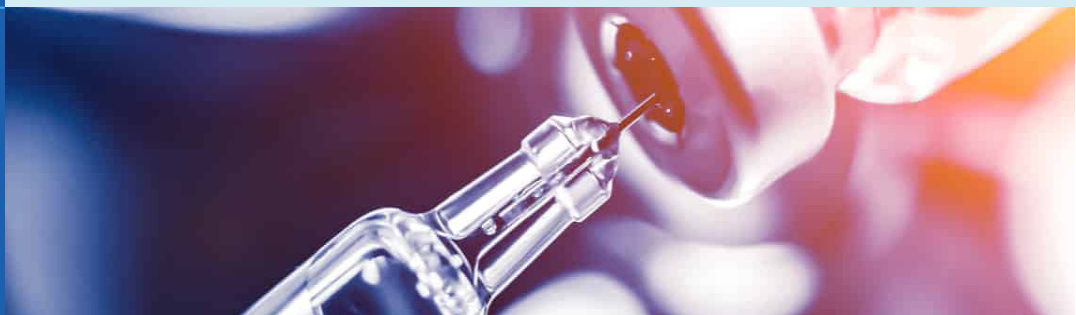
Dr. Manel Armengol

Codirector de Tesis

Dr. Domingo Blanco

Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques

Facultat de Medicina, Departament de Cirurgia



*Nunca pares, nunca te conformes hasta que lo bueno
sea mejor y lo mejor excelente.*

DEDICATORIAS

Esta tesis está dedicada a mis padres, quienes me apoyaron en todos mis esfuerzos y me inculcaron los valores de la responsabilidad, el trabajo y la tenacidad para conseguir mis sueños.

A mi hija Clàudia, el proyecto más importante de mi vida. Por su alegría y entusiasmo. Por ser esa brisa de aire fresco en los momentos difíciles.

A mi marido Enric, por estar siempre a mi lado, por confiar en mí.

A mi familia y hermano, por creer en mí.

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta tesis, Dres. Armengol y Blanco por su tiempo y dedicación. Al Profesor Armengol, mi tutor, por sus consejos siempre oportunos, por su experiencia y sabiduría.

Al Dr. Pablo Martínez Vázquez, por sus conocimientos e infinita paciencia. Por su habilidad en convertir lo complicado en algo sencillo y apasionante. Por su inestimable ayuda a lo largo de esta tesis.

Mi más sincero agradecimiento a todo el equipo de anestesia y enfermería de los Hospitales Vall d'Hebron y Viladecans. Gracias a ellos, este proyecto ha sido posible.

Y gracias también a todas las pacientes que han participado en esta tesis. Por su colaboración y empatía, por creer que a veces, con pequeños cambios podemos conseguir grandes retos.

ABSTRACT

Resumen

Antecedentes. La mayoría de los modelos farmacodinámicos de opioides han sido diseñados a partir de los valores del SEF del electroencefalograma (EEG) (un parámetro utilizado para la hipnosis) que, a dosis bajas, no suele presentar variaciones significativas. El sistema TCI del remifentanilo incorpora el modelo farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) de Minto, en el que la farmacodinamia se obtuvo mediante las determinaciones electroencefalográficas mencionadas y la administración rápida de altas concentraciones del fármaco durante la inducción anestésica, con el objetivo de provocar cambios sustanciales en el EEG en poco tiempo.

En esta tesis se ha propuesto la algometría, como método alternativo al EEG para evaluar la percepción del dolor por el propio paciente.

Hipótesis: Dado que el marco matemático FC/FD consiste esencialmente en ecuaciones diferenciales lineales se espera que cualquier modelo tenga la misma capacidad de predecir con igual precisión, el efecto inducido por el fármaco a diferentes concentraciones farmacológicas.

Objetivo: Analizar la concordancia temporal entre el modelo basado en el efecto EEG de Minto y las mediciones de la algometría durante la sedación consciente.

Metodología. Estudio multicéntrico, prospectivo observacional, no invasivo, con asignación secuencial según las condiciones normales de la práctica clínica. ClinicalTrials.gov: NCT05115578.

Se incluyeron a 100 pacientes mujeres programadas para cirugía ginecológica benigna. Un grupo de 35 pacientes recibió una infusión de remifentanilo a concentración efecto de 1,5 ng/ml durante 25 minutos. El segundo grupo de 35 voluntarias siguió el mismo protocolo añadiendo previamente, la administración de 1 mg de midazolam intravenoso, para evaluar los potenciales efectos de la ansiólisis en los valores de la algometría. El resto de las participantes configuró el grupo control al que se le infundió únicamente solución salina mediante sistemas TCI.

Se utilizó la algometría para cuantificar los umbrales de dolor a la presión con respecto a las mediciones basales y a los 1,5 – 5 – 10 – 15 – 18 - 20 y 25 minutos después de iniciar el sistema TCI de remifentanilo.

Se registró la presión arterial no invasiva, la frecuencia cardiaca, la escala de Ramsay, la pulsioximetría (SatO₂%), el valor BIS y cualquier evento adverso.

Resultados. En el momento de la inducción, el modelo de TCI de Minto predijo una estabilización tanto en la concentración plasmática (C_p) como en la de efecto (C_e) antes de los 5 minutos después de iniciarse la infusión.

Mientras que las mínimas variaciones hemodinámicas se equilibraron antes de los primeros 5 min y mostraron una concordancia con la parte farmacocinética del modelo de Minto, por el contrario, se produjo un aumento significativo de los umbrales de presión del dolor (PPT) hasta los 10-15 minutos en ambos grupos de remifentanilo, sin diferencias significativas en el curso temporal del algómetro respecto a la edad o la presencia de midazolam.

Según las predicciones plasmáticas de los parámetros farmacocinéticos de Minto, la modelización K-PD sugiere que las discrepancias observadas con los resultados de la algometría dependerían fundamentalmente del retraso farmacodinámico de la constante Ke₀. Mientras Minto predijo un retraso dosis-efecto (EEG) de t_{1/2} Ke₀= 1,3 min, la estimación obtenida por algometría indica un retraso-efecto de t_{1/2} Ke₀=5,7 min.

Conclusiones. Para las técnicas de sedación en ventilación espontánea, el modelo farmacocinético-farmacodinámico de Minto basado en el EEG, no predice el efecto clínico analgésico esperado durante la administración de remifentanilo a bajas concentraciones. Resulta lento e insuficiente para modelizar el componente analgésico.

La algometría muestra las significativas limitaciones de los actuales modelos farmacodinámicos del remifentanilo fundamentados únicamente en el EEG durante la sedación. Cabe considerar tiempos más largos que las estimaciones del modelo de Minto. Dados los resultados, la algometría debería incluirse como referencia para validar futuras actualizaciones de los modelos farmacodinámicos de los opioides.

Resum

Antecedents. La majoria dels models farmacodinàmics d'opioides han estat dissenyats a partir dels valors del SEF de l'electroencefalograma (EEG) (un paràmetre utilitzat per a la hipnosi) encara que, a dosis baixes, no sol presentar variacions significatives.

El sistema TCI del remifentanil incorpora el model farmacocinètic/farmacodinàmic (FC/FD) de Minto, on la farmacodinàmia es va obtenir mitjançant les determinacions electroencefalogràfiques esmentades i l'administració ràpida d'altres concentracions del fàrmac durant la inducció anestèsica, amb l'objectiu, de provocar canvis substancials a l'EEG en poc temps.

En aquesta tesi s'ha valorat la percepció del dolor amb un mètode diferent de l'EEG com és l'algometria, on el pacient avalua el seu propi dolor.

Hipòtesi: Com que el marc matemàtic FC/FD consisteix essencialment en equacions diferencials lineals s'espera que qualsevol model tingui la mateixa capacitat de predir amb igual precisió, l'efecte induït pel fàrmac a diferents concentracions farmacològiques.

Objectiu: Analitzar la concordança temporal entre el model basat en l'efecte EEG de Minto i els mesuraments de l'algometria durant la sedació conscient.

Metodologia. Estudi multicèntric, prospectiu observacional, no invasiu, amb assignació de grups de forma seqüencial i d'acord amb les condicions normals de la pràctica clínica. ClinicalTrials.gov: NCT05115578

Inclou a 100 pacients dones, programades per a cirurgia ginecològica benigna. Un grup de 35 pacients va rebre una infusió constant de remifentanil a concentració efecte d'1,5 ng / ml durant 25 minuts. El segon grup de 35 voluntàries va seguir el mateix protocol afegint l'administració d'1 mg de midazolam intravenós abans de la infusió de remifentanil per avaluar els potencials efectes de l'ansiolisis en els valors de l'algometria. La resta de les participants varen configurar el grup control, a qui se li va infondre únicament solució salina mitjançant sistemes TCI.

Es va utilitzar l'algometria per quantificar els llimars de dolor a la pressió respecte als registres basals i en els temps d'1,5 - 5 - 10 - 15 - 18 - 20 i 25 minuts després d'iniciar el sistema TCI de remifentanil.

Tanmateix, es va mesurar la pressió arterial no invasiva, la freqüència cardíaca, l'escala de Ramsay, la pulsioximetria (SatO₂%), el valor BIS i qualsevol esdeveniment advers.

Resultats. En el moment de la inducció, el model de TCI de Minto va predir una estabilització tant en la concentració plasmàtica (C_p) com a la d'efecte (C_e) abans dels 5 minuts després d'iniciar la inducció.

Mentre que les mínimes variacions hemodinàmiques es van equilibrar abans dels primers 5 min i van mostrar una concordança amb la part farmacocinètica del model de Minto, per contra, es va produir un augment significatiu dels límits de pressió del dolor (PPT) fins als 10- 15 minuts en ambdós grups de remifentanil, sense diferències significatives en el curs temporal de l'algòmetre respecte a l'edat o a la presència de midazolam.

Segons les prediccions plasmàtiques dels paràmetres farmacocinètics de Minto, la modelització K-PD suggereix que les grans discrepàncies observades en relació amb els resultats de l'algometria, dependrien fonamentalment del retard farmacodinàmic de la constant K_{e0} . Mentre Minto va predir un retard dosi-efecte (EEG) de $t_{1/2} K_{e0} = 1,3$ min, l'estimació obtinguda per algometria indica un retard-efecte de $t_{1/2} K_{e0} = 5,7$ min.

Conclusions. Per tècniques de sedació en ventilació espontània, el model farmacocinètic-farmacodinàmic de Minto basat en l'EEG, no prediu l'efecte clínic analgèsic esperat durant l'administració de remifentanil a baixes concentracions. Resulta lent i insuficient per modelitzar el component analgèsic. Caldria considerar temps més llargs que les estimacions tradicionals del model de Minto.

L'algometria mostra les limitacions significatives dels actuals models farmacodinàmics del remifentanil fonamentats únicament amb l'EEG durant la sedació. Donats els resultats, l'algometria s'hauria d'incloure com a referència per validar futures actualitzacions dels models farmacodinàmics dels opioïdes.

Abstract

Background. Most of the opioid pharmacodynamic models have been designed based on SEF values from the electroencephalogram (EEG) (a parameter used for hypnosis) that, at low doses, do not usually show significant variations.

The remifentanil TCI system incorporates the Minto pharmacokinetics/pharmacodynamic (PK/PD) model. The pharmacodynamics were obtained through the mentioned electroencephalographic determinations and the rapid administration of high concentrations of the drug during anaesthetic induction to cause substantial changes in the EEG in a short time.

In this thesis, algometry has been proposed as an alternative to EEG to assess the patient's pain perception.

Hypothesis: Since the PK/PD mathematical framework consists essentially of linear differential equations, it is expected that any model has the same ability to predict with equal precision, the drug-induced effect at different pharmacological concentrations.

Aim: Analyse the temporal concordance between the model based on the Minto EEG effect and the algometry measurements during conscious sedation.

Methods. A multicentre, prospective observational, non-invasive, was designed with sequential group assignment according to standard clinical practice conditions. ClinicalTrials.gov: NCT05115578.

We enrolled 100 female patients scheduled for benign gynaecological surgery. A group of 35 patients received a constant TCI effect-site target infusion of 1.5 ng/ml of remifentanil for 25 min. The second group of 35 followed the same protocol with a bolus of 1 mg of midazolam before the remifentanil infusion to evaluate potential anxiolysis effects. The rest configured to the control group.

Algometry was used to quantify pressure pain thresholds regarding basal measurements at time-points of 1.5, 5, 10, 15, 18, 20, and 25 min after induction began.

Non-invasive blood pressure, heart rate, Ramsay scale, pulse oximetry (SatO₂%), BIS value and any adverse events were measured at the same times.

Results. At the time of induction, Minto's TCI model predicted stabilisation in both plasma concentration (C_p) and effect concentration (C_e) before 5 min after starting the infusion. While minimal haemodynamic variations were equilibrated before the first 5 min and showed concordance with the pharmacokinetic part of Minto's model, in contrast, there was a significant increase in pain pressure thresholds (PPT) up to 10-15 min in both remifentanil groups, with no significant differences in the time course of the algometer for age or the presence of midazolam

Based on Minto's plasma predictions of pharmacokinetic parameters, K-PD modelling suggests that the large discrepancies observed with the algometry results would depend primarily on the pharmacodynamic delay of the Ke_0 constant. While Minto predicted a dose-effect delay (EEG) $de_{t_{1/2} Ke_0} = 1.3$ min, the algometry-derived estimate indicates a delay-effect of $t_{1/2} Ke_0 = 5.7$ min.

Conclusions. For spontaneous ventilation sedation techniques, Minto's EEG-based pharmacokinetic-pharmacodynamic model does not predict the expected clinical analgesic effect during remifentanil administration at low concentrations. It is slow and insufficient to model the analgesic component.

Algometry shows the significant limitations of current pharmacodynamic models of remifentanil based solely on EEG during sedation. Longer times can be considered than the Minto model estimates. Because of the results, algometry should be included as a reference to validate future updates of opioid pharmacodynamic models.

SUMARIO

ABREVIATURAS	15
ÍNDICE DE TABLAS	17
ÍNDICE DE FIGURAS	18
1. INTRODUCCIÓN	24
2. MARCO TEÓRICO	32
1. Remifentanilo.....	32
1.1. Características fisicoquímicas	32
1.2. Metabolismo	33
1.3. Farmacocinética	34
1.4. Farmacodinámica	36
1.5. Remifentanilo y algunos escenarios de actuación	39
2. Sistemas de infusión TCI (Target – Controlled Infusion)	41
2.1. Desarrollo histórico.....	41
2.2. Ventajas de los sistemas TCI.....	43
2.3. Limitaciones de los sistemas TCI	44
2.4. Importancia de la Farmacocinética-Farmacodinámica en los sistemas TCI	44
2.5. Modelos farmacocinéticos integrados en los sistemas TCI para uso clínico.....	48
3. Modelo de Minto para Remifentanilo y Sistemas TCI	50
3.1. Estudio FC/FD para el remifentanilo	50
3.2. Coeficientes del modelo de Minto.....	51
3.3. Simulaciones del modelo Minto para remifentanilo	51
3.4. Rangos admisibles del modelo de Minto para TCI.....	55
3.5. Puntos claves del Modelo Minto para Remifentanilo.....	56
4. Modelización Farmacodinámica	58
4.1 Modelización farmacodinámica	58
4.2 Modelo farmacocinético. Formulación del modelo tricompartmental.....	59
4.3 Formulación del modelo farmacodinámico	60
4.4. Modelización. Estimación de los parámetros del modelo.....	62
4.5 Validación metodología K-PD.....	66
5. Algotría.....	68
5.1. Nociceptores y fibras nerviosas.....	71
5.2. Nocicepción aplicada a la algometría.....	75

3. HIPÓTESIS.....	80
4. OBJETIVOS.....	84
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	88
Tipo de estudio	88
Aspectos éticos	88
Pacientes: Criterios de inclusión y exclusión	88
Diseño del estudio	89
Variables del estudio	91
Análisis estadístico.....	92
6. RESULTADOS	98
Curso temporal hemodinámico	100
Curso temporal de la algometría.....	102
Modelo K-PD basado en la algometría.....	104
Efectos de la edad en la percepción del umbral del dolor mediante la algometría	107
Pruebas de validación de la metodología K-PD	109
1. MODELIZACIÓN K-PD BASADA EN EL MODELO PK DE EGAN ET AL. 1996	109
2. MODELIZACIÓN K-PD BASADA EN LAS SIMULACIONES DE MONTECARLO DEL MODELO PK DE MINTO.....	111
3. MODELO K-PD CON Ke0 DADO POR EL MODELO FD DE MINTO	114
7. DISCUSIÓN	120
Justificación de la algometría como referencia en la cuantificación del dolor	122
Evaluación del estrés o la ansiedad y la adaptación a estímulos repetitivos externos.....	124
Efectos de la edad en las percepciones del umbral del dolor	125
Efectos hemodinámicos	126
La evolución de la algometría difiere de la predicción de Minto	127
Ke0, la clave esencial para explicar la algometría.....	129
Limitación de la modelización farmacodinámica del remifentanilo basada en el EEG.....	130
Puntos esenciales de la tesis e implicaciones clínicas	136
Limitaciones del estudio.....	137
Líneas futuras de investigación	138
8. CONCLUSIONES	142
9. BIBLIOGRAFÍA.....	145

ABREVIATURAS

AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ASA	Physical Status Classification System of the American Society of Anesthesiology
BIS	Bispectral index monitor
BIOFASE	Sitio de acción del fármaco
CMRO₂	Consumo metabólico regional de oxígeno
C_p	Concentración plasmática de un fármaco
C_e	Concentración de un fármaco en el lugar efecto
CE₅₀	Dosis para conseguir el 50% del efecto máximo
Cl₁	Aclaramiento del fármaco en el compartimento central
CO₂	Dióxido de carbono
EDK50	Potencia aparente in vivo del fármaco en estado estacionario
EEG	Electroencefalograma
E_{max}	Efecto máximo estimado
EPA-SP	Estudio observacional postautorización de seguimiento prospectivo.
FC	Farmacocinética
FD	Farmacodinámica
FC/FD	Farmacocinética/Farmacodinámica
FC	Frecuencia cardíaca
FDA	Food and Drug Administration
FR	Frecuencia respiratoria

GAM	Modelo aditivo generalizado
IMC	Índice de masa corporal
IMM	Índice de masa magra
Modelos K-PD	Cinética de la acción de los fármacos donde se omite la "F" para enfatizar la ausencia de datos farmacocinéticos
NONMEM	Nonlinear Mixed Effects Modeling
OAA/S	Observer's Assessment of Alertness/Sedation
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PCA	Analgesia controlada por el propio paciente
PET	Tomografía de emisión de positrones
PK-PD	Pharmacokinetics-Pharmacodynamics
PPT	Percepción de dolor a la presión
SAEM	Stochastic approximation expectation maximization
SEF	Frecuencia del borde espectral
SNC	Sistema nervioso central
TCI	Target -controlled infusion system
TIVA	Anestesia Total Intravenosa
$t_{1/2 k_{e0}}$	Tiempo medio de equilibrio entre el plasma/efecto
V1	Compartimento central
V2	Compartimento periférico
V3	Compartimento periférico
Ve	Compartimento efecto o de la Biofase

ÍNDICE DE TABLAS

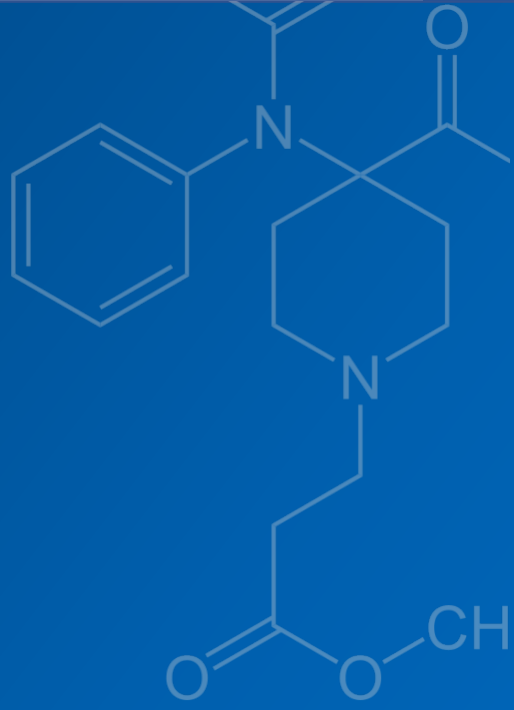
- Tabla 1.** Parámetros TCI – Minto – Remifentanil
- Tabla 2.** Clasificación de las fibras nerviosas según Erlanger y Gass
- Tabla 3.** Características demográficas y definición de los tres grupos de pacientes estudiadas
- Tabla 4.** Valores basales por grupo (median, iqr). Comparaciones entre grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis.
- Tabla 5.** Estimaciones de efectos fijos para el vector del modelo PD. Ke_0 , parámetros de la función Hill y error de ajuste. CV- Coeficiente de variación (efectos aleatorios).
- Tabla 6.** Estimaciones de efectos fijos para el vector del modelo FD considerando la edad como covariable para la Ke_0 .
- Tabla 7.** Algometría y envejecimiento. Valores basales por grupo de edad (mediana, iqr). Comparaciones entre grupos de edad mediante la prueba de Kruskal-Wallis.
- Tabla 8.** Estimaciones K-PD de Saemix basadas en el modelo FC de (Egan et al. 1997)
- Tabla 9.** Estimaciones de Saemix K-PD basadas en las concentraciones plasmáticas de Montecarlo simuladas a partir del modelo PK perturbado de Minto et al. 1997
- Tabla 10.** Estimaciones K-PD de Saemix basadas en el modelo FC de Minto con valores Ke_0 fijos dados por las mediciones FD de Minto

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Diagrama de bloques de los modelos FC/FD
- Figura 2.** Molécula del remifentanilo.
- Figura 3.** Vía metabólica del remifentanilo
- Figura 4.** Visión general de un sistema TCI
- Figura 5.** Sistema TCI Diprifusor
- Figura 6.** Diferentes modelos comerciales de sistemas TCI open loop system
- Figura 7.** Concentración plasmática en función del tiempo
- Figura 8.** Modelo tricompartmental
- Figura 9.** Relación entre la concentración plasmática de un opioide y su efecto analgésico
- Figura 10.** Tasa de equilibrio entre el compartimento central y sitio efector V_e
- Figura 11** Salida gráfica de un sistema TCI (Orchestra, Fresenius'Kabi) para dos agentes anestésicos, propofol y remifentanilo, donde se muestran las evoluciones temporales de concentraciones de plasma y efecto.
- Figura 12.** Normograma para el calcular la dosis de bolo requerido hasta alcanzar el pico del 50% del efecto máximo del EEG en función de la edad y el IMM.
- Figura 13.** Tasas de infusión administradas mediante un sistema TCI programado para mantener el 50% del efecto EEG en individuos típicos de cada década.
- Figura 14.** Tiempo necesario para la disminución de la concentración en el lugar del efecto tras la finalización de una infusión en estado pseudoestacionario para personas con un peso corporal típico de 55 kg y edades de 20 y 80 años
- Figura 15.** Efecto del EEG frente a los perfiles de tiempo para personas de 20 y 80 años que recibieron infusiones escalonadas de velocidad constante dirigidas al 20%, 50% y 80% del efecto máximo del EEG

- Figura 16.** Representación de las metodologías PK-PD y K-PD de modelización FD
- Figura 17.** Datos de entrada y salida (X, Y) necesarios para la modelización FC, y FD bajo el enfoque PK-PD y K-PD. Parámetros de los modelos a estimar.
- Figura 18.** Test de Libman
- Figura 19.** Algómetro de Fischer
- Figura 20.** Algómetro de presión electrónico
- Figura 21.** Tipos de sonda
- Figura 22.** Ejecución de la técnica
- Figura 23.** Información en pantalla
- Figura 24.** Mecanismo neurofisiológico de la nocicepción
- Figura 25.** Transmisión del estímulo doloroso hacia la médula espinal
- Figura 26.** Fibras nerviosas aferentes primarias que se proyectan hacia la asta dorsal de la médula espinal y su relación con las láminas de Rexed
- Figura 27.** Diseño temporal del experimento e hipótesis de trabajo.
- Figure 28.** Tendencias de los valores hemodinámicos en diferentes puntos temporales del experimento para los tres grupos de estudio.
- Figura 29.** Tendencias de la algometría en los puntos temporales del experimento
- Figura 30.** Esquema de estimación del modelo K-PD
- Figura 31.** Modelización farmacodinámica.
- Figura 32.** Valores algométricos por grupos de edad
- Figura 33.** Modelización K-PD por algometría de efectos mixtos basada en el modelo FC de (Egan et al. 1996).

- Figura 34.** Modelización K-PD por algeometría de efectos mixtos basada en simulaciones de Montercarlo del modelo FC perturbado (Minto et al. 1997).
- Figura 35.** Predicciones de la algeometría según el modelo K-PD de Minto con valores fijos de Ke_0 de acuerdo con el modelo PKPD de Minto
- Figura 36.** Promedio de la concentración-efecto EEG(SEF) para el remifentanilo, adaptada de Egan et al. 1996 (Fig.9) y Minto et al. 1997 (Fig.5)



01.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los últimos años, la sedación intravenosa monitorizada se ha posicionado como una técnica muy útil y en continuo crecimiento para numerosos procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Su interés ha cobrado protagonismo con el auge de las exploraciones e intervenciones fuera del área quirúrgica o en la unidad de cuidados intensivos, sin olvidar las múltiples indicaciones en los programas de cirugía ambulatoria, o como adyuvante en técnicas de anestesia locorregional.

La sedación produce una disminución del nivel de conciencia en mayor o menor grado inducida por fármacos hipnóticos, analgésicos o por la combinación de ambos. El objetivo final será reducir la ansiedad, proporcionar una amnesia y analgesia adecuada en un contexto de confort y seguridad para el paciente. A consecuencia de los múltiples estímulos provocados durante el procedimiento, el nivel de hipnosis y analgesia se ajustará de forma continua e individualizada, teniendo en cuenta, que a medida que aumenta la profundidad de la sedación se acentúa la depresión respiratoria y la supresión cardiovascular. Llegados a este punto, la elección de los fármacos y de sus sistemas de administración, adquieren relevancia.

Para los procedimientos fuera del quirófano, el uso de agentes inhalatorios es limitado, motivo por el cual hay una mayor tendencia a elegir técnicas intravenosas. El *armamentarium* farmacológico, aun siendo amplio, debe cumplir ciertas características para convertirse en ideal: comienzo de acción rápido, vida media corta, eliminación mediante metabolitos inactivos, mínima repercusión hemodinámica o respiratoria, rápida reversión de sus efectos, fácilmente titulable y con una relación coste-efectividad adecuada.(1)

Los fármacos más comúnmente utilizados pertenecen al grupo de las benzodiazepinas, ketamina, dexmedetomidina, propofol y opioides. Todos ellos tienen ventajas y limitaciones.

Elegir uno u otro dependerá de la experiencia del anestesiólogo o profesional que realice la técnica, de la dificultad del procedimiento terapéutico, de la monitorización y equipos disponibles y de las características fisiopatológicas de los pacientes.(2)

Probablemente y dado que no hay ningún fármaco ideal que cumpla con todos los requisitos, la estrategia óptima será la combinación de fármacos fácilmente titulables que, administrados con un sistema de infusión adecuado, consigan el máximo efecto con mínimas dosis y sin reacciones adversas. En este sentido, la asociación de propofol y remifentanilo administrados mediante sistemas de infusión automatizados se ajusta a este principio de selección. Esto es debido en parte a sus interacciones sinérgicas y a sus propiedades farmacocinéticas que permitirán tiempos de inicio de acción y recuperación cortos a la vez que se controlará la sedación según las necesidades del paciente y del procedimiento. (3,4)

Una vez elegida la técnica de sedación en base a los anteriores criterios, los profesionales que la realizarán ajustarán las dosis del agente anestésico, el sistema de administración y el tipo de fármaco a las características de cada paciente. A su vez, analizarán la respuesta previsible y regularán la dosificación en función de la diferencia entre la respuesta observada, la esperada y el contexto quirúrgico. Por tanto, el uso adecuado de los fármacos empleados durante un procedimiento anestésico dependerá de la correcta interpretación de sus mecanismos de acción y de la evolución temporal de sus concentraciones (5)

Gracias a la nueva tecnología en monitorización, en sistemas de infusión y a la incorporación de fármacos de acción rápida, la sedación se convierte en una técnica controlada por objetivos y dirigida a una recuperación precoz y sin efectos adversos. Los tradicionales bolos intravenosos o los clásicos dispositivos manuales con ritmos de infusión rígidos e imprecisos dejan paso a los actuales equipos de infusión automatizados TCI (target-controlled infusion system) que, incorporan modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos (FC/FD) para mejorar la precisión del sistema y acercarnos cada vez más, a una anestesia individualizada.

El conocimiento sobre las relaciones entre la dosificación, la concentración, la dinámica de la biofase y el efecto clínico deseado se ha logrado a partir de modelos FC/FD desarrollados para diferentes fármacos. La estimación farmacocinética se basa en la teoría compartimental. Los modelos compartimentales son determinísticos porque las

concentraciones observadas determinan el tipo de modelo requerido para describir el perfil cinético del fármaco. En el campo anestésico, la mayoría de los fármacos siguen un sistema tricompartmental que simboliza la distribución inicial del fármaco hacia un compartimento central compuesto por órganos ricamente vascularizados y otros dos compartimentos periféricos formados por tejidos no tan perfundidos. A cada compartimento se le asigna una ecuación diferencial, que representa la proporción de fármaco que entra y sale de los diferentes compartimentos.

Mientras que las propiedades farmacocinéticas (FC) predecirán el curso temporal de la concentración plasmática del fármaco (C_p), es decir, la absorción, la metabolización, la eliminación y la distribución a través de los órganos, los modelos farmacodinámicos (FD), en cambio, manejarán la relación entre la C_p y la concentración en el lugar del efecto (C_e) para conseguir un efecto clínico.(5,6) De acuerdo con este esquema, se han diseñado múltiples modelos FC/FD para diferentes agentes anestésicos, desde hipnóticos (7–10) hasta opiáceos (11–17)

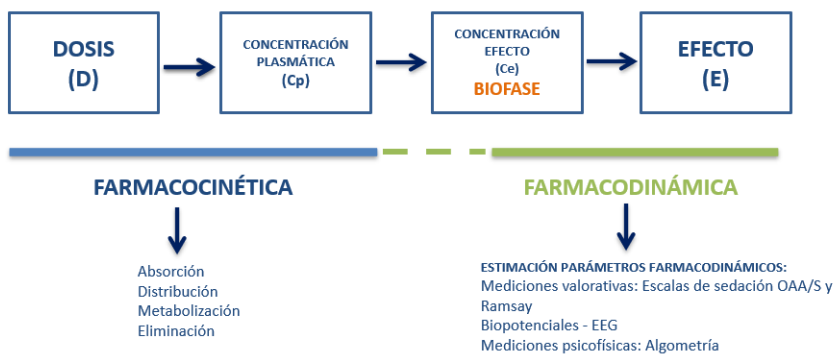


Figura 1. Diagrama de bloques de los modelos FC/FD

A diferencia de los parámetros farmacocinéticos que se obtienen analizando las muestras sanguíneas, la estimación de los parámetros farmacodinámicos dependerá de mediciones indirectas para cuantificar los efectos del fármaco. Figura 1. Tanto para la hipnosis como para la analgesia, los modelos FD han considerado un hipotético cuarto compartimento que representaría el retraso entre las concentraciones C_p y C_e , más una función no lineal, que relacionaría la C_e con el efecto inducido por el fármaco. Los cálculos se obtendrían por lo general, a partir de algún tipo de información extraída del EEG.

Cuando estudiamos el binomio propofol / remifentanilo, los cambios en el EEG producidos por el propofol son relativamente bien conocidos en cuanto a los mecanismos de hipnosis y, lo que es más importante, son cuantificables para el rango de concentraciones utilizadas clínicamente (18,19). Sin embargo, no sucede lo mismo con el remifentanilo. Los efectos de los opiáceos sobre el EEG no son tan evidentes para cualquier concentración. (17,20) Dosis bastante altas de remifentanilo provocan modificaciones significativas en el EEG a nivel de la frecuencia del borde espectral (SEF)¹, pero no hay cambios claros en el SEF ni en otros parámetros comparables, cuando se infunde a bajas concentraciones. (12,17,20)

Si se tiene en cuenta que, los sistemas TCI llevan implementado el modelo FC/FD de Minto como el estándar para el remifentanilo, y conociendo que la modelización de la parte farmacodinámica se rige por mediciones del SEF obtenidas con la administración rápida de bolos y tasas de infusión muy elevadas, surge la duda de hasta qué punto este modelo, basado en una medición del EEG solo sensible a altas dosis, trabaja con igual precisión en pacientes sedados y en ventilación espontánea (12,13).

Por el momento, no se ha cuestionado su efectividad en cualquier escenario, ni tampoco la variación temporal de sus concentraciones. Sin embargo, en la práctica clínica, el efecto observado es distinto del esperado.

Significa que el inicio de acción del remifentanilo durante las sedaciones monitorizadas no es tan rápido como postula Minto y las condiciones de analgesia óptima para iniciar el procedimiento suceden en un tiempo más prolongado. Motivo que obliga a aumentar la concentración del remifentanilo, asumiendo mayor riesgo de depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica.

Minto ya en su artículo de 1997, publicado en la revista científica *Anesthesiology* (13) reconoce no tener constancia de ningún dato en el contexto de su manuscrito, que sugiera que la potencia relativa de los opioides, medida por el EEG difiera de la basada en las mediciones clínicas del efecto del fármaco. Considera que el electroencefalograma no constituye una anestesia clínica en sí misma, y es posible que los cambios reflejados en el EEG no sean representativos para algunos parámetros clínicos".

¹ La frecuencia de borde espectral o SEF es una medida utilizada en el procesamiento de señales del EEG. Se expresa como (SEF "x"), que representa la frecuencia por debajo de la cual se encuentra el "x" por ciento de la potencia total de la señal. El SEF normalmente se define en el rango de 75 a 95%. SEF 95%: Frecuencia por debajo de la cual se encuentra el 95% de la potencia espectral.

Cito textualmente de su artículo:

"We are aware of no data that suggest that the relative potency for opioids as measured by the EEG differs from the relative potency based on clinical measures of drug effect. The opioid studies that did not observe changes in brain sensitivity with age, those of Lemmens (21) and coworkers and Ausems (22) and colleagues, used low-resolution pharmacodynamic end points and examined fewer participants. Consequently, their studies may have lacked the resolution and the statistical power to detect the changes we report. However, the EEG is not clinical anesthesia, and it is possible that changes in potency reflected in the EEG may not reflect changes in potency for some clinical end points."

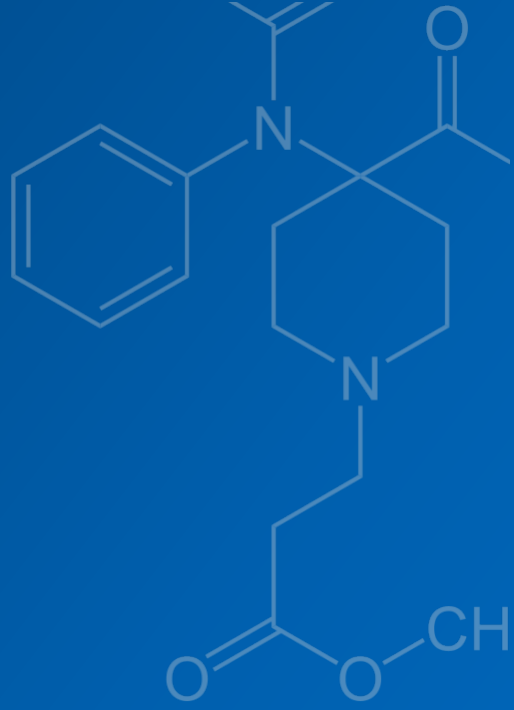
Esta tesis nace de la discrepancia observada en la práctica clínica, entre la predicción del efecto analgésico del modelo estándar de Minto para el remifentanilo y la respuesta del paciente durante las sedaciones monitorizadas.

Considerando como hipótesis que, el origen de tal discrepancia recae sobre una pobre modelización de la farmacodinámica, debido a una referencia insuficiente del EEG para validar el enfoque FD clásico de Minto se optó por una alternativa psicofísica, como es el umbral de dolor por presión (PPT) mediante algometría en el entorno de las sedaciones en ventilación espontánea.

Esto último, plantea la necesidad de redefinir la modelización de la farmacodinámica del remifentanilo para las sedaciones, usando mejores parámetros del EEG y/o utilizando otro tipo de referencias como es la algometría.

Bajo las limitaciones propias de cualquier tesis, duración, número de pacientes y recursos, en base al PPT dado por la algometría, en esta tesis se presenta una estimación farmacodinámica alternativa a la de Minto que se ajusta mejor al efecto del remifentanilo durante sedaciones, y que se desea que sirva en el desarrollo de nuevos modelos farmacodinámicos más fiables.

Validaciones similares deberían seguirse con otros opiáceos cuyos modelos farmacodinámicos se basan igualmente en el EEG (11) (14–17) .



02.

MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

1. Remifentanilo

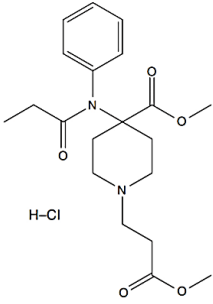
Drug name	Remifentanil
Phase	Launched
Indication	Pain, general anesthesia Analgesia-based sedation
Pharmacology description	μ -Opioid receptor agonist
Route of administration	Parenteral, intravenous
Chemical structure	
Pivotal trial(s)	[3,110]
<small>Pharmaprojects - Copyright to Citeline Drug Intelligence (an Informa business). Readers are referred to Informa-Pipeline (http://informa-pipeline.citeline.com) and Citeline (http://informa.citeline.com).</small>	

Figura 2. Molécula del remifentanilo. Tomada de Stroumpos C et al. Remifentanil, a different opioid: potential clinical applications and safety aspects. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(2):355-364. (23)

El remifentanilo es un opiáceo de última generación clasificado como agonista de los receptores μ . Se probó por primera vez en humanos en 1990, y en 1996 se autorizó para su uso clínico por la FDA (Food and Drug Administration).

Su principal ventaja es la menor variabilidad farmacocinética que lo convierte en un opiáceo fácilmente titulable. De acción ultracorta, con un inicio breve de sus efectos y una recuperación rápida.

1.1. Características fisicoquímicas

Molécula de clorhidrato del éster metílico del ácido 3-(4- metoxycarbonil-4-[(1-oxopropil)-fenilamino]-1piperidina) ácido propanoico, derivado piperidínico similar al resto de los fentanilos con un peso molecular de 376,4 g/mol o 413 Daltons. (Figura 2)

Se presenta como hidrocloreto de remifentanilo, un polvo liofilizado blanco que debe reconstituirse y diluirse a soluciones de 25 o 50 µg/ml antes de su administración. En estas condiciones, tiene un pH de $\pm 3,0$ y un pKa de 7,07 (24). Sufre una degradación espontánea, pero a un pH <4, es estable durante 24 h.

Es soluble en lípidos, con un coeficiente de partición octanol / agua a pH 7,4 de 17,9 (similar al alfentanilo, que tiene un coeficiente de partición de 13,14). La fijación a las proteínas plasmáticas es del 70% de la cual dos tercios se unen a la alfa1-glucoproteína ácida. Su índice de difusión hística es elevado.

La especificidad y afinidad del remifentanilo por el receptor opioide mu también se puede demostrar mediante el antagonismo competitivo de la naloxona.

El remifentanilo no altera la degradación ni la duración de otros compuestos metabolizados por esterasas, como la succinilcolina o el esmolol. Tampoco se afecta por alteraciones congénitas o adquiridas que causen una actividad anormal de la pseudocolinesterasa plasmática. (25)

1.2. Metabolismo

El remifentanilo fue sintetizado por Feldman en 1991 (26). La introducción de un grupo éster metílico en la cadena lateral N-acilo del anillo de piperidina le proporciona una rápida metabolización (hidrólisis) por las esterasas inespecíficas plasmáticas y tisulares, lo que determina una finalización precoz de su efecto (27). Se metaboliza por hidrólisis de ésteres, principalmente a ácido de remifentanilo (GI90291), del cual, más del 80% se recupera posteriormente en la orina.

El ácido de remifentanilo, considerado como un metabolito mayor se une de manera similar a los receptores μ , δ y κ , pero con una afinidad mucho más pequeña. Su potencia es de unas 800 a 2.000 veces menor que el compuesto original y no influye en los efectos farmacológicos del remifentanilo.

Existe un segundo metabolito GI-94219 de acción muy limitada. (Figura 3)

El efecto analgésico se establece por el acoplamiento a una proteína de unión a nucleótidos de guanina llamada proteína G.

Tras la estimulación del receptor opioide se produce una inhibición de la actividad de la adenilciclasa, con reducción de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente del AMPc. El resultado es una disminución de la fosforilación de proteínas y una facilitación del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, reduciéndose la liberación del neurotransmisor y la apertura de canales de potasio de las neuronas postsinápticas. Por tanto, son receptores que median acciones inhibitorias (27).

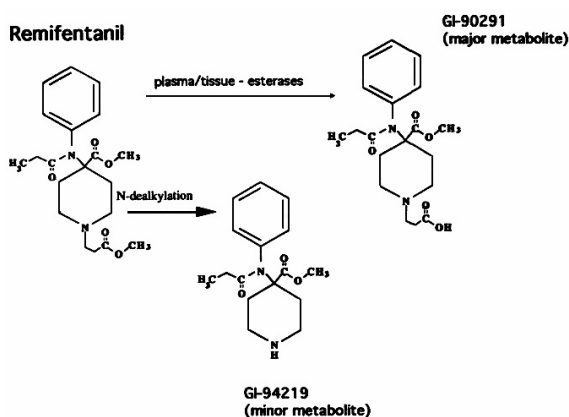


Figura 3. Vía metabólica del remifentanilo. Tomado de Burkle et al. Remifentanil. *Anesthesia & Analgesia*. 1996;83(3):646-651

1.3. Farmacocinética

El remifentanilo es metabolizado por esterasas que están diseminadas por todo el plasma, los glóbulos rojos y los tejidos intersticiales, mientras que otros opioides del grupo anilido piperidina como el fentanilo, el alfentanilo y el sufentanilo dependen de la biotransformación hepática y de la excreción renal para ser eliminados.

En consecuencia, el remifentanilo se elimina más rápidamente que otros opiáceos y su farmacocinética es independiente de la insuficiencia de órganos diana.

Su volumen de distribución en estado estacionario (30L) es similar al alfentanilo (28L), pero prácticamente 10 veces menor que el fentanilo (280L). Circula principalmente como fracción no ionizada, penetra con facilidad la barrera lipídica hematoencefálica y se equilibra precozmente a través de la interfaz plasma/sitio del efecto.

La eliminación del remifentanilo es rápida (3-4 L/min o aproximadamente 3-4 veces el flujo sanguíneo hepático), y a pesar de que el alfentanilo tiene volúmenes similares de distribución, su aclaramiento está en torno a los 0,2- 0,5 l/min, una décima parte del remifentanilo. En consecuencia, los tiempos medios de eliminación final del alfentanilo y remifentanilo son 90 y 9 minutos respectivamente.

La depuración total del remifentanilo es muy elevada (40 ml/Kg/min), lo que implica que el cese de su acción proviene más de una destrucción rápida, que de una redistribución. Debido a que su acción ultracorta es consecuencia del metabolismo y no de la redistribución, es improbable que se acumule con dosis repetidas o infusiones prolongadas.

La farmacocinética de este opiáceo es lineal y los parámetros farmacocinéticos, depuración total y volumen de distribución son independientes de las dosis administradas, ya sean en bolos o en perfusión continua. En virtud de estas propiedades farmacocinéticas, el tiempo de vida media sensible al contexto al 50% (tiempo necesario para que la concentración plasmática del fármaco disminuya en un 50% tras el cese de una infusión) permanecerá constante a lo largo del tiempo (3,2 minutos) incluso con infusiones de larga duración (28)(29).

El aclaramiento del remifentanilo es independiente de la función hepática o renal y, por lo tanto, no se ve modificado por una enfermedad hepática crónica grave o renal. Sin embargo, en esta última situación, la eliminación del metabolito activo se reduce notablemente (30) (31).

El envejecimiento influye en la farmacocinética. El volumen del compartimento central (V1) y el aclaramiento de este fármaco (Cl1) disminuyen con la edad en un 25 -33% entre los 20 y 85 años respectivamente.

A los 80 años, el pico de concentración después de un bolo de remifentanilo se consigue a los 2-3 minutos, mientras que en los adultos de 20 años se alcanza a los 1-2 minutos.

Además, en los ancianos, también se ha observado una mayor sensibilidad al remifentanilo. Se recomendaría disminuir la dosis de inducción en un 50% y la de mantenimiento un 66 %. (32). En casos de obesidad mórbida, Egan et al. (1998) estiman que las velocidades en los ritmos de infusión deberían calcularse según el peso corporal ideal del paciente o masa magra, en lugar de su peso real (33)

En pacientes pediátricos de 2 a 12 años, la farmacocinética del remifentanilo es muy similar a la de los adultos (34).

1.4. Farmacodinámica

Farmacodinámicamente, el remifentanilo es similar a los demás congéneres del fentanilo. Es un potente agonista de los receptores μ con efectos analgésicos, respiratorios, hemodinámicos, neurológicos y digestivos. (35)

Se considera ligeramente más potente que el fentanilo, y aproximadamente de 20 a 40 veces más que el alfentanilo. El rango de concentraciones se sitúa según diversos estudios, entre 1 y 20 ng/ml. (17) (24) (36) (37)

Hasta la fecha, se estima que la latencia mínima en la aparición de sus efectos medida por su tiempo medio de equilibrio entre el plasma y el efecto ($t_{1/2 k_e 0}$) se establece entre 1,0 y 1,5 min. Este valor, junto a la rápida redistribución del remifentanilo, se traducirá en el tiempo que tardará en alcanzar el efecto máximo del fármaco después de la administración de un bolo intravenoso. Comparativamente, el remifentanilo es similar en dinámica al alfentanilo, pero sustancialmente distinto a los tiempos medios de equilibrio del fentanilo (3-4 min), o a la morfina (20 min) (24).

1.4.1. Efectos cerebrales

El remifentanilo disminuye la presión arterial media, la presión de perfusión cerebral y también la presión intracraneal. (38)

En términos generales, produce un descenso en el consumo metabólico regional de oxígeno cerebral ($CMRO_2$). No obstante, Kofke y Fodale et al (39,40) observaron un aumento de la tasa metabólica cerebral de la glucosa en el lóbulo temporal cuando se administraban dosis superiores a 3 mcg/Kg/min, es decir, 6-30 veces el rango clínico utilizado habitualmente de 0,1-0,5 mcg/Kg/min.

Según un estudio realizado por Wagner et al.(41) mediante tomografía de emisión de positrones (PET), el remifentanilo podría tener la capacidad de inducir cambios dosis-dependientes en el flujo sanguíneo cerebral sobre determinadas áreas involucradas en el procesamiento del dolor, e incluso en la modulación de la vigilancia y el estado de alerta.

Los opioides endógenos pueden producir efectos neurodestruyentes o neuroprotectores en las lesiones del sistema nervioso central (SNC). En este sentido, los receptores μ y κ_1 parecen mediar acciones neuroprotectoras, mientras que los receptores κ_2 estarían implicados en respuestas secundarias a lesiones. En el caso del remifentanilo, se le considera un potente agonista de los receptores sintéticos μ -opioides y, por tanto, se le relacionaría con un comportamiento de neuroprotección. (40)

La interrupción de la neurotransmisión colinérgica cortical es una de las causas de delirio o deterioro cognitivo postoperatorio y alteraciones de la memoria, efectos que contribuyen a un aumento de la morbi-mortalidad, así como estancias hospitalarias más prolongadas. A diferencia de la morfina y del fentanilo, el remifentanilo no altera la neurotransmisión colinérgica, lo que iría a favor de su administración en pacientes ancianos, con demencia, enfermedad de Alzheimer, Parkinson y síndrome de Down. (42)

1.4.2. Efectos respiratorios

El remifentanilo suprime la ventilación espontánea de manera dosis dependiente. El grado de severidad de la depresión respiratoria no solo depende de la dosis, sino también de múltiples factores como la edad, la comorbilidad, la presencia de dolor o la asociación con otros fármacos.

Las formas más frecuentes de depresión respiratoria son la apnea, la bradipnea, el aumento de la presión parcial del CO_2 al final de la espiración, el descenso del volumen minuto, la hipoxemia y la rigidez muscular, que aparece con mayor frecuencia durante la administración de un bolo y en especial, si la velocidad de infusión es rápida. Por lo tanto, es esencial la titulación de las dosis durante los procedimientos. (43)

Después de una anestesia general y una vez finalizada la infusión de remifentanilo, la reversión de sus efectos a nivel respiratorio se consigue en aproximadamente diez minutos. De igual modo, los pacientes sedados en ventilación espontánea lograrán una mecánica respiratoria correcta en aproximadamente tres minutos. En cualquier caso, sus efectos se revierten con la administración de naloxona. (27) (44)

El remifentanilo no actúa como histamino liberador, por lo que no se ve involucrado en episodios de broncoespasmo. (45)

1.4.3. Efectos hemodinámicos

La respuesta hemodinámica de este opiáceo se caracteriza por una disminución dosis-velocidad dependiente de la presión arterial, del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares sistémicas. Los pacientes ancianos suelen ser más susceptibles a estos cambios.

Aunque generalmente se considera que la bradicardia inducida por opioides se origina por vía vagal, o en algunos casos, por una depresión de la función de los nodulos sinusal y auriculoventricular, en realidad, el mecanismo subyacente a la acción cronotrópica negativa del remifentanilo sigue siendo un tema a debate. (46,47)

No se ha definido la Ce del remifentanilo necesaria para causar bradicardia. En el trabajo de Hayashi (48) se observó una reducción de la frecuencia cardíaca sin la coadministración de hipnóticos a partir de una concentración cercana a los 6,0 ng/ml, dosis comparable a la Ce propuesta para suprimir la respuesta cardiovascular durante la intubación traqueal. En cambio, la combinación con propofol potenció la aparición de bradicardia antes de que el remifentanilo alcanzara una Ce suficiente para el mismo estímulo.

Reid (49) sugiere que el tratamiento con betabloqueantes favorece la aparición de una bradicardia marcada o bradiarritmia si se administra remifentanilo en bolo lento (30-60 segundos) de 1 mcg/Kg iv. Recomienda la infusión continua a dosis bajas.

1.4.4. Efectos gastrointestinales

Al igual que el resto de los opioides μ agonistas, el remifentanilo puede causar náuseas y vómitos, pero depende de la dosis, la duración y tipo de procedimiento quirúrgico, predisposición del paciente, agentes anestésicos adyuvantes y profilaxis antiemética. (50) También, puede producir un retraso en el vaciado gástrico y en el drenaje biliar, aunque en este último caso, la resolución es mucho más rápida en comparación con la meperidina o la morfina. (34)

1.4.5. Efectos hepatorreñales

No hay diferencias clínicamente relevantes en su perfil farmacocinético cuando equiparamos pacientes sanos o con enfermedades hepatorreñales. (32)

1.4.6. Otros efectos

Los escalofríos postoperatorios suelen presentarse con dosis altas de infusión (0,25-0,3 µg/kg/min) en comparación con dosis más bajas (0,1µg/kg/min). (51,52)

En voluntarios sanos, se han detectado efectos secundarios como prurito, sequedad de boca, sofocaciones o sudoración, además de alteraciones en pruebas psicomotoras o miosis después de la cirugía, con posterior recuperación a los 60 minutos. (53)

1.5. Remifentanilo y algunos escenarios de actuación

1.5.1. Remifentanilo y Anestesia Regional

No está aprobado para su uso en la anestesia epidural o intratecal, ya que contiene glicina como tampón ácido. Se ha documentado algún caso en la literatura científica, de la administración accidental de remifentanilo en el espacio epidural. Al poco tiempo se presentó depresión respiratoria asociada o no a rigidez torácica y pérdida de conciencia que requirió de maniobras de intubación y ventilación mecánica con posterior recuperación. (54) (55)

1.5.2. Sedaciones monitorizadas fuera del área quirúrgica o durante el intraoperatorio

El remifentanilo administrado mediante sistemas TCI acompañado o no de otros fármacos permite una personalización de sus dosis y efectos que lo convierten en un fármaco de elección en un número creciente de indicaciones. (37) (56)

Se incluyen procedimientos urológicos (uretrrocistoscopia, hidrodilatación de la vejiga, colocación de stent) (57) litotricia extracorpórea por ondas de choque, (58) exploraciones endoscópicas (59), fibrobroncoscopia en paciente despierto (60), procedimientos ginecológicos (61) o radiología intervencionista (62) entre otras indicaciones.

Otra técnica de infusión que también puede ser de utilidad consiste en la administración del fármaco controlado por el propio paciente (PCA) en combinación con el sistema TCI (63). En cualquier caso, la monitorización continuada del estado hemodinámico y respiratorio es obligatorio.

1.5.3. Anestesia cardíaca

En cirugía cardíaca se sugiere que los beneficios potenciales del uso del remifentanilo no solo incluyen una protección profunda contra los estímulos estresantes intraoperatorios, o un posible efecto de pre-acondicionamiento cardíaco defensor, sino también, una recuperación postoperatoria rápida, con una desconexión temprana de la ventilación mecánica.

Este opiáceo muestra las propiedades ideales de los agentes sedantes que se emplean en las técnicas cardiológicas mínimamente invasivas, como el reemplazo de la válvula aórtica transcatóter y el tratamiento por radiofrecuencia de la fibrilación auricular, o exploraciones diagnósticas tipo ecocardiografía transesofágica. (64)

1.5.4. Neuroanestesia

Durante la craneotomía, la intensidad de los estímulos dolorosos varía constantemente y, por otro lado, se necesita de una educación rápida y predecible para evaluar el estado neurológico temprano después de la cirugía. (65) El remifentanilo parece ser un fármaco útil, ya que permite un mejor control hemodinámico intraoperatorio cuando se compara con otros opiáceos como el alfentanilo o el fentanilo. Además, el tiempo de recuperación es más corto sin requerir generalmente, la administración de naloxona (66,67)(68)

La posibilidad de trabajar por objetivos con los sistemas TCI permite definir las dosis deseadas de remifentanilo y conseguir un mayor control anestésico. Se utiliza en diferentes procedimientos neuroquirúrgicos como la cirugía de la craneotomía en paciente despierto (69) o en la monitorización neurofisiológica intraoperatoria, siendo los potenciales evocados somatosensoriales y motores, las modalidades más comunes. (70) También tiene sus indicaciones, en la intervención de epilepsia o en pacientes que cursan con un aumento de la presión intracraneal. (71)

1.5.5. Anestesia obstétrica

Con el uso de remifentanilo intravenoso antes del parto, no se ha notificado una mayor incidencia de depresión respiratoria neonatal o puntuaciones de Apgar (72) más bajas. Su perfil farmacocinético le da una ventaja sobre otros opioides utilizados para la analgesia obstétrica. Los principales efectos adversos observados en pacientes embarazadas son náuseas, vómitos, prurito, sedación y depresión respiratoria. La forma más efectiva de administración es mediante dispositivos PCA. (73)

2. Sistemas de infusión TCI (Target – Controlled Infusion)



Figura 4. Visión general de un sistema TCI

TCI (target-controlled infusion system) (Figura 4) es un sistema de infusión automatizado que permite modificar en tiempo real, la profundidad de la hipnosis o los requerimientos analgésicos según los estímulos quirúrgicos y las necesidades del paciente. El principio básico consiste en trabajar a partir de concentraciones objetivo en lugar de las dosis genéricas de ml/h o mcg/kg/min. De este modo, se logra mantener una concentración constante y predecible dentro de una ventana terapéutica que garantice el efecto deseado.

2.1. Desarrollo histórico



Figura 5. Sistema TCI Diprifusor.

<https://anestesiario.org/2016/historia-la-tci-desde-bolus-intravenoso-los-sistemas-infusion-ultima-generacion/>

En 1996, después de múltiples prototipos diseñados por diferentes investigadores internacionales se presentó el lanzamiento comercial de la primera generación de sistemas TCI, durante el Congreso Mundial de Anestesiología, celebrado en Sydney, Australia.

Se trataba de un sistema de infusión controlado por objetivos, que optimizaba la titulación peroperatoria de agentes anestésicos intravenosos. Se incorporó un módulo denominado Diprifusor™ (AstraZeneca, Macclesfield, Reino Unido), y se integraron los algoritmos matemáticos de precisión desarrollados por el grupo de Glasgow (White and Kenny) y el modelo farmacocinético de Marsh en modalidad concentración plasmática. Estos dispositivos fueron creados para administrar específicamente la formulación de propofol Diprivan® (AstraZeneca, Macclesfield, Reino Unido) a partir de una jeringa precargada. (Figura 5).

Después de que la protección de la patente de Diprivan expirase en Europa se incorporó una segunda generación de bombas de infusión (2004-2013). Se denominaron sistemas "TCI open loop system" porque podían utilizar cualquier tipo de jeringa. Esta segunda generación permitió al usuario administrar una selección de medicamentos usando diferentes modelos farmacocinéticos. Además, se introdujo la capacidad de dirigir la concentración del fármaco en el plasma (el modo original) o en el sitio del efecto, según los modelos farmacodinámicos de equilibrio sangre-cerebro (74) (75) (Figura 6)



Figura 6. Diferentes modelos comerciales de sistemas TCI open loop system

Desde su introducción hace ya más de 20 años, la tecnología TCI, que se inició como un instrumento de investigación en manos expertas, se ha convertido en una técnica anestésica rutinaria en más de 96 países de todo el mundo. (76)

Los sistemas de infusión automatizados que utilizamos actualmente trabajan a partir de concentraciones objetivo y tienen en cuenta diferentes variables como la edad, el sexo, la

talla, el índice de masa corporal o magra y el comportamiento farmacocinético-farmacodinámico de cada anestésico intravenoso. Los modelos FC/FD y los programas de cálculo integrados en estos dispositivos son herramientas útiles para la selección de los mejores fármacos y las pautas de dosificación.

De forma sencilla e intuitiva, el anestesiólogo programa una concentración objetivo a nivel plasmático o efecto, y el sistema controla los regímenes de dosificación ajustándolos automáticamente para alcanzar y mantener dicha concentración prácticamente a tiempo real. Todo ello, consigue optimizar el efecto de los fármacos, mejorar la estabilidad hemodinámica y modular eficazmente la profundidad anestésica durante el procedimiento. (77)

2.2. Ventajas de los sistemas TCI

1. Seguridad del paciente: La aplicación de la tecnología de bomba inteligente permite reducir la incidencia de errores de medicación. Este planteamiento ha supuesto que los sistemas TCI lleven incorporados una biblioteca de fármacos que verifican su identificación, dilución, ubicación en el canal de trabajo y los límites permitidos para su administración. También dispone de una alarma visual y auditiva que advierte de posibles desconexiones, lo que contribuye a reforzar aún más, la seguridad del paciente. Veinte años de experiencia clínica mundial con TCI han generado solo siete informes de errores de medicación (intercambio de fármacos en los canales de TCI) y errores técnicos (relacionados con la bomba de jeringa). Ningún informe ha identificado un incidente adverso relativo al algoritmo de TCI para una infusión basada en la farmacocinética. (78) (79,80)
2. Permite titular e individualizar más eficazmente la inducción, el mantenimiento y la educación anestésica. Despertar suave, recuperando con rapidez el contacto con el entorno. Menor incidencia de náuseas y vómitos.
3. Algunas líneas de investigación plantean un posible papel beneficioso de la TIVA-TCI en el comportamiento de determinados tumores y también, una cierta tendencia a presentar menor deterioro cognitivo en pacientes ancianos o con Alzheimer. TIVA parece que protege más eficazmente contra la liberación de beta lipoproteínas en especial de la proteína TAU. (81-83)
4. Técnica de elección en Hipertermia Maligna. (84)

5. Una buena alternativa anestésica en pacientes con COVID-19 por generar una menor producción de aerosoles. (85)
6. Tiene un impacto ambiental más bajo en comparación con otras técnicas anestésicas. (86)

2.3. Limitaciones de los sistemas TCI

1. Conocimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos para optimizar el funcionamiento del sistema de infusión.
2. Indispensable un acceso venoso en condiciones desde el inicio de la inducción.
3. Evitar en la medida de lo posible alargaderas, y llaves de tres pasos que tengan un espacio muerto excesivo. En caso contrario, se producirían tiempos de inducción demasiado lentos o imprecisiones en las dosis finales de la administración.
4. Necesidad de monitorizar la profundidad de la hipnosis para evitar despertar o recuerdo intraoperatorio.
5. Vigilancia continuada de desconexiones accidentales entre la vía canalizada y el sistema de infusión.
6. Utilización de válvulas antirreflujo para prevenir contaminación del equipo o sobredosis en determinados momentos del procedimiento.
7. No indicada la administración de propofol en pacientes con enfermedad mitocondrial por riesgo elevado de síndrome de infusión de propofol o durante largos periodos de infusión.(87)

2.4. Importancia de la Farmacocinética-Farmacodinámica en los sistemas TCI

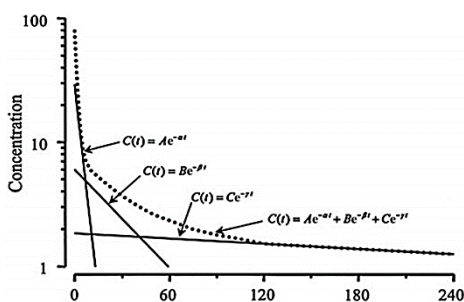


Figura 7. Concentración plasmática en función del tiempo. Tomado de Al- Rifai, Mulvey D. BJA Education 2016; 16(3) 92-97

En la actualidad, la gran mayoría de los agentes anestésicos intravenosos administrados mediante sistemas TCI siguen un modelo tricompartmental. Tras un bolo intravenoso, la concentración plasmática de un fármaco se acompaña de un descenso exponencial en tres fases distintas.

Figura 7. (88)

En un primer tiempo se produce una caída inicial rápida, luego el descenso se ralentiza y, finalmente, hay una disminución constante pero estable.

En términos farmacocinéticos corresponde a las fases A-C. La concentración plasmática en el tiempo t ($C(t)$) puede derivarse de la siguiente ecuación $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$ donde t es el tiempo transcurrido desde el bolo intravenoso; C la concentración después de una dosis; A - C los coeficientes de fase que equivalen a la concentración plasmática tras el bolo intravenoso; α , β y γ las constantes de velocidad de la fase y, por último, e , el logaritmo natural.

Estas observaciones se explican por la distribución inicial del fármaco hacia un compartimento central (V1) compuesto por órganos ricamente vascularizados (corazón, hígado, cerebro, riñón, etc.) y dos compartimentos periféricos: (V2) con una distribución más rápida que engloba a tejidos menos vascularizados tipo músculo y (V3) más lento y con tejidos escasamente perfundidos como es el caso de la grasa.

Las constantes k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} traducen la velocidad de distribución del fármaco desde el compartimento central a los periféricos y viceversa. Finalmente, k_{10} , corresponde a la constante de eliminación a partir del compartimento central. Figura 8.

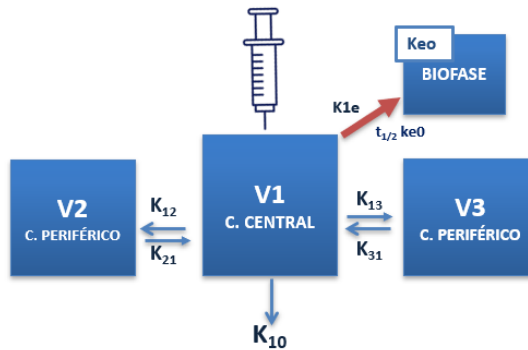


Figura 8. Modelo tricompartmental

En la fase inicial de la administración de un anestésico (en bolo o en perfusión continua) existe un período de tiempo hasta el inicio del efecto clínico que se relaciona con la distribución del agente, su penetración tisular, su fijación al receptor y aquellos procesos intracelulares que desencadenan el efecto farmacológico. Para la mayoría de los fármacos, la relación entre la concentración plasmática y la intensidad del efecto se describe a través de una curva sigmoidea Figura 9. representada por la ecuación de Hill, Ecuación 1 (89).

$$\text{Efecto} = E_0 + (E_{\text{max}} - E_0) \frac{C^{\gamma}}{C_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}}$$

ec. 1

E_0 = efecto en ausencia del fármaco

$E_{\text{máx}}$ = efecto máximo

C = concentración o la dosis

γ = coeficiente de Hill que representa la pendiente de la curva en su parte dinámica

C_{50} = concentración para la cual el efecto es igual al 50% del efecto máximo

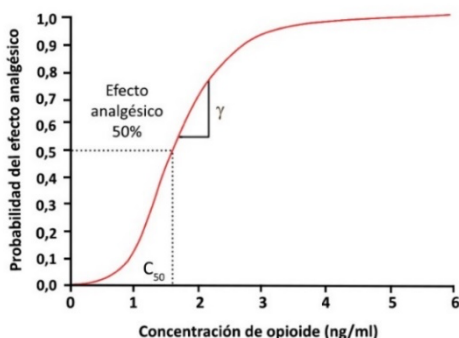


Figura 9. Relación entre la concentración plasmática de un opiáceo y su efecto analgésico (0=sin efecto, 1=efecto analgésico máximo). La curva tiene forma sigmoide. La C_{50} es la concentración para la cual el efecto analgésico es igual al 50% de efecto máximo. La pendiente de la curva es γ

El efecto del fármaco no se produce en la sangre, que es un simple transportador, sino en un receptor o zona del cerebro denominado sitio efector o compartimento efecto (V_e). (90) Éste representa un volumen virtual muy pequeño que formaría parte del compartimento central (V_1).

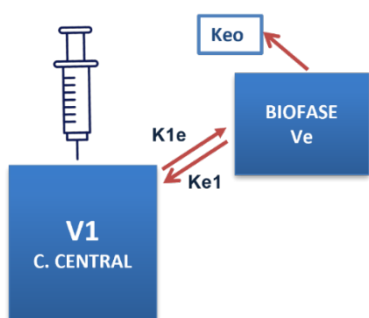


Figura 10. Tasa de equilibrio entre el compartimento central y sitio efector V_e

El tiempo que necesita el fármaco para alcanzar una tasa de equilibrio entre V_1 y el sitio del efecto equivale a la constante de velocidad k_{1e} y la constante de equilibrio entre V_e y V_1 correspondería a ke_1 . Como V_e es un volumen virtual muy pequeño, k_{1e} y Ke_1 no representan ningún valor significativo y, por lo tanto, se eliminan. En cambio, solo se tiene en cuenta la salida de V_e , cuya constante se expresa como ke_0 , constante de eliminación.

La "0" significa OUT (salida), ya que el fármaco eliminado no se dirige a ningún otro compartimento. Figura 10. Cuanto mayor sea su valor, más rápidamente accederá y también abandonará el sitio efecto.

Es un valor inferido medido por EEG en el caso de hipnóticos y opioides o neuroestimulación muscular si se trata de relajantes musculares.(91)

La ke_0 es una constante de primer orden, que representa el equilibrio entre el plasma y el sitio efector, es decir, el puente de unión entre la farmacocinética y la farmacodinámica. Esta constante se extrae para cada modelo farmacocinético específico y permite predecir el curso temporal del efecto en las perfusiones que usan TCI (92).

La determinación de la ke_0 depende de muchos factores: 1) de la medición del efecto (derivado del EEG como el índice bispectral (BIS), potenciales evocados auditivos, SEF 95%); 2) de la metodología empleada y el modo de entrada: bucle de histéresis/ infusión; tiempo para el efecto máximo/bolo; múltiples objetivos con TCI); 3) del modelo FC paramétrico o no paramétrico o 4) incluso de la edad.(93)

Los fármacos que se administran a través de los sistemas TCI necesitan, por tanto, una ke_0 grande y un $t_{1/2} ke_0$ pequeño, como sería el caso del remifentanilo. Se incorpora el concepto de histéresis como el tiempo de latencia, o el retraso que se observa entre la administración y el inicio del efecto farmacológico.

La Ecuación 2 relaciona la concentración plasmática con la concentración en el lugar de acción.

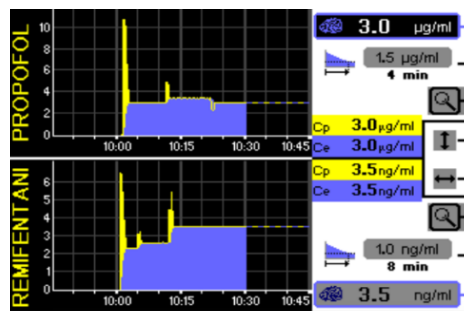
Podemos definir una vida media asociada a esta constante denominada $t_{1/2} ke_0$. Corresponde al intervalo de tiempo en el que la concentración en el sitio de efecto alcanza el 50% de la concentración plasmática si es constante.

$$\frac{dC_e}{dt} = ke_0 \times (C_p - C_e) \quad \text{ec. 2}$$

C_e = concentración en el lugar de acción C_p =concentración plasmática
 ke_0 = constante de eliminación de lugar de acción. t = tiempo

2.5. Modelos farmacocinéticos integrados en los sistemas TCI para uso clínico

Actualmente, los modelos farmacocinéticos comercializados para ser utilizados en adultos son:



Propofol: Marsh y Schnider

Remifentanilo: Minto

Alfentanilo: Maitre y Scott

Sufentanilo: Gepts

Figura 11. Salida gráfica de un sistema TCI (Orchestra, Fresenius'Kabi) para dos agentes anestésicos, propofol y remifentanilo, donde se muestran las evoluciones temporales de concentraciones de plasma y efecto.

Parámetros biométricos solicitados para iniciar la configuración del Sistema TCI en adultos:

- Edad: desde 15 hasta 100 años.
- Peso: desde 30 a 150 Kg
- Sexo
- Talla

Por defecto, el sistema calcula la superficie corporal, el índice de masa corporal (IMC) y el índice de masa magra (IMM).

En la práctica clínica de la anestesia total intravenosa mediante sistemas TCI, (TIVA-TCI) los fármacos comúnmente asociados son el propofol y el remifentanilo con sus respectivos modelos matemáticos (94,95)

El modelo **Marsh** diseñado para la administración de propofol es una versión adaptada del modelo Gepts, en el que las constantes de velocidad son fijas, mientras que los volúmenes y el aclaramiento del compartimento son proporcionales al peso.

El modelo Marsh trabaja mejor a partir de concentraciones plasmáticas y no realiza ajustes con la edad. La dosis aumenta con el incremento de la masa corporal total.

El modelo de **Schnider**, también para la infusión de propofol tiene valores fijos para V_1 , V_3 , k_{13} y k_{31} . Ajusta V_2 , k_{12} , y k_{21} para la edad, y la constante k_{10} según el peso total, la masa corporal magra y la altura.

El modelo de Schnider está configurado para su uso en modo sitio efecto. Es el más adecuado para el paciente anciano o inestable.

El Modelo **Minto** es el utilizado para la administración de remifentanilo. Al igual que el modelo Schnider incorpora variables como peso, edad, índice de masa corporal e índice de masa magra. Está concebido para trabajar en modalidad concentración efecto y también presenta mejores condiciones para el paciente anciano o inestable.

En los modelos cinéticos de Propofol (Schnider) y de Remifentanil (Minto) se ha incluido la **ecuación de James** para el cálculo de dicha masa magra en Kg, como covariable de corrección. (96)·(33) Ecuación 3.

La masa magra ayudaría a definir el tamaño del compartimento V2, donde se ubicaría el músculo en este modelo distributivo.

Hombres: $1.10 \times \text{peso(kg)} - 128 \times [\text{peso(kg)}^2 / \text{altura(cm)}^2]$ **ec 3**

Mujeres: $1.07 \times \text{peso(kg)} - 148 [\text{peso(kg)}^2 / \text{altura(cm)}^2]$

Con la ecuación de James y el progresivo aumento del peso corporal, el cálculo del IMM sería válido hasta valores de IMC de 35 Kg/m² en mujeres y 40 Kg/m² en hombres, límite a partir del cual, el IMM comenzaría a decrecer hasta hacerse incorrectamente negativo.

Recomendaciones:

- No usar los modelos Minto y Schnider en pacientes con IMC superiores a los comentados.(97)
- Utilizar remifentanilo o propofol en formato TIVA con sistemas manuales convencionales.
- Valorar el empleo de propofol con el modelo Marsh.
- Utilizar nuevos modelos farmacocinéticos o nuevas fórmulas para calcular el IMM.(9)

3. Modelo de Minto para Remifentanilo y Sistemas TCI

3.1. Estudio FC/FD para el remifentanilo

El modelo FC/FD de Minto (12,13) fue descrito por dicho autor y colaboradores en 1997, para la administración de remifentanilo mediante sistemas de infusión automatizados. Se estudió la farmacocinética y la farmacodinamia en 65 voluntarios sanos (38 hombres y 27 mujeres) de 20 a 85 años, teniendo en cuenta distintas covariables para ajustar el algoritmo matemático como la edad y el índice de Masa Magra (IMM), entre otras.

El experimento se estructuró en cuatro fases según la edad, el sexo y la dosis. Para el estudio farmacocinético se midieron las concentraciones de remifentanilo en sangre arterial y para el análisis farmacodinámico, el efecto se basó en las mediciones del EEG. Los participantes recibieron el opiáceo en infusión continua a una dosis variable de 1 a 8 microgramos/kg/min con una duración de 4 a 20 minutos.

El modelado farmacocinético y farmacodinámico de la población se llevó a cabo con el software NONMEM utilizando un modelo aditivo generalizado (GAM) de estimación Bayesiana para identificar los siguientes apartados: las relaciones lineales y no lineales entre los volúmenes y los aclaramientos individuales, el efecto en el EEG, y distintas covariables de los voluntarios como la edad, el sexo, el peso, la altura, la superficie corporal y el índice de masa magra.

Los resultados de los modelos simple (sin covariables) y complejo (con covariables) se evaluaron prospectivamente en otros 15 participantes sanos de entre 41 y 84 años.

El efecto del remifentanilo se cuantificó a partir del análisis del parámetro Spectral Edge Frequency (SEF 95) derivado de la monitorización del EEG.

Aunque en un primer momento se aceptó que el parámetro univariante canónico (CUP) descrito por Gregg (98) y Gambús (99) representaba una medición más consistente del efecto del opiáceo, Minto y sus colaboradores justificaron la elección del SEF95 para mantener una coherencia en la cuantificación del efecto con otros autores, (15,100,101)(102) que investigaron sobre la influencia de la edad en los cambios del EEG por opioides.

Sobre la base de los valores farmacocinéticos y farmacodinámicos típicos, se calcularon nomogramas para la dosis en bolo y la infusión continua intravenosa.

3.2. Coeficientes del modelo de Minto

Los coeficientes obtenidos del modelo FC/FD de Minto para el remifentanilo, con el mejor ajuste para las mediciones de sangre arterial y del SEF95 dependen de la edad del paciente, la masa corporal magra y el sexo

Los parámetros del modelo y las constantes de velocidad se muestran a continuación(48)

FARMACOCINÉTICA

$$V_1 (l) = 5,1 - 0,0201 (\text{edad}-40) + 0,072 (\text{IMM}-55)$$

$$V_2 (l) = 9,82 - 0,0811 (\text{edad}-40) + 0,108 (\text{IMM}-55)$$

$$V_3 (l) = 5,42$$

$$CL_1 (l \text{ min}^{-1}) = 2,6 - 0,0162 (\text{edad}-40) + 0,0191 (\text{IMM}-55)$$

$$CL_2 (l \text{ min}^{-1}) = 2,05 - 0,0301 (\text{edad}-40)$$

$$CL_3 (l \text{ min}^{-1}) = 0,076 - 0,0113 (\text{edad}-40)$$

$$K_{10} (\text{min}^{-1}) = CL_1 / V_1 = 2,6 - 0,0162 (\text{edad}-40) + 0,0191 (\text{IMM}-55) / V_1$$

$$K_{12} (\text{min}^{-1}) = CL_2 / V_1 = 2,05 - 0,0301 (\text{edad}-40) / V_1$$

$$K_{13} (\text{min}^{-1}) = CL_3 / V_1 = 0,076 - 0,0113 (\text{edad}-40) / V_1$$

$$K_{21} (\text{min}^{-1}) = CL_2 / V_2$$

$$K_{31} (\text{min}^{-1}) = CL_3 / V_3$$

FARMACODINÁMICA

$$Ke_0 (\text{min}^{-1}) = 0,595 - 0,007 (\text{edad}-40)$$

$$\text{IMM, hombre} = 1,1 \text{ peso} - 128 (\text{peso}/\text{altura})^2$$

$$\text{IMM, mujer} = 1,07 \text{ peso} - 148 (\text{peso}/\text{altura})^2$$

3.3. Simulaciones del modelo Minto para remifentanilo

Con el objetivo del estudio del comportamiento del modelo obtenido en distintas condiciones, se realizaron simulaciones estocásticas² generadas por el software NONMEN de tres poblaciones de 500 individuos que incluían pacientes de 20, 50 y 80 años e IMM de 55 kg.

² Un modelo es estocástico cuando al menos una variable del mismo es considerada como un dato al azar y las relaciones entre variables se obtienen por medio de funciones probabilísticas. Permite simulaciones de la variabilidad esperada en la respuesta.

En todas ellas se examinaron las predicciones dadas en: a) el efecto máximo del EEG en respuesta a un bolo de remifentanilo, b) el efecto del EEG en el estadio estacionario durante una infusión y c) el curso temporal del efecto del fármaco.

Se realizaron simulaciones para analizar el tiempo necesario en conseguir una disminución del 20%, 50% y 80% de la concentración del remifentanilo en el sitio efecto después de una infusión de duración variable. Finalmente, se estudió la capacidad de titular el fármaco administrado según una dosis de infusión a velocidad constante.

a) Bolo intravenoso

Las muestras se obtuvieron de tres participantes con IMM de 55 kg y edades de 20, 50 y 80 años, para examinar las diferencias en el inicio del efecto del remifentanilo respecto a la edad. Posteriormente, se varió la edad y el IMM en un rango de 20 a 80 años y de 35 a 75 kg, para determinar su influencia en el Vd_{pe}

$$Vd_{pe} = \text{Dosis bolos} / C_p \text{ al alcanzar la } Emáx \quad (Emáx = \text{efecto máximo})$$

Con la administración de un bolo intravenoso, la dosis necesaria para conseguir un efecto en la biofase se obtiene a partir del volumen de distribución cuando se alcanza la C_e máxima (Vd_{pe}).

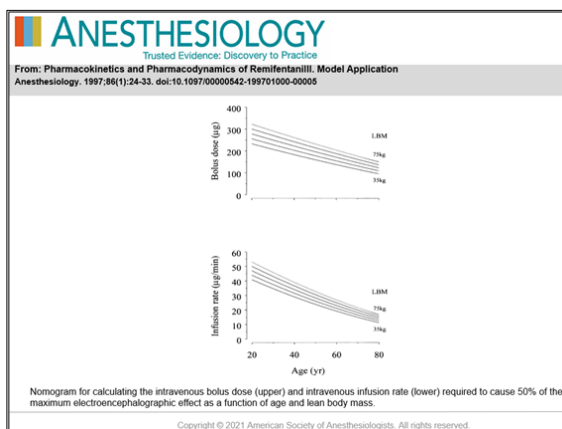


Figura 12. Nomograma para el calcular la dosis de bolo requerido hasta alcanzar el pico del 50% del efecto máximo del EEG en función de la edad y el IMM.

En la Figura 12 se muestra el nomograma descrito por Minto et al, para calcular la dosis de bolo requerido hasta alcanzar el pico del 50% del efecto máximo del EEG en función de la edad y el IMM.

Para cualquier índice de masa magra, una persona de 80 años necesitará aproximadamente la mitad de la dosis que un joven de 20 años para conseguir el mismo efecto máximo en el EEG. La implicación es que la dosis inicial del bolo en los individuos de edad avanzada debe ajustarse por razones farmacodinámicas (mayor sensibilidad), y no por las diferencias en la farmacocinética o la ke_0 .

b) Infusión intravenosa

Todos los individuos de cada grupo de edad recibieron la misma velocidad de infusión calculada para producir el 50% del efecto máximo de EEG en estado estacionario de una persona estándar de 50 años.

El modelo Minto estimó las tasas de infusión administradas mediante una bomba de infusión automatizada para mantener el 50% del efecto máximo del EEG a diferentes edades (20, 30, 40, 50, 60, 70 y 80 años y IMM de 55 kg). Estas dosis se calcularon después de un bolo inicial para lograr rápidamente la C_e deseada.

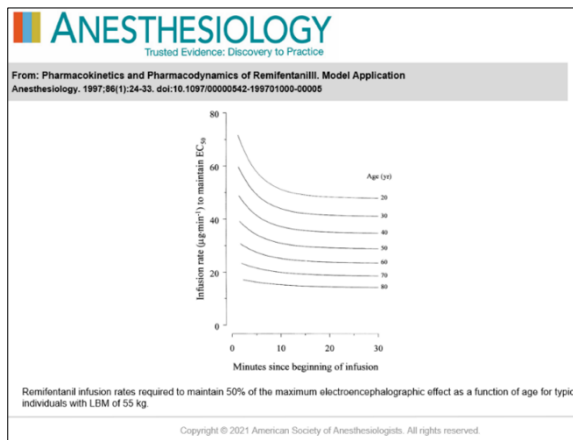


Figura 13. Tasas de infusión administradas mediante un sistema TCI programado para mantener el 50% del efecto EEG en individuos típicos de cada década.

En la Figura 13, Minto et al. representa las tasas de perfusión administradas por una bomba de infusión controlada por ordenador y programada para mantener el 50% del efecto EEG en individuos típicos de cada década. En los jóvenes, la velocidad de infusión disminuyó aproximadamente un 25% en los primeros 15 minutos, mientras que en los ancianos la velocidad de infusión fue casi constante una vez que se alcanzó la C_e objetivo.

c) Recuperación de una infusión prolongada

Para investigar la influencia de la edad en el periodo de recuperación después de una infusión prolongada se determinaron los tiempos decrementales de la Ce del 20%, 50% y 80%, para individuos típicos de 20 y 80 años con IMM de 55 kg. Seguidamente, se evaluó el efecto de la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica en cada grupo de edad y se calcularon los tiempos de disminución de la Ce al 50% para cada una de las tres poblaciones de 500 individuos de 20, 50 y 80 años con un IMM de 55kg.

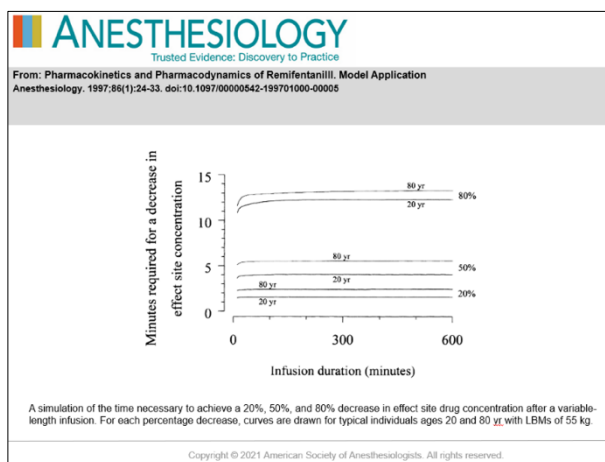


Figura 14. Tiempo necesario para la disminución de la concentración en el lugar del efecto tras la finalización de una infusión en estado pseudoestacionario para personas con un peso corporal típico de 55 kg y edades de 20 y 80 años

La Figura 14. muestra el tiempo necesario para la disminución de la concentración en el lugar del efecto tras la finalización de una infusión en estado pseudoestacionario para personas con un peso corporal típico de 55 kg y edades de 20 y 80 años.

Los tiempos típicos necesarios para que las concentraciones de remifentanilo disminuyan en un 20%, 50% y 80% tras una administración prolongada son rápidos y se ven poco afectados por la edad o la duración de la infusión.

d) Titulación

Debido a la naturaleza evanescente del remifentanilo, se tituló el efecto utilizando una infusión a velocidad constante en lugar de una bomba automatizada TCI.

Para comparar la titulación de la Ce a diferentes edades se simuló la respuesta administrando infusiones escalonadas según una tasa constante.

Para los participantes de 20 y 80 años, la velocidad de infusión (R) requerida para lograr el 20%, 50% y 80% de la Ce en estado estacionario se calculó de acuerdo con:

$$R = Cl_1 \times CE_{50}$$

R velocidad de infusión

Cl₁ (aclaramiento metabólico)

CE₅₀ (dosis bolo para conseguir el 50% del efecto máximo de EEG) ajustados por edad.

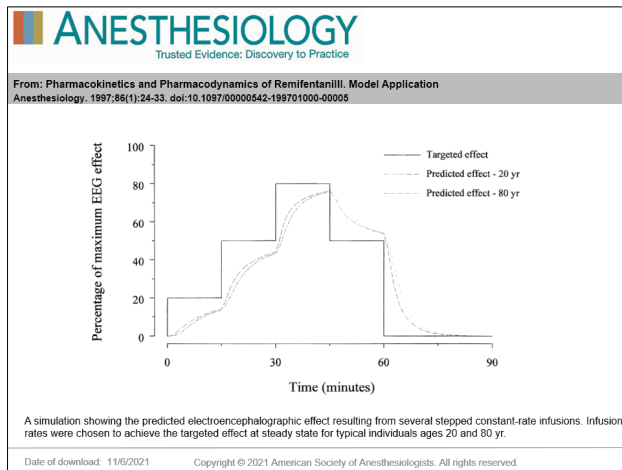


Figura 15. Efecto del EEG frente a los perfiles de tiempo para personas de 20 y 80 años que recibieron infusiones escalonadas de velocidad constante dirigidas al 20%, 50% y 80% del efecto máximo del EEG

La Figura 15 representa el efecto del EEG frente a los perfiles de tiempo para personas de 20 y 80 años que recibieron infusiones escalonadas de velocidad constante dirigidas al 20%, 50% y 80% del efecto máximo del EEG. En un plazo de 15 minutos, el efecto previsto se acercaba al efecto deseado en ambas edades, aunque el ritmo de cambio era ligeramente más rápido en los jóvenes que en los ancianos.

3.4. Rangos admisibles del modelo de Minto para TCI

En la tabla 1, se muestran los rangos admisibles de diferentes variables para la administración de remifentanilo con el modelo de Minto.

MINTO -TCI - REMIFENTANILO	DEPENDE DE LA EDAD Y EL IMM
Edad (años)	15-100 a
Peso (Kg)	30-200 Kg
Límites de IMC Kg/m ² Hombre / Mujer	42 (H) / 35 (M)
Máximo objetivo TCI	20 ng/ml
Tiempo de inducción TCI	60 segundos
Máximo flujo en TCI	1200 ml/h
Máxima Cp en Efecto	20 ng/ml límite 50 ng/ml
Tiempo de vida media sensible al contexto al 50%	3 minutos
Volumen de distribución en estado estacionario (l/Kg)	0,3-0,4
Tiempo de vida media de eliminación	8-20 minutos
Aclaramiento	40-60 l/min/Kg

Tabla 1. Parámetros TCI – Minto – Remifentanil

3.5. Puntos claves del Modelo Minto para Remifentanilo

En base a las investigaciones (12,13) descritas anteriormente se obtuvieron los siguientes resultados respecto a las covariables, edad y IMM.

3.5.1. Covariable edad

En los pacientes ancianos se recomendaría reducir a la mitad la dosis de un bolo de remifentanilo y un tercio la tasa de infusión. Esta afirmación responde a los cambios farmacocinéticos y sobre todo farmacodinámicos secundarios a la edad, como son la disminución del volumen central en un 20%, el aclaramiento metabólico en un 30%, la reducción al 50% de la CE₅₀ y también una ke₀ menor que contribuye a tiempos de equilibrio más lentos. A mayor edad, menor ke₀. Ecuación. 4

$$ke_0 = 0.595 - 0.007 (Edad - 40) \quad \text{ec. 4}$$

Basándose en los hallazgos del EEG de la población geriátrica, la reducción del 50% de la CE₅₀ implicaría un descenso del 50% en las velocidades de infusión. Sin embargo, el aclaramiento en los ancianos es de aproximadamente el 66% en comparación con los más jóvenes, lo que disminuye aún más, las tasas de infusión para mantener el efecto deseado del fármaco.

El resultado de las variaciones en la potencia y el aclaramiento del remifentanilo en la población geriátrica representa reducir un tercio la tasa de infusión respecto a una persona más joven ($66\% \times 50\% = 33\%$).

Aunque el tiempo en alcanzar la concentración del efecto máximo ($E_{m\acute{a}x}$) es casi el doble en los pacientes a\u00f1osos, las simulaciones de bolo e infusi\u00f3n de remifentanilo muestran un r\u00e1pido inicio y una duraci\u00f3n m\u00e1s prolongada del efecto en el grupo de ancianos, cuya dosis no se ha ajustado a la edad. El resultado final consiste en unas C_e que aumentan m\u00e1s r\u00e1pidamente y permanecen m\u00e1s altas, con relaci\u00f3n a la CE_{50} .

3.5.2. Covariable \u00cdndice de masa magra (IMM)

Minto incorpora la ecuaci\u00f3n de James, Ecuaci\u00f3n 3, en su modelo para obtener el \u00cdndice de masa magra como covariable en el c\u00e1lculo de las concentraciones objetivo.

$$\begin{aligned} \text{IMM, hombre} &= 1,1 \text{ peso} - 128 (\text{peso/altura})^2 \\ \text{IMM, mujer} &= 1,07 \text{ peso} - 148 (\text{peso/altura})^2 \end{aligned} \quad \text{ec. 3}$$

Con \u00cdndices de masa corporal (IMC) excesivos ($> 35 \text{ kg/m}^2$ en mujeres y $> 40 \text{ kg/m}^2$ en varones), el IMM seg\u00fan la f\u00f3rmula de James, alcanza un valor cercano a cero o incluso negativo.

Como resultado, el sistema se satura y el modelo Minto predice esquemas de infusi\u00f3n relativamente m\u00e1s bajos, debido a la estimaci\u00f3n incorrecta del IMM que contribuye al aclaramiento del remifentanilo. Todos los sistemas TCI comercializados disponen de un mecanismo de seguridad que bloquea la utilizaci\u00f3n del modelo Minto en estas condiciones. Ver los rangos admisibles en la Tabla 1.

Respecto a la farmacocin\u00e9tica, las variables del modelo dependientes de la edad y el IMM son los vol\u00famenes V_1 , V_2 y la constante de distribuci\u00f3n k_{10} . Este modelo muestra vol\u00famenes muy peque\u00f1os y constantes de distribuci\u00f3n con k_{10} altas (103).

Mientras que la edad afectaba a la constante de distribuci\u00f3n ke_0 , el IMM no influye en la farmacodinamia. Finalmente, durante el desarrollo del modelo no se observ\u00f3 ninguna influencia del sexo en cualquiera de los par\u00e1metros farmacocin\u00e9ticos o farmacodin\u00e1micos descritos.

4. Modelización Farmacodinámica

4.1 Modelización farmacodinámica

Dos enfoques o metodologías. PK-PD y K-PD

El modelado FCFD o en inglés modelado PK-PD es un conjunto de técnicas de ajuste u optimización de funciones matemáticas que, describen distintos aspectos de la administración de fármacos. Fundamentalmente se distinguen dos procesos, la farmacocinética (FC) y la farmacodinámica (FD). La FC sería la representación teórica del comportamiento temporal de las concentraciones plasmáticas o tisulares del fármaco en el organismo, y la FD la representación teórica de la manifestación temporal del efecto y su relación con las concentraciones plasmáticas, es decir, cómo el fármaco influiría en el organismo por los efectos que produce.

Al ser dos aspectos diferentes de la administración de un fármaco en el organismo, su descripción matemática también es distinta. De este modo, la modelización FC se basa por lo general, en modelos compartimentales descritos a partir de ecuaciones diferenciales lineales de primer orden, por ejemplo, el modelo lineal de los tres compartimentos, mientras que la modelización FD se presenta como una única ecuación diferencial lineal y una función no lineal.

La descripción completa de los efectos del fármaco engloba tanto a la FC como a la FD. Para el desarrollo de la Farmacodinamia se requiere además de la medición del efecto del fármaco, una modelización previa de la FC obtenida por mediciones simultáneas del fármaco en el plasma sanguíneo (**metodología PK-PD**), o en ausencia de dichas mediciones sanguíneas se estimarán las concentraciones plasmáticas del fármaco basándose en algún modelo PK previo (**metodología K-PD**).

En la literatura se escribe igual tanto el modelo como la metodología. Por ejemplo, la abreviatura PK-PD se refiere tanto a un modelo FC/FD ya establecido, como a la metodología de cálculo PK-PD versus K-PD.

En este capítulo, en adelante, aparte de la mención explícita de si se habla de modelo o de metodología se usará preferentemente las abreviaturas en español (FC, FD) para referirnos a los modelos, y las abreviaturas en inglés (PK-PD, K-PD) al tratar las metodologías de obtención de los modelos.

Para la creación de un modelo FD partiendo de los efectos medidos en una población a estudio se calculará un nuevo modelo FC sustentado en las concentraciones plasmáticas del fármaco. La metodología PK-PD es el enfoque a priori más preciso, pero también el más caro debido al elevado coste que representa las múltiples determinaciones plasmáticas que se realizarán a cada individuo y grupo. Por el contrario, el método K-PD no requiere de la extracción de muestras sanguíneas para calcular la concentración del fármaco, sino de la simulación de un modelo FC previamente validado, que proporcione una estimación adecuada de la concentración plasmática del fármaco a estudio. Si bien, en ocasiones la estimación de la concentración plasmática en individuos puede dar diferencias significativas con respecto a la medición real en sangre, a nivel poblacional las estimaciones tienden a ser más precisas. De hecho, diferencias individuales entre plasma en sangre y estimadas se pueden dar igualmente bajo la metodología PK-PD.

Las dos condiciones necesarias para el uso de un modelo FC preexistente como indicador de la concentración de fármaco son: 1) La población en la que se basa el modelo FC anterior será representativo de los individuos, 2) Las concentraciones del fármaco administradas a la población en la que se apoya el modelo FC previo son equivalentes.

4.2 Modelo farmacocinético. Formulación del modelo tricompartmental

El sistema de ecuaciones que describen el modelo tricompartmental fue descrito por Gibaldi y Perrier et al. 1982 (104) Un sistema de ecuaciones diferenciales que describen la transferencia de masa entre tres compartimentos y fuera del organismo, Ecuación 5.

$$\begin{aligned}\frac{dC_1(t)}{dt} &= -K_{11}C_1(t) + K_{21}C_2(t) + K_{31}C_3(t) + \frac{1}{V_1}d(t) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} &= K_{12}C_1(t) - K_{21}C_2(t) \\ \frac{dC_3(t)}{dt} &= K_{13}C_1(t) - K_{31}C_3(t)\end{aligned}\quad \text{ec.5}$$

Más detalles de la descripción y significado fisiológico de cada parte del modelo, se describen en los capítulos 2 y 3.

Independientemente del significado de cada variable y parámetro del modelo, en términos matemáticos, está compuesto por: a) un conjunto de parámetros $\psi = \{k_{11}, k_{12}, k_{21}, k_{31}, k_{13}, k_{11}, V_1\}$; b) variables internas (C_2, C_3); c) variable de entrada $X = d$ (dosis) y d) variable de salida $Y = C_1$ (concentración en plasma).

La modelización farmacocinética se basa en el cálculo de los parámetros del modelo ψ , mediante métodos de optimización, que den a partir de un conjunto de valores de entrada X , la mejor predicción de sus correspondientes valores de salida Y , donde X e Y , son pares de valores experimentales.

4.3 Formulación del modelo farmacodinámico

Las Ecuaciones 6 y 7 definen el efecto del fármaco a partir de una estimación de la concentración del fármaco en plasma, $C_p(t)$, bien sea por medición en sangre o por simulación de un modelo FC. La ecuación 6 explica la relación temporal entre el plasma y el efecto, es decir, la relación temporal (retraso) entre la concentración plasmática y una concentración (virtual) del fármaco en la biofase. Por su parte, la ecuación 7 representa la magnitud entre la concentración de plasma y el efecto observado.

La ecuación 7 mediante una función no lineal (estática, independiente del tiempo) describe la magnitud del efecto observado en base a la concentración en la biofase, calculada por la ecuación 6.

$$\frac{dC_e(t)}{dt} = Ke_0 C_1(t) - Ke_0 C_e(t) \quad \text{ec.6}$$

$$\text{Efecto} = E(t) = E_{max} \frac{C e^\gamma(t)}{C e^\gamma(t) + EC_{50}^\gamma} \quad \text{ec.7}$$

Independientemente del significado de cada variable y parámetro del modelo, matemáticamente consiste en un conjunto de parámetros, $\psi = \{k_{e0}, E_{min}, E_{max}, EC_{50}, \gamma\}$, una variable de entrada $X = C_1$ (concentración en plasma) y una variable de salida $Y = E$ (efecto del fármaco).

La modelización farmacodinámica al igual que la modelización farmacocinética se basa en el cálculo de los parámetros del modelo ψ , mediante métodos de optimización, que a partir

de un conjunto de valores de entrada X , den la mejor predicción de sus correspondientes valores de salida Y siendo X e Y pares de valores experimentales.

A diferencia de la modelización farmacocinética en la que la entrada es un valor observado o medido $X = \text{dosis}$, en la modelización farmacodinámica en cambio, la entrada puede ser un valor medido, como sería la concentración del fármaco en plasma a partir de determinaciones de muestras sanguíneas (PK-PD) o bien por estimaciones de dicha concentración según un modelo FC previo validado K-PD).

El concepto del modelado K-PD (105) se utilizó por primera vez en el campo de la anestesia para el fármaco vecuronio (106) Conceptualmente, si las estimaciones del modelo FC son aceptables (dentro del mismo orden de magnitud que las determinaciones obtenidas con datos plasmáticos reales y sus correspondientes ajustes), la modelización FD basada en las predicciones del modelo FC es válida.

En esta tesis, se evalúa la capacidad del modelo FC/FD de Minto a la hora de predecir el efecto del remifentanilo en los valores de la algometría. En cuanto a la farmacocinética, consideramos válido el modelo FC de Minto, ya que se obtuvo a partir de mediciones reales de la concentración de remifentanilo en sangre arterial. Por otro lado, evaluamos si la FD de Minto es correcta para predecir el efecto en la algometría.

Aunque se parte de valores obtenidos en sangre como entrada X , su salida Y , que cuantificaría el efecto se obtendría de las mediciones del EEG. Nos cuestionamos si reflejan realmente los efectos analgésicos del remifentanilo, por lo menos, a las dosis utilizadas en sedaciones.

Como se mostrará, las predicciones del modelo FC/FD de Minto son incorrectas al describir las evoluciones temporales de los valores dados por la algometría. Estos resultados invalidarían como mínimo, el modelo FD de Minto basado en el EEG. Si además existiera en nuestro estudio, una gran desviación de las predicciones FC de Minto con respecto a las concentraciones plasmáticas reales, esto no haría más que extender la invalidez del modelo de Minto también en la parte farmacocinética.

En la Figura 16 se esquematizan los rangos de aplicación de las dos metodologías según el modelo a estimar.

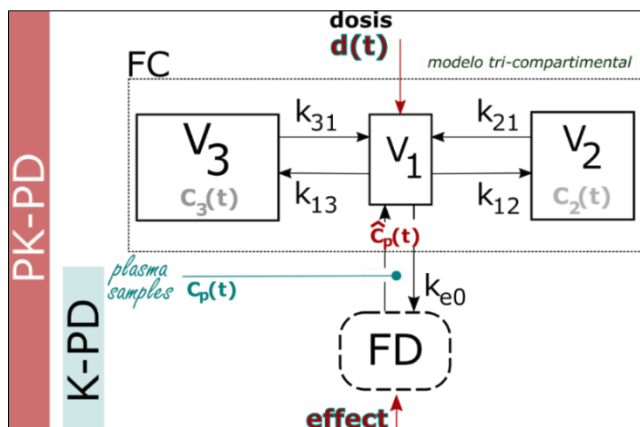


Figura 16. Representación de las metodologías PK-PD y K-PD de modelización FD.

4.4. Modelización. Estimación de los parámetros del modelo

Optimización de modelos de efecto mixtos. Algoritmo SAEM

Cualquier tipo de modelización requiere de un conjunto de datos pareados. Datos de entrada al modelo, y sus correspondientes valores de salida denominados por ejemplo X e Y, a parte de las covariables que se quieran incluir en la definición de los parámetros del modelo. Por ejemplo, los datos necesarios para la modelización farmacocinética requieren mediciones simultáneas de las dosis administradas del fármaco, $d(t)$, y de sus correspondientes concentraciones plasmáticas $C_p(t)$. En cambio, en el modelado farmacodinámico, los datos requeridos para la entrada del modelo serían las concentraciones plasmáticas $C_p(t)$ procedentes de mediciones reales (metodología PK-PD), o bien obtenidas por estimaciones de las concentraciones en plasma dadas por simulaciones de un modelo farmacocinético previo, $\hat{C}_p(t)$ (metodología K-PD). Todo ello, con las correspondientes mediciones del efecto del fármaco como datos de salida del modelo farmacodinámico.

En la Figura 17 se ilustra los datos necesarios según el tipo de modelización a realizar.

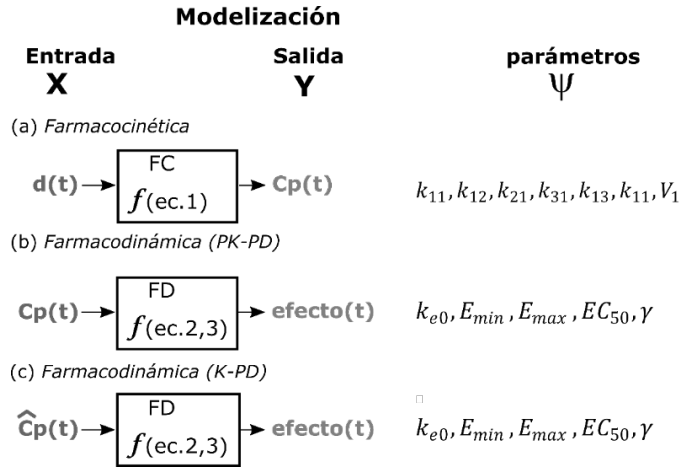


Figura 17. Datos de entrada y salida (X, Y) necesarios para la modelización FC, y FD bajo el enfoque PK-PD y K-PD. Parámetros de los modelos a estimar.

Debido a que esta tesis se centra exclusivamente en la modelización FD del remifentanilo bajo la metodología K-PD, como datos de entrada X se usarán las estimaciones de las concentraciones de remifentanilo en plasma obtenidas a partir de las simulaciones del modelo farmacocinético de Minto implementado en la bomba TCI.

Un conjunto de datos longitudinales típico consiste en las observaciones recopiladas de N individuos (por ejemplo, sujetos de un ensayo clínico).

Suponemos que "ni" observaciones han sido recogidas en el sujeto "i", $y_i = \{y_{i1}, \dots, y_{ini}\}$, en puntos de diseño o entrada $x_i = \{x_{i1}, \dots, x_{ini}\}$ (en un ensayo clínico, "x" suele ser el tiempo o la dosis).

El modelo estadístico para cada observación y_{ij} está dado por la Ecuación 8.

$$y_{ij} = f(\psi_i, x_{ij}) + g(\psi_i, \sigma, x_{ij})\epsilon_{ij} \tag{ec.8}$$

En la Ecuación 8, la función f representa el modelo estructural, que describe la evolución del proceso modelado, mientras que la función g caracteriza el modelo de error residual, más concretamente su varianza, y puede depender de parámetros adicionales σ .

Se asume que la variabilidad entre sujetos es capturada por el vector de parámetros individuales ψ_i , y que los errores ij son muestras aleatorias de la distribución normal estándar, y son independientes de los ψ_i .

Una vez definidos los datos de entrada $\{X, Y\}$, y la formulación matemática f que describe el fenómeno bajo estudio, se estimarán los valores de todos los parámetros del modelo pertenecientes a f , el vector ψ , que dé el mejor ajuste (menor error) entre los datos Y observados, así como los valores predichos por el modelo según la entrada X aplicada a f .

Los parámetros del modelo se engloban en el vector ψ , siendo ψ_i el vector de parámetros individuales para el sujeto i . Característica de la modelización de modelos mixtos, donde dentro de una optimización de parámetros global ψ se estudia la variabilidad entre sujetos, ψ_i . Si f define la farmacocinética según la formulación del sistema de ecuaciones diferenciales, Ecuación 5, el vector de parámetros individual ψ_i a estimar, contendrá las constantes temporales de distribución k y el volumen de distribución V_1 . Esto es $\psi_i = \{k_{11}, k_{12}, k_{21}, k_{31}, k_{13}, k_{11}, V_1\}$. Por otra parte, si f define la farmacodinámica, según las ecuaciones 6 y 7, el vector de parámetros individual ψ_i a estimar, contendrá la constante temporal de distribución ke_0 y los parámetros que definen la función no lineal de Hill, $\psi_i = \{k_{e0}, E_{min}, E_{max}, EC_{50}, \gamma\}$.

Tradicionalmente, el error entre la estimación del modelo $\hat{Y}_{ij} = f(\psi_i, x_{ij})$ y el valor observado de Y_{ij} , se define como $\epsilon_{ij} = \hat{Y}_{ij} - f(\psi_i, x_{ij})$. Sin embargo, el error se puede modelar también, como se indica de forma general mediante la función g .

Cuando f no es lineal con respecto a los parámetros, la Ecuación 5 describe la forma general de modelos no lineales de efectos mixtos. El algoritmo de optimización seleccionado en esta tesis para calcular los parámetros ψ_i es el algoritmo denominado SAEM (Stochastic approximation expectation maximisation) (107), que maximiza la función de máxima verosimilitud (maximum likelihood). El algoritmo base aplicado a la modelización de modelos mixtos (modelos con estimaciones individuales) basadas en el algoritmo SAEM, pertenece al paquete SAEMIX (108) dentro del entorno estadístico R.

En la optimización se incluyen ciertas suposiciones adicionales o simplificaciones al modelo general.

Por una parte, se han supuesto que los parámetros individuales ψ_i pueden modelarse paramétricamente en función de: efectos fijos μ (población, N individuos), efectos aleatorios individuales η_i (variabilidad individual respecto a la población), y covariables específicas del sujeto c_i (edad, peso, etc.). Los parámetros se definieron en base a una relación lineal, Ecuación 9, de forma que el modelo de parámetros final definido según la relación lineal, se expresa como la Ecuación 10.

$$\phi_i = h(\psi_i) = C_i\mu + \eta_i \quad \text{ec.9}$$

$$\psi_i = h^{-1}(\mu, c_i, \eta_i) = h^{-1}(\phi_i) \quad \text{ec.10}$$

Esta formulación de los parámetros ψ_i no permitirá estimar en el modelo farmacodinámico, por ejemplo, la constante temporal ke_0 en función lineal de la covariable (edad). El ajuste del modelo nos dará una ke_0 promedio para todos los individuos (efecto fijo, μ), una Ke_0_i para cada individuo (efecto variable, variabilidad individual η_i) y covariable edad. La variabilidad individual η_i representa la diferencia del parámetro estimado para el individuo i respecto a la población.

La desviación estándar de η_i para todos los individuos, es una medida de dispersión respecto a la media. En el modelo se asume que los efectos aleatorios η_i siguen una distribución normal, $\eta_i = N(0, \omega)$.

La función h que define la distribución de los parámetros se puede definir a priori como distribución normal, distribución log-normal, o distribuciones logit y probit.

En esta tesis se ha asumido para la modelización farmacodinámica que cada uno de los parámetros $\psi_i = \{k_{e0}, E_{min}, E_{max}, EC_{50}, \gamma\}$ se distribuyen de forma log-normal, ya que esta distribución garantiza que todos los valores de estos parámetros para todos los individuos deben ser positivos.

Finalmente, el modelo de error residual g puede ser definido como constante ($g = a$) o exponencial, entre otras formulaciones. El modelo exponencial asume que las mediciones $y_{ij} > 0$ para todo i, j , mientras que el modelo constante de error asume una varianza homocedástica³ después de la transformación logarítmica.

³ Un modelo presenta homocedasticidad cuando la varianza del error condicional a las variables explicativas es constante a lo largo de las observaciones. La magnitud del error no depende estadísticamente de las observaciones.

En los cálculos de esta tesis se consideraron tanto modelos de error constante o exponencial, pero dando ambos resultados similares, se decidió escribir los resultados obtenidos bajo la definición de un modelo de error constante.

Ver el artículo de Comets et al. 2017 (108) para ampliar más detalles sobre la modelización SAEM en modelos de efecto mixtos.

4.5 Validación metodología K-PD

Simulaciones del modelo FC perturbado.

La modelización FD bajo la metodología K-PD, asume que las estimaciones del fármaco en plasma del modelo FC seleccionado, son lo suficientemente precisas respecto a la concentración en plasma real. Para ello, uno de los requisitos es que el modelo FC fuese creado para el mismo tipo de población al que se quiere estudiar su farmacodinámica.

El modelo FC de Minto utilizado en esta tesis, como estimador de la concentración plasmática del remifentanilo se definió para una población con características demográficas que engloban a nuestra población de estudio (13) y que fue posteriormente validado, con mediciones sanguíneas en otros pacientes distintos a los del ajuste (109).

No obstante, siempre hay que tener en cuenta los riesgos que los errores en la estimación FC pudieran influir significativamente en los resultados y conclusiones farmacodinámicas presentados en esta tesis.

Con este propósito, se han realizado simulaciones basadas en el modelo FC perturbado de Minto. Se pretende demostrar si en el supuesto de que existieran diferencias significativas entre las estimaciones FC de Minto y las concentraciones plasmáticas reales, estas diferencias sesgarían el análisis farmacodinámico K-PD suficientemente, como para invalidar la metodología a fin de explicar los efectos observados.

Sobre el perfil temporal de las dosis administradas de remifentanilo, $d(t)$, a las $N=70$ pacientes del estudio, se generaron nuevas estimaciones plasmáticas procedentes de las perturbaciones de los parámetros individuales definidos por el modelo farmacocinético de Minto, $\psi_i = \{k_{11}, k_{12}, k_{21}, k_{31}, k_{13}, k_{11}, V_1\}$. Es decir, para cada sujeto "i" se obtuvieron M nuevas estimaciones plasmáticas a partir de la distorsión de los valores ψ_i dados por Minto.

Los parámetros fueron distorsionados aleatoriamente bajo una distribución logarítmica normal, lo que garantizó el mismo signo para el valor del parámetro de Minto con el nuevo valor del parámetro perturbado. Para cada uno de los parámetros se introdujeron perturbaciones alrededor del 30 % del valor dado por el modelo de Minto. Para cada paciente se realizaron $M=15$ nuevas simulaciones, dando así un total de $N \times M$ ($70 \times 15 = 1.050$) nuevas estimaciones plasmáticas distorsionadas respecto a los valores del modelo Minto.

Una vez obtenidas las $M \times N$ estimaciones plasmáticas perturbadas respecto a las N estimaciones de Minto, estas fueron usadas como entradas X para un modelado FD de enfoque K-PD. Consecuentemente, cada simulación distorsionada de un paciente se pareó con la correspondiente observación del efecto. Así pues, se realizó un modelado FD basado en una población de $M \times N$. Finalmente, se evaluó si aquellas perturbaciones o errores plasmáticos simulados más extremos podían explicar los valores de los parámetros obtenidos en el estudio farmacodinámico con las simulaciones (sin perturbar) FC de Minto.

Si los parámetros más extremos obtenidos bajo la perturbación no se acercan suficientemente a los valores obtenidos de los parámetros sin perturbar, indicarían que, aunque hubiese un error en la estimación FC de Minto equivalente a la perturbación introducida, esta no invalidaría la estimación farmacodinámica de Minto.

5. Algometría

Cualquier test de dolor que sirva de referencia para la investigación farmacodinámica debe ser lo suficientemente sensible para proporcionar una buena curva de concentración-respuesta, con mínimos efectos temporales o de placebo. Además, debe tener poca variabilidad entre sujetos y reducir al máximo la aparición de cualquier tipo de sensibilización o adaptación a lo largo del procedimiento. Es también aconsejable que se adecúe fácilmente al tipo y características del experimento, a los participantes y al escenario donde se desarrollará el estudio.

La algometría es una técnica no invasiva, fácilmente cuantificable, que permite medir el umbral del dolor mediante la presión de diferentes tejidos del organismo. Es capaz de inducir una activación de las fibras aferentes nerviosas que reproducen un estímulo nociceptivo, sin que éste sea insoportable o se observe una fatiga/adaptación rápida a la presión (110)

Es un método bien conocido, tanto en la práctica clínica como en la investigación para generar de forma experimental y controlada, un estímulo agudo doloroso a la presión. Luginbühl et al (111) compararon cinco pruebas experimentales de dolor para medir los efectos analgésicos del alfentanilo. El dolor producido por estímulos eléctricos, a la presión y al agua helada, pero no el dolor provocado por calor o isquemia, proporcionaron curvas de concentración-respuesta significativas desde el punto de vista clínico. Al mismo tiempo Kim et al. (112) demostraron que los modelos de dolor provocados por el calor o la presión eran sensibles y aptos para su uso en investigación.

Igualmente, se han publicado diferentes estudios cuyos resultados validan y avalan coeficientes adecuados de confiabilidad inter e intraevaluador, en diferentes localizaciones del cuerpo humano. (113–117)

Los inicios para evaluar la sensibilidad individual al dolor se remontan a 1934 de la mano de **Libman** (118) Describía un método simple y no invasivo que consistía en presionar el pulgar contra la punta del hueso mastoideo y luego deslizar el dedo hacia adelante, empujando contra la apófisis estiloides.

Su principal desventaja era la imposibilidad de cuantificar la presión aplicada y medir de manera objetiva la intensidad del estímulo. Figura 18.

En 1954, Keele sugirió que el algómetro de presión era preferible al test de Libman, ya que permitía medir las lecturas de los estímulos nociceptivos (119)

Posteriormente, surgió el **algómetro de Fischer**, que sigue utilizándose en el dolor crónico y en programas de rehabilitación. En esencia es un dinamómetro graduado. Figura 19. El examinador presiona la punta contra la piel del paciente con una fuerza cada vez mayor; la prueba se detiene cuando el sujeto refiere dolor, y se registra la fuerza aplicada. Habitualmente se utiliza una punta redonda de 1 cm² de superficie para evaluar el dolor por presión en los músculos o sobre las inserciones tendinosas (120)



Figura 18. Test de Libman. Vernon et al. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics 2010, 33 (1), 20-28



Figura 19. Algómetro de Fischer

La evolución más actualizada corresponde a los **algómetros de presión electrónico** tipo Somedic II®, Stockholm, Sweden utilizado en este estudio, Figura 20. Consisten en un mango de pistola unido a una varilla en cuyo extremo distal se localiza un calibrador con un manómetro de presión.

Dispone de tres tipos de sonda con diferentes áreas de superficie y rangos de presión para explorar distintos tejidos: a) sonda de $0,5\text{cm}^2$ con un rango de $0-1.000\text{ kPa}$; b) sonda de 1 cm^2 : con un rango de $0-2.000\text{ kPa}$; y c) sonda de 2 cm^2 : con un rango de $0-4.000\text{ kPa}$. La Figura 21 muestra un detalle de los diferentes tamaños de sonda.

Las áreas de las sondas están relacionadas con diferentes valores de presión máxima como elemento de seguridad, limitando el dolor y el daño que el dispositivo pudiera causar.

En su uso, el investigador aplica el algómetro con la sonda seleccionada sobre la zona de estudio.



Figura 20. Algómetro de presión electrónico

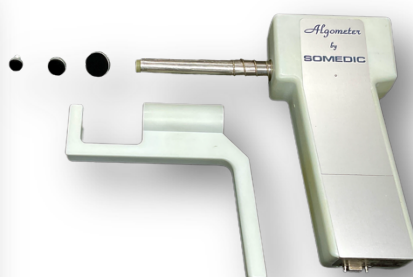


Figura 21. Tipos de sonda

El dispositivo ejerce una presión creciente a un ritmo determinado hasta que los pacientes indican verbalmente o mediante un pulsador, la aparición de dolor o sensación desagradable. En ese instante, el investigador detiene el incremento de la presión y anota el valor correspondiente. Los dispositivos modernos, como el utilizado en esta tesis, muestran los valores de presión en una pantalla digital integrada en el mango y permiten almacenar hasta 100 determinaciones en la memoria del dispositivo. En la Figura 22 se aprecia la ejecución de la técnica.



Figura 22. Ejecución de la técnica

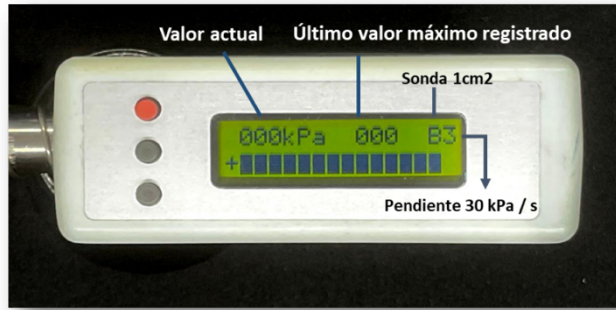


Figura 23. Información en pantalla

La Figura 23 muestra la información que aparece en la pantalla del dispositivo: 1) los valores registrados en kPa, 2) las letras A, B y C que corresponden a los diámetros de las distintas sondas del algómetro según los tejidos a explorar y 3) el número que acompaña a la letra representa el ajuste de pendiente, es decir, las diferentes tasas de aumento de presión a una velocidad constante.

Ajuste de pendiente:	Rango:	Tipo de sonda:
1: 10 kPa/s	0 – 4.000 kPa	A: 0,5 cm ²
2: 20 kPa/s	0 – 2.000 kPa	B: 1,0 cm ²
3: 30 kPa/s	0 – 1.000 kPa	C: 2,0 cm ²
4: 40 kPa/s		
5: 50 kPa/s		

5.1. Nociceptores y fibras nerviosas

El dolor nociceptivo se produce por un daño somático o visceral. Desde la zona donde se origina el estímulo nociceptivo (*sensibilidad periférica*) hasta la percepción del dolor en diferentes zonas del cerebro (*sensibilidad central*), suceden una serie de procesos neurofisiológicos que bajo el nombre común de nocicepción engloban la transducción, la transmisión, la modulación y la percepción del dolor. Véase la Figura 24.

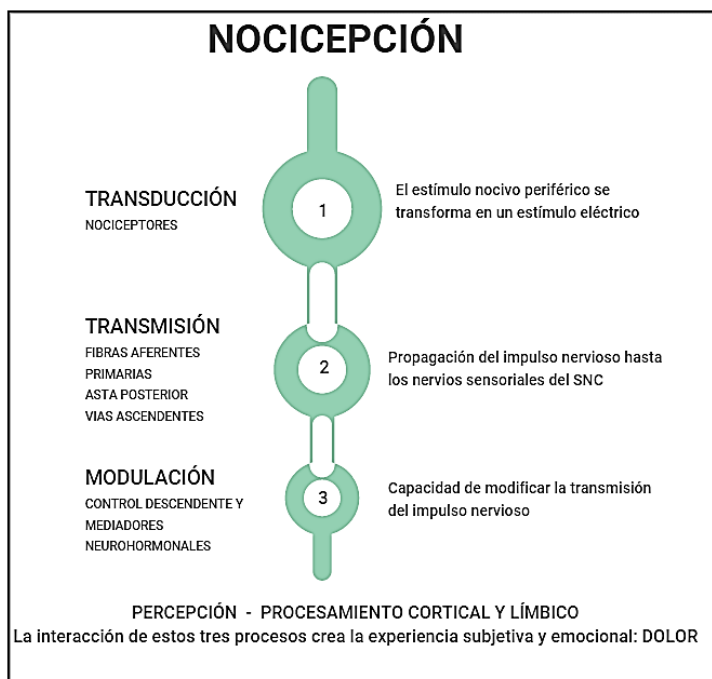


Figura 24. Mecanismo neurofisiológico de la nocicepción

Los estímulos causantes del dolor son detectados por receptores sensoriales llamados *nociceptores*. Están formados por las terminaciones de un conjunto de fibras nerviosas aferentes, más o menos mielinizadas, que conducen señales nocivas desde los tejidos somáticos y viscerales hacia la médula espinal y sistema nervioso central (tálamo, hipotálamo, ínsula, sistema límbico o corteza cerebral entre otros). La *velocidad de transmisión* está directamente relacionada con el diámetro de los axones de las neuronas sensoriales y su grado de mielinización.

La mayoría de los nociceptores tienen axones amielínicos de diámetro pequeño (**Fibras C o nociceptores polimodales**) agrupados en fascículos rodeados por células de Schwann. Representan el 80% de todos los nociceptores periféricos y transmiten información principalmente de estímulos dolorosos de características mecánicas, térmicas y químicas. En la tabla 2 se muestra la clasificación de las fibras nerviosas (motoras - sensitivas) según Erlanger y Gasser en base al tipo de fibra, función, diámetro y velocidades de conducción.

Tipo de fibra	Función	Diámetro (μm)	Velocidad (m/s)	Duración PA (mseg)	Periodo refractario (mseg)
A α	Sensitivas y motores del Sistema Nervioso Somático Motoneuronas	12 – 20	70 – 120	0,4 – 0,5	0,4 – 1
A β	Sistema Nervioso Somático (tacto – presión)	5 – 12	30 – 70	0,4 – 0,5	0,4 – 1
A δ	Sistema Nervioso Somático (motora – husos musculares)	3 – 6	15 – 30	0,4 – 0,5	0,4 – 1
B	Sistema Nervioso Somático (dolor – temperatura – tacto)	< 3	3 – 15	1,2	1,2
C – raíz dorsal	Sensibilidad cutánea (dolor – respuestas reflejas)	0,4 – 1,2	0,5 – 2	2	2
C – simpáticas	Simpáticas postganglionares	0,3 – 1,3	0,7 – 2,3	2	2

Tabla 2. Clasificación de las fibras nerviosas según Erlanger y Gass

El dolor de inicio rápido está mediado por nociceptores de **Fibras A** cuyos axones están mielinizados y las velocidades de conducción son más rápidas. La mayoría se encuentran en el rango **A δ** y se activan con estímulos mecánicos de alta intensidad, por lo que se denominan mecanorreceptores de umbral alto. Algunas de ellas responden también a estímulos térmicos(121) (122)

Las **Fibras B** son axones mielinizados con un tamaño inferior que las fibras A y con una conducción del impulso más lenta. Tienen funciones autónomas.

Las **Fibras C** son las de menor calibre, no están mielinizadas y, por tanto, su velocidad de conducción es de mayor lentitud. Tienen funciones autónomas y de transmisión del dolor.

Respecto a las vías de transmisión del estímulo, tal como se aprecia en las figuras 25 y 26, las fibras nerviosas aferentes primarias se proyectan hacia el asta dorsal de la médula espinal, que está organizada en láminas anatómicas y electrofisiológicas distintas según la nomenclatura de Rexed. (123) Los nociceptores A δ se dirigen a la lámina I así como al asta dorsal más profunda, lámina V. Los nociceptores aferentes A β de bajo umbral, de conducción rápida y que responden al tacto ligero, lo hacen en las láminas profundas (III, IV y V). Por el contrario, los nociceptores C se sitúan más superficialmente a las láminas I y II. (124)

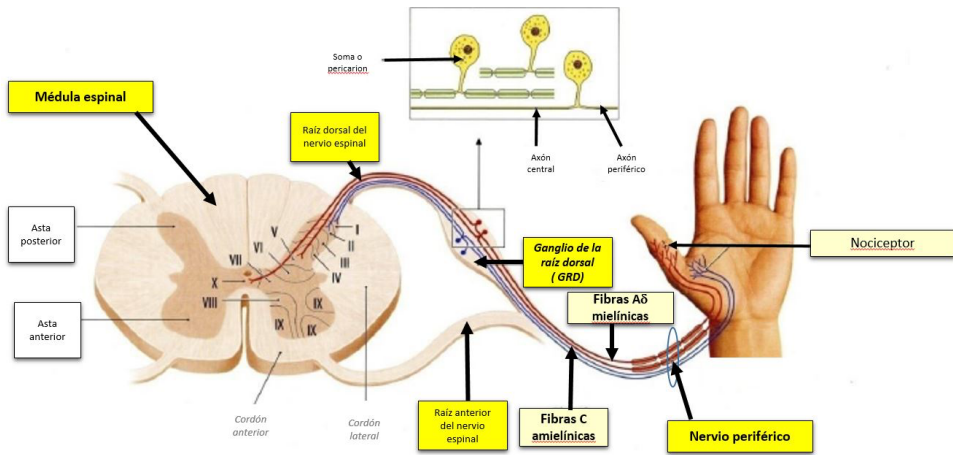


Figura 25. Transmisión del estímulo doloroso hacia la médula espinal.

Fuente: <https://dolopedia.com/categoria/transmision-del-estimulo-nociceptivo-en-la-periferia-nociceptores-y-aferencias-nociceptivas-primarias>

Las fibras aferentes primarias se proyectan hacia el asta dorsal de la médula espinal y su relación con las láminas de Rexed se muestra en la Figura 26.

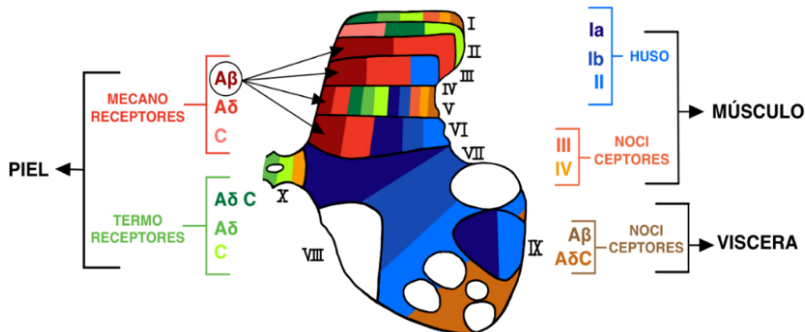


Figura 26. Fibras nerviosas aferentes primarias que se proyectan hacia el asta dorsal de la médula espinal y su relación con las láminas de Rexed

Generalmente, se piensa en el nociceptor como un portador de información unidireccional, transmitiendo estímulos nocivos desde la periferia a la médula espinal. Sin embargo, las fibras aferentes primarias tienen una morfología única, denominada pseudounipolar, en la que tanto los terminales centrales como los periféricos emanan de un tallo axonal común. De este modo, se reduce el riesgo de fallo de conducción.(125)

Las neuronas de proyección dentro de las láminas I y V (Figura 26) constituyen la principal salida del asta dorsal al cerebro.

Estas neuronas están en el origen de múltiples vías ascendentes, incluidos los tractos espinotalámico y espino-retículo-talámico, que transportan mensajes de dolor al tálamo y al tronco encefálico, respectivamente.

El primero es particularmente relevante para los aspectos sensorial-discriminativos de la experiencia del dolor, es decir, localización e intensidad, mientras que el segundo puede ser más específico para los dolores mal localizados.

Más recientemente, se ha observado un mayor interés, en las proyecciones de la médula espinal hacia la región parabraquial de la protuberancia dorsolateral, porque la salida de esta región proporciona una conexión muy rápida con la amígdala y su capacidad para procesar información relativa a la experiencia del dolor.

No existe un área cerebral única esencial para el dolor. Más bien, el dolor resulta de la activación de un grupo de estructuras, algunas de las cuales están más asociadas con las propiedades sensoriales discriminatorias (como la corteza somatosensorial) y otras con los aspectos emocionales (como la circunvolución cingulada anterior y la corteza insular). Los estudios de imágenes demuestran la activación de áreas corticales prefrontales, así como regiones que generalmente no se asocian con el procesamiento del dolor (como los ganglios basales y el cerebelo) (125)

5.2. Nocicepción aplicada a la algometría

El umbral de estimulación de los nociceptores no es constante ya que depende del tejido donde se encuentre el nociceptor. En función de su localización y características se distinguen tres **grupos de nociceptores**: Cutáneos, musculares-articulares y viscerales.

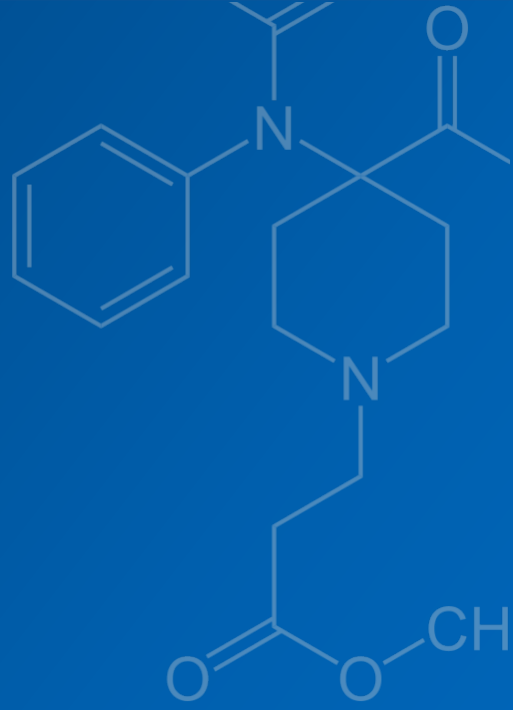
En los seres humanos sanos, la suma espacial de la incomodidad por presión o la percepción del dolor mediada por mecanorreceptores de umbral bajo (terminaciones de las fibras A β) es de mayor magnitud que la del dolor agudo o ardiente, mediado por mecanorreceptores de umbral alto (terminaciones de Fibras A δ y C). (110) Ambos tipos de receptores (mecanorreceptores y nociceptores), pueden coestimularse mediante la algometría de presión.

Mientras que la estimulación por pinchazo activa a los nociceptores cutáneos únicos, es decir, terminaciones nerviosas intraepidérmicas de fibras A δ o C, la estimulación de presión profunda por algometría activa a los receptores de presión de bajo umbral en los tejidos

subepidérmicos (discos de Merkel, corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Pacini) que engloban a las fibras cutáneas aferentes A β y a las neuronas de segundo orden en el núcleo caudalis. (126–129)

La suma espacial ⁴ de la excitación del receptor de presión de umbral bajo induce a una percepción de dolor como 'incomodidad por presión sorda', que difiere notablemente del "escozor o ardor" provocado por la estimulación con pinchazos de los nociceptores cutáneos de umbral alto.

⁴ La suma espacial es un mecanismo para provocar un potencial de acción en una neurona con información de múltiples células presinápticas. Es la suma algebraica de potenciales de diferentes áreas de entrada, generalmente en las dendritas .



03.

HIPÓTESIS

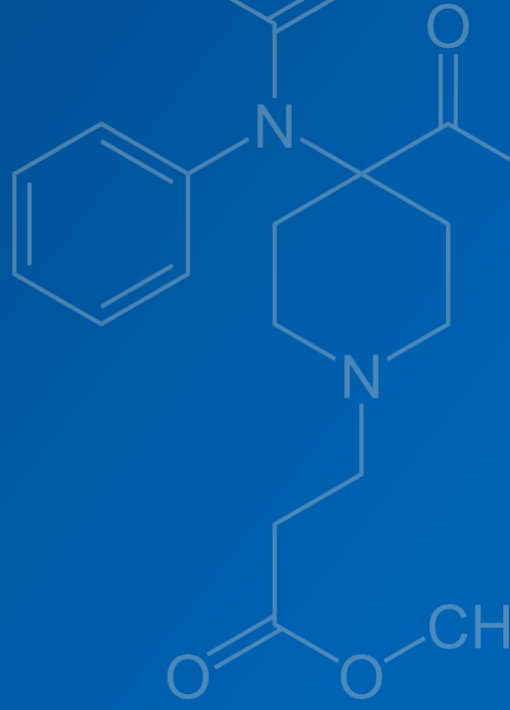
HIPÓTESIS

Hipótesis nula

- Confirmación de la validez de las estimaciones farmacodinámicas dadas por el modelo Farmacocinético-Farmacodinámico de Minto, para la administración de remifentanilo mediante sistemas de infusión controlados por objetivo, durante sedaciones en ventilación espontánea.

Hipótesis alternativa

- Rechazo de las predicciones temporales del modelo de Minto para la administración del remifentanilo durante las sedaciones en ventilación espontánea. Este hecho se justifica por la existencia de una discrepancia temporal entre el efecto predicho por el modelo de Minto y la evaluación del dolor por el propio paciente utilizando la algometría como referencia. Dicha hipótesis limita el uso del actual modelo estándar de Minto diseñado a partir de los parámetros del EEG, lo que sugiere, la necesidad de mejorar la modelización del remifentanilo.



04.

OBJETIVOS

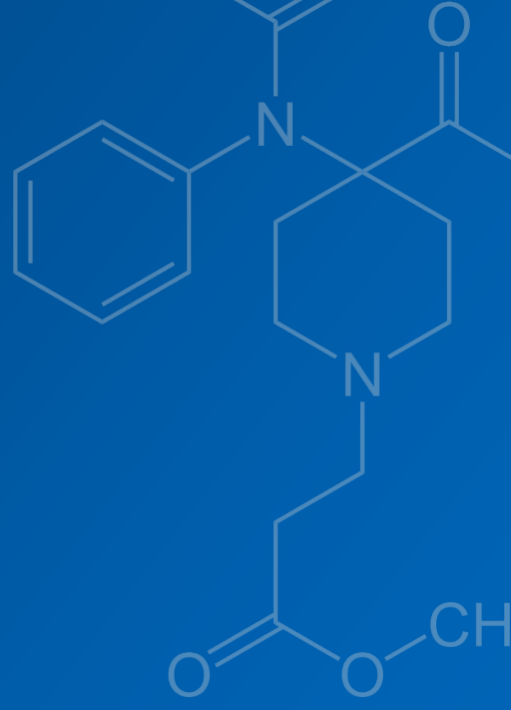
OBJETIVOS

Objetivos principales

1. Validar si el modelo farmacocinético-farmacodinámico de Minto basado en el EEG, predice el efecto clínico analgésico esperado durante la administración de remifentanilo a bajas concentraciones mediante sistemas TCI.

Objetivos secundarios

2. Valorar el curso temporal hemodinámico durante la infusión de remifentanilo a dosis bajas.
3. Analizar la evolución temporal de la percepción del dolor a la presión mediante algometría, durante la infusión de remifentanilo a dosis bajas.
4. Estudiar si la administración de midazolam antes de la infusión de remifentanilo produce algún cambio en los registros del algómetro como consecuencia de una disminución del estrés o la ansiedad.
5. Evaluar los efectos de la edad en la percepción del umbral del dolor con la ayuda de la algometría.
6. En el caso de que exista una discrepancia temporal entre el efecto predicho por el modelo de Minto y la evaluación del dolor por el propio paciente, se analizará el origen de esta discrepancia para determinar si la causa se debe a la farmacocinética o bien a la farmacodinámica del modelo.



05.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio multicéntrico, prospectivo observacional EPA-SP, no invasivo, con asignación de grupos de forma secuencial y de acuerdo a las condiciones normales de la práctica clínica. Este trabajo está presentado siguiendo las directrices STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) para la publicación de estudios observacionales.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética Institucional del Hospital Vall d'Hebron y del Hospital de Viladecans (Barcelona, España), y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, con los códigos EPA (AG) 33/2017 (5097), HV 04 2008 CE y AMA-REM-2017-01, respectivamente. ClinicalTrials.gov: NCT05115578

Se llevó a cabo según los principios que emanan de la Declaración de Helsinki, y según la normativa legal vigente (Real Decreto 1090/2015). Asimismo, se realizó en el marco y de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, en la que el investigador se compromete a guardar la máxima reserva y confidencialidad respecto a la información a la que tenga acceso, a hacer uso de la misma única y exclusivamente en lo necesario a la realización del estudio, y a aplicar las medidas de seguridad recogidas en el artículo 9 de la LOPD.

Pacientes: Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión

- Pacientes con edades comprendidas entre 18-65 años.
- ASA (American Society of Anesthesiology) I-II-III.
- Índice de masa corporal (IMC) menor de 35 Kg/m².
- Cirugía ginecológica benigna, no oncológica.
- Técnica de administración de remifentanilo mediante sistemas de infusión TCI (Target controlled infusion system) controlados por objetivo.
- Las pacientes podían participar en diferentes ensayos clínicos ya que no se modificaba los criterios de inclusión de otros estudios.

Criterios de Exclusión

- Pacientes sin capacidad legal o negativa a participar en el ensayo clínico.
- Obesidad mórbida (IMC > 35 Kg/m²).
- Trastornos de conducta o síndrome ansioso-depresivo.
- Tratamiento crónico con psicofármacos u opiáceos.
- Embarazo.
- Antecedentes de enolismo, fibromialgia, dolor crónico, endometriosis y enfermedad oncológica.
- Alergia documentada a morfínicos.

Criterios de retirada

- Durante el experimento, las pacientes podían retirarse en cualquier momento a petición propia o del médico responsable.
- Ante la aparición de reacciones adversas.

Diseño del estudio

Se incluyeron a 100 pacientes mujeres adultas programadas para cirugía ginecológica benigna, no oncológica.

La selección de las participantes se realizó el mismo día de la cirugía previa entrevista y firma del consentimiento informado. La asignación fue secuencial, sin aleatorización, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica.

Durante el estudio, las pacientes permanecían en una sala preoperatoria tranquila donde se minimizaban los ruidos ambientales. Se les canalizaba una vía venosa periférica (Abocath 20G) en extremidad superior izquierda y se instauraba oxigenoterapia mediante gafas nasales (2L O₂). Posteriormente, se procedía a una monitorización estándar que incluía electrocardiografía de tres derivaciones, tensión arterial automatizada no invasiva, BIS y pulsioximetría. En cada medición se registró la puntuación de la escala de RAMSAY que tiene como objetivo evaluar los niveles de sedación. (130)

Se utilizó un sistema de infusión TCI Orchestra Primea® Fresenius-Kabi para la administración de remifentanilo (Ultiva, Glaxo SmithKline-UK®) diluido a 50 µg/ml a una concentración constante en sitio efecto de 1,5 ng/ml. Se seleccionó el modelo Minto como algoritmo farmacocinético-farmacodinámico.(12,13) En el grupo control se sustituyó la administración de remifentanilo por suero fisiológico.

Las participantes se dividieron en tres grupos:

Grupo I. (35 pacientes): recibieron una infusión constante de remifentanilo a concentración efecto de 1,5 ng/ml durante 25 minutos.

Grupo II. (35 pacientes): siguió el mismo protocolo añadiendo la administración de 1 mg de midazolam intravenoso antes de la infusión de remifentanilo, para evaluar los potenciales efectos de la ansiólisis en los valores de la algometría.

Grupo III. (30 pacientes): el resto de las participantes bajo una infusión de solución salina normal conformaron el grupo control.

Medición del umbral del dolor por presión.

Para la cuantificación de la respuesta al dolor y el efecto analgésico del remifentanilo se utilizó el algómetro de presión (Somedic Type II®, Sweden). Este sistema monitoriza de manera no invasiva y repetible, la tasa de fuerza seleccionada en esta investigación, según un rango entre 0-1000 kPa (límite máximo disponible de 2000 kPa). Siguiendo el estudio de Brennum et al,(131) se eligió la tercera falange del tercer dedo de la mano derecha como ubicación anatómica, para aplicar con la sonda del algómetro de 1 cm² aumentos de presión progresivos de 30 kPa/s en los tiempos indicados:

Basal (justo antes de comenzar la infusión) y a 1,5 - 5- 10- 15- 18- 20 y 25 minutos después de iniciar la infusión.

Previamente al estudio, los dos evaluadores recibieron tres sesiones de entrenamiento para el uso correcto de la técnica de algometría.

El investigador ejercía a ciegas, un aumento de presión gradual según el protocolo indicado hasta que la paciente expresaba verbalmente el inicio de la sensación de dolor, momento en el que el investigador detenía el algómetro y se anotaba la medición guardada en la memoria del dispositivo.

En los mismos tiempos se midió la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD), la presión arterial medial (PAM), la frecuencia cardiaca (FC), la frecuencia respiratoria (FR), la escala de Ramsay, la pulsioximetría (SpO2%), el valor BIS y cualquier evento adverso.

Tras la recogida de datos, las pacientes se trasladaron al quirófano para iniciar el procedimiento quirúrgico concluyéndose el protocolo de estudio.

Variables del estudio

VARIABLES PRINCIPALES

1. **Algometría por presión** (Somedic Type II®, Sweden): Se realizó en la tercera falange del tercer dedo de la mano derecha. Variable continua cuantitativa (media, percentiles, moda, mediana). Unidades: Mediciones (kiloPascals/segundos)
2. **Dosis de Remifentanil (CeR)**: Concentración efecto (Ce) en nanogramos/ml marcado por la bomba de TCI. Variable continua cuantitativa (media, percentiles, moda, mediana). Unidades: ng/ml. Dosis constante durante todos los registros de 1,5 ng/ml.
3. **Tensión arterial no invasiva (TA)**: Variable continua cuantitativa (media, percentiles, moda, mediana). Unidades: mmHg.
4. **Frecuencia cardíaca (FC)**: Variable continua cuantitativa (media, percentiles, moda, mediana). Unidades: latidos cardíacos por minuto.
5. **Pulsioximetría (SpO₂%)**: Variable continua cuantitativa (media, percentiles, moda, mediana). Unidades: Las bases de la pulsioximetría derivan de la ley Beer-Lambert, de la diferente absorción de luz de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina. Valores de SaO₂ en %.
6. **BIS**: El índice biespectral (BIS) es una escala de medición del grado de actividad eléctrica cerebral y, por tanto, del nivel de sedación o conciencia del paciente durante la administración de fármacos sedantes o hipnóticos. Variable adimensional, continua cuantitativa (media, percentiles, moda, mediana). Puntuación de 0 a 100:
 100: paciente despierto; 100-70: despierto/sedación ligera moderada; 70: estado hipnótico ligero; 70-60: sedación profunda o anestesia ligera; 60: hipnosis moderada (baja probabilidad de recuerdo explícito); 60-40: anestesia general; 40: hipnosis profunda; 40-0: anestesia profunda; 0: supresión de EEG.
7. **Escala de Sedación de Ramsay**: Variable continua cuantitativa (media, percentiles, moda, mediana). Unidades: Escala de puntuación de 1 a 6 (I-VI), que se atribuye a la

observación de las respuestas del paciente después de la estimulación. A mayor puntuación, mayor sedación.

ESCALA DE RAMSAY		
NIVEL	NIVEL DE ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN
I	Despierto	Agitado, ansioso, inquieto
II	Despierto	Ojos abiertos, colaborador, orientado y tranquilo
III	Somnoliento	Ojos cerrados, responde a órdenes verbales y a mínimos estímulos
IV	Dormido	Dormido. Responde a estímulos auditivos o lumínicos
V	Dormido	Dormido con respuesta solo a estímulos dolorosos
VI	Dormido	No responde a estímulos

OTRAS VARIABLES A ESTUDIO

1. Edad (años)
2. Peso (Kg)
3. Talla (centímetros)
4. Índice de masa corporal (Kg/m^2)
5. Área de superficie corporal (m^2)
6. Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)
7. Eventos adversos

Análisis estadístico

Se realizaron dos conjuntos de gráficos y análisis de datos estadísticos. Por un lado, se obtuvieron gráficos comparativos sobre las mediciones absolutas entre los diferentes grupos y eventos. Por otro lado, se compararon las mediciones normalizadas o equivalentes emparejadas.

Las diferencias entre los grupos se comprobaron con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Los contrastes entre los distintos puntos de medición del tiempo se realizaron mediante el test de Wilcoxon para datos pareados con el post-hoc test de Holm (WT-Holm).

Para datos no pareados se empleó la prueba de Mann Whitney-Wilcoxon con el post-hoc test de Holm (MWT-Holm).

El post-hoc test de Holm se utilizó en ambos análisis para corregir las múltiples comparaciones estadísticas realizadas a lo largo del experimento.

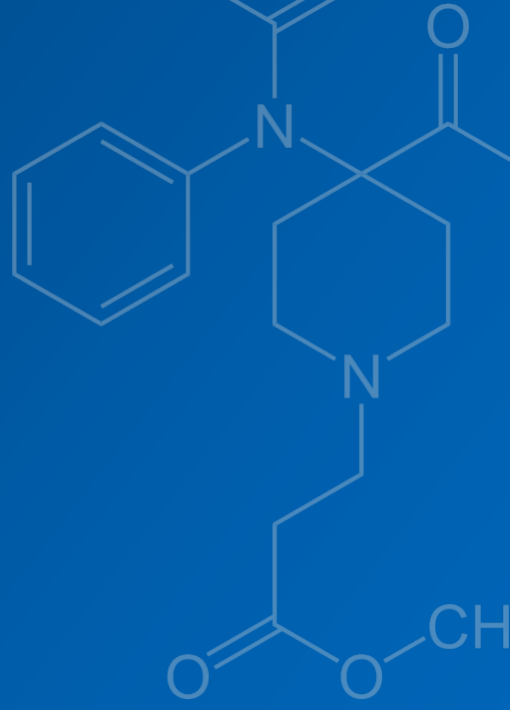
En general, el WT-Holm se aplicó a las mediciones algométricas, mientras que el MWT-Holm se utilizó en los datos algométricos normalizados relativos a las mediciones basales.

Todos los gráficos y análisis se realizaron utilizando R con un nivel de significación fijado en un valor $p < 0,05$.

Para descartar la hipótesis de que, las discrepancias observadas entre la C_e proporcionada por el modelo farmacodinámico de Minto y la algometría, pudieran explicarse por una relación efecto-dosis sigmoideal en lugar de una diferencia de tiempo, se realizó una modelización K-PD a partir de la estimación de la C_p de remifentanilo dada por la parte farmacocinética del modelo Minto (12,13) y proporcionada por la bomba TCI.

No se utilizó una metodología de cálculo de potencia estadística como tal, por tratarse de un estudio farmacológico de modelización, que describe relaciones más que comparaciones entre grupos. El tamaño muestral se obtuvo a partir de investigaciones similares que permitió resolver significativamente la hipótesis de trabajo.





06.

RESULTADOS

RESULTADOS

Se incluyeron a 100 pacientes mujeres adultas programadas para cirugía ginecológica benigna. Todas las participantes completaron el estudio y en ninguna de ellas se observó eventos adversos.

Las características demográficas y la definición de los tres grupos se resumen en la Tabla 3. No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes respecto a la edad, peso, altura e IMC.

	I	II	Control	Anova	
				F _{2,97}	p-value
N	35	35	30		
Edad (años)	44.0 (10.9)	40.9 (10.9)	47.1 (16.6)	1.859	ns
Peso (kg)	64.6 (10.7)	63.0 (9.11)	62.6 (9.86)	0.278	ns
Altura (cm)	162 (7.75)	162 (6.47)	160 (8.21)	0.087	ns
IMC (kg/m ²)	24.7 (4.06)	24.1 (3.34)	24.7 (4.23)	0.163	ns
_____ DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS _____					
Remifentanilo Ce(ng/ml)	1.5	1.5			
Midazolam iv. bolo (mg)		1			
Suero fisiológico			Volumen equivalente al simulado para la Ce de remifentanilo		

Tabla 3. Características demográficas y definición de los tres grupos de pacientes estudiadas. Los valores se expresan como media (\pm sd). sd: desviación estándar.

A lo largo del experimento se registraron los valores de la Escala de Ramsay obteniéndose en toda la muestra poblacional, una puntuación constante de 2 (II) es decir, ojos abiertos, colaborador, orientado y tranquilo.

En cuanto a los valores del BIS se mantuvieron altos, sin variaciones ni significancia estadística en las 100 participantes. Por este motivo y debido a la falta de tendencia en los valores de la Escala de Ramsay y BIS se desestimó realizar otros análisis estadísticos.

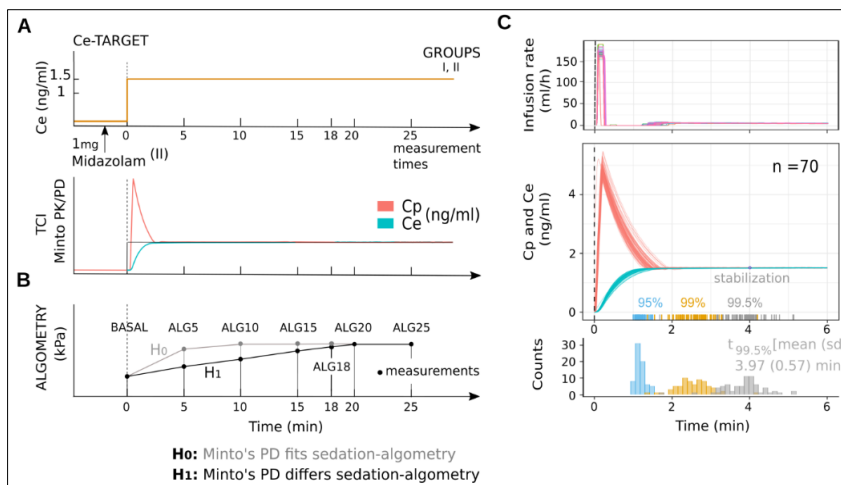


Figura 27. Diseño temporal del experimento e hipótesis de trabajo. (a) Representación del perfil de inducción controlado por el sistema TCI con la concentración efecto objetivo de Ce 1.5 ng/ml. Ejemplo de las evoluciones temporales para las concentraciones de plasma y efecto. (b) Hipótesis de trabajo del estudio de esta tesis, sobre la validez de la predicción del modelo de Minto respecto a los umbrales de dolor reportados por las pacientes del estudio. (c) Perfiles de inducción de las 70 pacientes que recibieron remifentanilo, y las predicciones dadas por el modelo de Minto para las concentraciones en plasma y efecto. Histograma con los tiempos necesarios hasta alcanzar la concentración efecto objetivo de 1.5 ng/ml, en porcentajes para un valor objetivo de (95%, 99%,99.5%). El 99.5% de la concentración objetivo en la biofase según el modelo de Minto se logró por término medio antes de los 4 minutos desde el inicio de la inducción

La Figura 27-A, visualiza en la parte superior, el esquema temporal del experimento de las tres poblaciones a estudio. Los grupos I y II recibieron remifentanilo a una concentración efecto objetivo de 1,5 ng/ml mediante sistemas TCI, mientras que en el grupo control solo se administró suero fisiológico, simulando iguales condiciones que con el sistema TCI. En el grupo II, se añadió un bolo de 1mg de midazolam iv antes de iniciar la infusión, para estudiar los posibles efectos de la ansiólisis en la respuesta de la algometría.

Asimismo, se puede observar en la parte inferior, la representación de las concentraciones Cp y Ce (ng/ml), dadas por el modelo FC/FD de Minto con sistemas TCI.

Hipótesis de trabajo. El esquema temporal de la hipótesis de trabajo se muestra en la Figura 27-B. La hipótesis nula (H₀) confirma la adecuación de la predicción de la FC-FD de Minto en las sedaciones, mientras que la hipótesis alternativa (H₁) descarta el modelo actual derivado del SEF, basándose en las mediciones de la sensibilidad al dolor obtenidas por algometría. El rechazo de la H₀ demostraría la existencia de un retraso entre el curso temporal de la Ce prevista y el efecto clínico máximo observado.

Finalmente, la Figura 27-C, describe el perfil de infusión y sus concentraciones C_p y C_e estimadas según el mismo modelo para los 70 pacientes del Grupo I y II. Se detalla el histograma con los tiempos para alcanzar el 95%, 99%, 99,5% del objetivo de C_e definido según el modelo Minto para lograr la estabilización. El 99,5% del objetivo de C_e se consigue por término medio a los 3,97min.

A partir de los tiempos necesarios para alcanzar el valor objetivo del efecto mostrados en la Figura 27-C, la validez de la H_0 requeriría que el efecto máximo se lograra aproximadamente, antes o alrededor de los 5 minutos del inicio de la infusión de remifentanilo, y mantenerse posteriormente, constante a lo largo del tiempo. En la hipótesis H_1 , en cambio, considera que no se alcanzarán los efectos máximos, hasta que no haya pasado más tiempo del predicho por el modelo. Como se mostrará, las pacientes del estudio seguirán notificando incrementos significativos de las percepciones de dolor a la presión, pasados 10-15 minutos desde el inicio de la inducción.

Curso temporal hemodinámico

Las mediciones basales y las intraexperimentales de los parámetros hemodinámicos se midieron en tiempos fijos según el protocolo descrito en el apartado de material y métodos, como se mostraron en la Figura 27-A.

En los tres grupos se observó un descenso de la PAM y la FC media respecto a cada medición basal individual. La disminución resultó, como se esperaba, más acentuada para las participantes que se les administró remifentanilo y midazolam. Figura 28.

La Figura 28-A, describe las variaciones temporales de la PAM y la FC mediante diagramas de caja o boxplots (mediana, iqr). Las líneas conectan los puntos correspondientes a las mediciones distintas para un mismo sujeto. El conjunto de letras sobre cada una de las figuras corresponde a las comparaciones estadísticas entre dos mediciones diferentes, pertenecientes a un mismo grupo. Se utiliza el método no paramétrico de comparación de medianas de Mann Whitney-Wilcoxon para datos no pareados con el test post-hoc de Holm (MWT-Holm), que tiene en cuenta, las múltiples comparaciones a lo largo del experimento.

Para un mismo color o grupo, si dos mediciones distintas comparten la misma letra indica que no hay diferencias, mientras que letras diferentes entre dos mediciones señala variaciones relevantes con un nivel de significancia de $p < 0.05$.

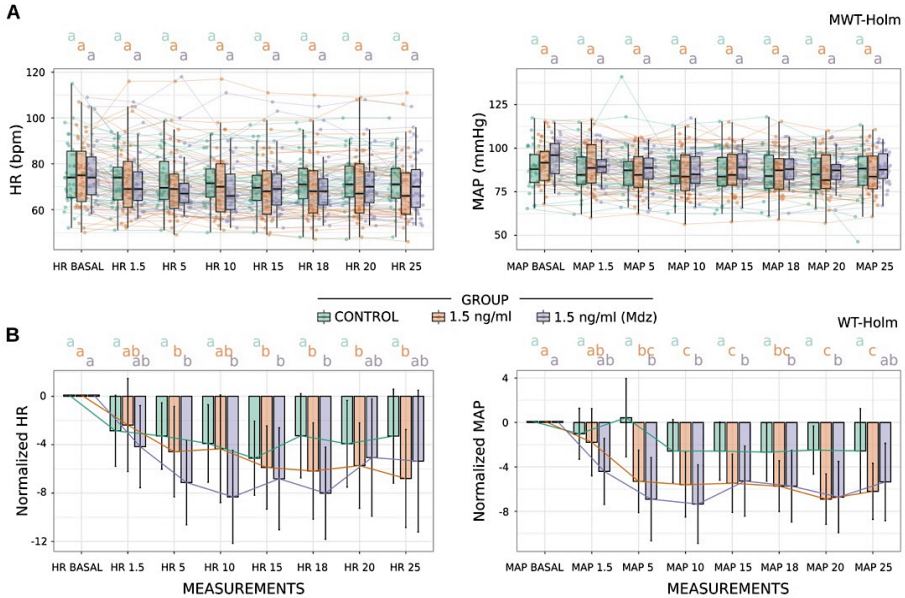


Figura 28. Tendencias de los valores hemodinámicos en diferentes puntos temporales del experimento para los tres grupos de estudio. (a) Boxplots para las mediciones de FC y la PAM a lo largo del experimento. Boxplots representado como media y iqr. (b) Diagrama de barras para las mediciones de FC y la PAM relativas a los valores basales de cada paciente a lo largo del experimento (media, se). Cada color indica un grupo de estudio (verde: control; naranja: 1,5 ng/ml; lila: 1,5 ng/ml + MDZ).

Mientras que la Figura 28-A muestra las variaciones temporales de la PAM y la FC, la Figura 28-B refleja los valores normalizados de PAM y FC respecto a los basales por sujeto (media, se). Asimismo, las letras sobre los gráficos con igual código de colores por grupo señalan la existencia de variaciones significativas entre dos mediciones relativas respecto a las basales, de acuerdo con la prueba de Whitney-Wilcoxon para datos pareados, con la corrección de Holm para comparaciones múltiples, WT-Holm. No hay diferencias significativas entre aquellas mediciones que compartan una letra.

Los cambios respecto a los basales para la PAM y la FC se estabilizaron desde la primera medición a los 5 min, sin una tendencia clara a lo largo del curso temporal del estudio.

Se observó un pequeño efecto del midazolam en los datos hemodinámicos normalizados, Figura 28-B, con valores ligeramente inferiores en la FC y la PAM.

Respecto a los valores antes del inicio del experimento, no se observa ninguna diferencia en los datos basales de FC y PAM para los tres grupos de estudio, tal y como se muestra en la Tabla 4, donde se comparan los valores medidos de FC y PAM para los tres grupos bajo el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Grupo	PAM (mmHg)	FC (lpm)	ALGOMETRIA (kPa)
I	91.7 (16.7)	75 (22)	334 (209)
II	96 (17.3)	74 (16.5)	367 (226)
Control	88 (16)	74 (20.2)	304 (131)
Kruskal-Wallis			
H ₀ : med(I) = med (II) = med(control)			
	4.20	0.028	1.883
p-value	ns	ns	ns

Tabla 4. Valores basales por grupo (median, iqr). Comparaciones entre las medianas de los tres mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

Curso temporal de la algometría.

En la Figura 29 se muestran las variaciones de la algometría en los tiempos establecidos, tanto para las mediciones absolutas como para las normalizadas respecto al valor basal por paciente.

Como puede apreciarse en la Figura 29, en el grupo control no se observó variaciones en la percepción del dolor tanto en los datos representados para la medición de la algometría, como en los valores normalizados. Tampoco hubo diferencias estadísticas significativas entre los valores basales de la algometría en los tres grupos, Tabla 4.

Por otra parte, en las pacientes que recibieron remifentanilo se registraron aumentos significativos de la percepción del dolor a la presión durante los primeros 10-15 minutos

desde el comienzo del estudio. La administración de un bolo de midazolam no supuso una diferencia relevante en la evolución temporal de la algometría.

En función de los resultados, la evolución temporal de la percepción del dolor medida por la algometría difiere claramente de la predicción dada por el modelo PK/PD de Minto.

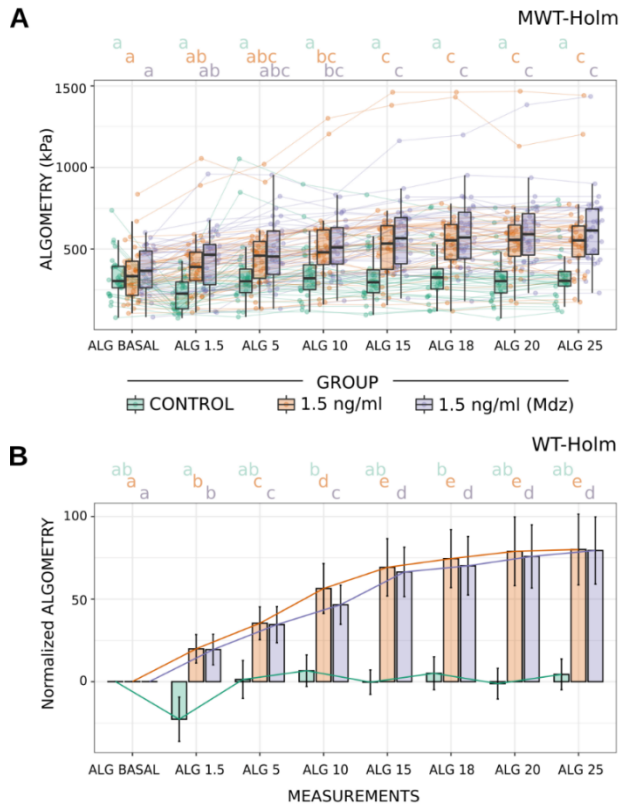


Figura 29. Tendencias de la algometría en los puntos temporales del experimento

Figura 29-A Boxplots de algometría (mediana, iqr). Todas las líneas conectan los puntos de las mediciones del mismo sujeto. Las letras superiores corresponden a comparaciones de puntos temporales no emparejados dentro de cada grupo (con código de colores) utilizando la prueba MWT-Holm. Figura 29-B Valores de algometría normalizados respecto a los valores basales por sujeto (media, se). Las letras superiores coloreadas resumen las diferencias emparejadas en los distintos puntos temporales dentro de cada grupo según la prueba WT-Holm. No hay diferencias significativas entre los puntos temporales que comparten una letra.

Modelo K-PD basado en la algometría.

Considerando la validez de la C_p proporcionada por el modelo de Minto se agruparon las C_p y las mediciones algométricas de las 70 pacientes que recibieron remifentanilo (Grupos I y II) y se computó mediante el algoritmo de SAEM, un nuevo modelo farmacodinámico de ajuste de dichos parámetros obteniéndose así, una nueva estimación de la constante farmacodinámica ke_0 . Tabla 5.

PD parameters Ψ	Mean	SE	CV(%)
Ke_0 (min^{-1})	0.12	1.4e-02	40
$T_{1/2}Ke_0$ (min)	5.7		
Hill model			
E_0 (kPa)	326.664	1.7e+01	18
$E_{\text{max}}-E_0$ (kPa)	942.3	2.4e+02	40
Ce_{50} (ng/ml)	2.751	5.6e-01	77
γ	1.881	2.4e-01	39
ε - error residue	42.731	9.8e-01	

Tabla 5. Estimaciones de efectos fijos para el vector del modelo FD. Ke_0 , parámetros de la función Hill y error de ajuste. CV- Coeficiente de variación (efectos aleatorios).

La Figura 30 representa el esquema de estimación del modelo K-PD que utilizó el valor C_p de Minto como entrada, y las mediciones de algometría como salida.

Las mediciones de algometría con sus predicciones dadas por el modelo FD optimizado en la Tabla 5, se muestran en la Figura 30 para cada paciente y para la respuesta media de la población.

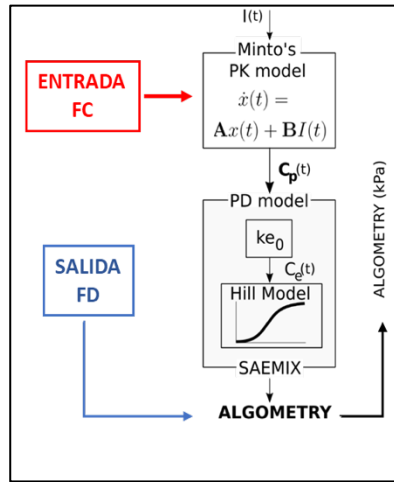


Figura 30. Esquema de estimación del modelo K-PD. Valor de la C_p de Minto como entrada, y las mediciones de algometría como salida

La Figura 31-A, desarrolla las mediciones de la algometría y sus representaciones en boxplot para los dos grupos de remifentanilo (mediana, iqr). Los cuadrados negros pequeños dibujan los valores medios. Las líneas conectan los puntos de medición del mismo sujeto. Predicciones del modelo individual y poblacional (media, se). La Figura 31-B, define el modelo sigmoidal de dosis de efecto Hill ajustado por SAEMIX en la población (negro) para las mediciones de algometría (puntos rojos). Estimaciones individuales en líneas grises. La Figura 31-C, compara las evoluciones temporales de los valores dados por la algometría respecto a las predicciones del modelo FCFD de Minto. Este último establece $T_{1/2}Ke_0$ de aproximadamente 1,3min, notablemente más corto que el estimado por algometría de 5,7 min. Figura 31C.

Del mismo modo, se realizó la modelización farmacodinámica para los grupos I y II de remifentanilo por separado. No se encontraron diferencias significativas entre ambos modelos ($ke_0 \text{ min}^{-1}$ median (iqr) (Grupo I) 0,139 (0,0454) y (Grupo II) 0,123 (0,035); Kruskal-Wallis $\chi^2_{v=1}=2.28$, p-value = ns).

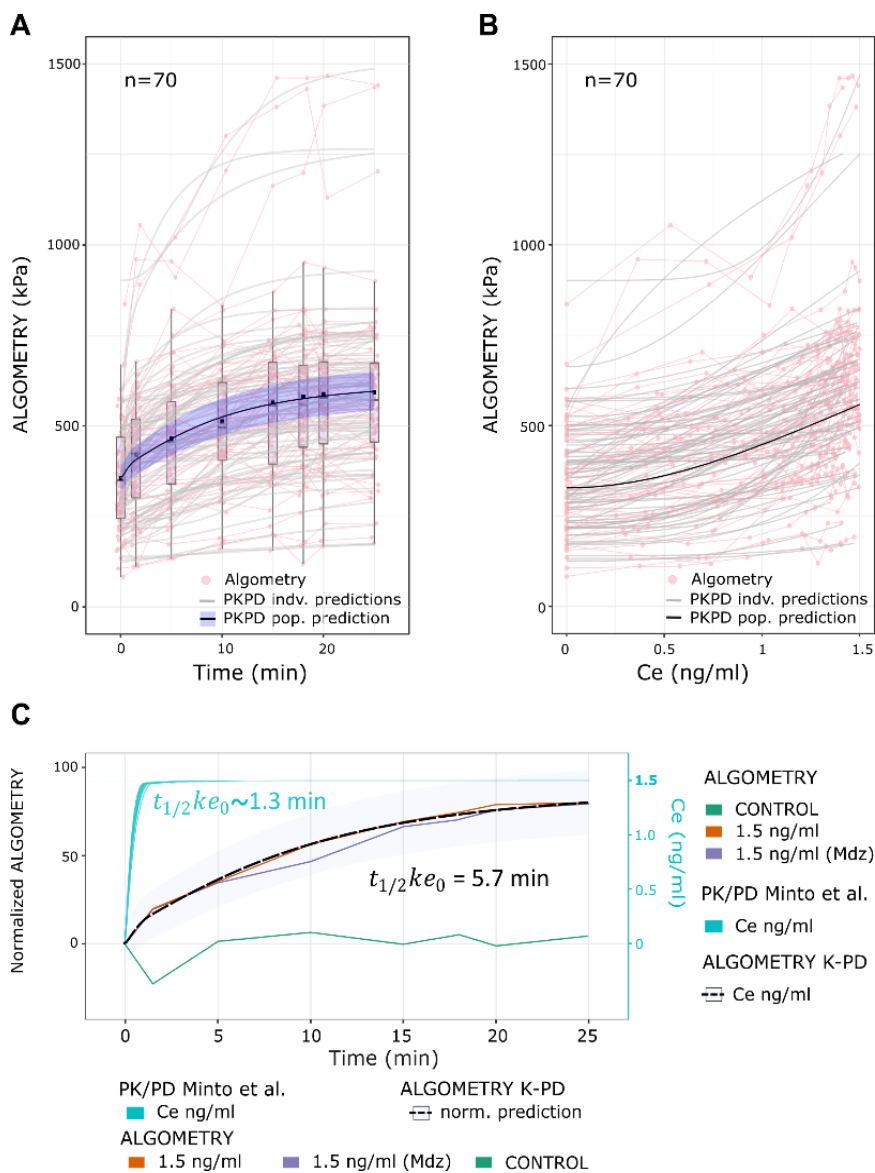


Figura 31. Modelización farmacodinámica. (a) Ajustes del modelo FD, tabla 5, para los datos de la algometría. (b) Gráfica dosis-efecto entre la Ce y la algometría. (c) Resumen de los resultados obtenidos. Discrepancias temporales entre la constante de tiempo Ke_0 del modelo de Minto PK/PD respecto a la constante de tiempo Ke_0 que explicarían los datos de la algometría.

Efectos de la edad en la percepción del umbral del dolor mediante la algometría

Ni las covariables de la edad o del índice de masa magra influyeron significativamente en la algometría o en la estimación de la Ke_0 basada en esta técnica. En la Tabla 6, se muestra el modelo obtenido bajo la algometría considerando la edad, como covariable lineal respecto a la Ke_0 .

PD parameters Ψ	Mean	SE	CV (%)
Ke_0 (min^{-1})	0.125	0.0150	36
$t_{1/2}Ke_0$ (min)	5.54		
β_{age} (Ke_0)	-0.0054	8.0e-03	147.5
			pvalue = n.s
Hill model			
E_0 (kPa)	328.77	1.8e+01	18
$E_{\text{max}}-E_0$ (kPa)	886.72	1.9e+02	49
Ce_{50} (ng ml^{-1})	2.44	3.8e-01	66
γ	2.21	2.8e-01	42
ε - error residue	42.81	9.8e-01	

Tabla 6. Estimaciones de efectos fijos para el vector del modelo FD considerando la edad como covariable para la Ke_0 . Ke_0 , parámetros de la función Hill y error de ajuste. CV- Coeficiente de variación (efectos aleatorios).

Para confirmar los resultados no significativos respecto a la edad se buscó si existía algún efecto del envejecimiento sobre la respuesta a la PPT. Para ello, se categorizaron las mediciones de la algometría en tres grupos, según los años de las pacientes: (20-40], (40-60] y (60-80] años, Figura 32.

No se observaron variaciones basales respecto a la edad, ni hubo interacción significativa entre las medidas de los puntos temporales y la edad. Se aplicó un test de ANOVA de 2 vías Tabla 7, donde ni el factor "Edad", ni la interacción "Edad x Eventos" fueron estadísticamente relevantes.

Esto corrobora los resultados de la modelización, en los que no se encontró un efecto significativo del envejecimiento con respecto a los valores de la ke_0 , ya que no parecen afectarse los registros del umbral del dolor reportados por las pacientes, Tabla 6.

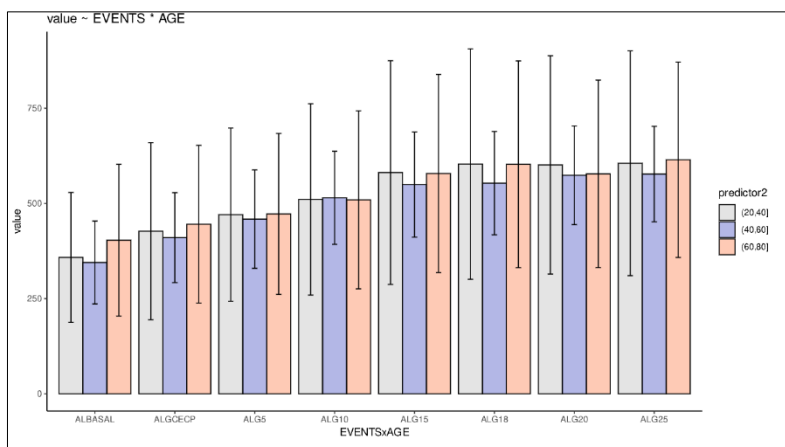


Figura 32. Valores algométricos por grupos de edad

Para validar que los resultados obtenidos en nuestro estudio respecto a la FD basada en el enfoque K-PK sin muestras reales de la concentración plasmática de remifentanilo, y que las observaciones encontradas pudieran explicarse o atribuirse a la falta de mediciones exactas de la concentración en plasma se ha realizado un conjunto adicional de simulaciones, cuyos resultados descartan que el retraso observado en la algometría respecto al modelo de Minto sea debido al uso de estimaciones del remifentanilo en plasma. En consecuencia, la discrepancia entre la predicción de Minto y las observaciones encontradas son fundamentalmente de carácter farmacodinámico.

	(20,40]	(40,60]	(60,80]
Groups I, II and control (n=100)			
Basal algometry (kPa)	326 (253)	306 (147)	391 (135)
N	44	44	12
Kruskal-Wallis: H_0 : med ((20,40]) = med ((40,60]) = med ((60,80])	$\chi^2_{v=2} = 2.536$, p-value = ns		
ANOVA 2-way (Age x time-points)			
Groups I and II (n=70)			
Events	$F_{7,535} = 12.687$	p-value < 0.001	
Age	$F_{2,535} = 0.837$	p-value = ns	
Age x Events	$F_{14,535} = 0.070$	p-value = ns	

Table 7. Algotetría y envejecimiento. Valores basales por grupo de edad (mediana, iqr). Comparaciones entre grupos de edad mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

En las siguientes secciones se describen los test o simulaciones realizadas a fin de corroborar los resultados del modelado K-PD.

Pruebas de validación de la metodología K-PD

1. Modelización K-PD basada en el modelo PK de Egan et al. 1996

- En la primera prueba se calculó la constante Ke_0 a partir de otro ajuste K-PD de algometría.

En lugar de utilizar la C_p estimada del modelo FC de Minto, implementado en la TCI se aplicó una C_p simulada a partir de un segundo modelo FC publicado por Egan et al. 1996.(17)

Si ambos modelos (Minto et al. 1997 y Egan et al. 1996) fueran muy diferentes, las C_p calculadas también variarían, dando lugar a determinaciones de K-PD muy distintas, en particular a lo que se refiere a la Ke_0 . Se descartaría, que la explicación de la evolución de la algometría se pudiera atribuir exclusivamente a la parte

farmacodinámica y que, por tanto, debería vincularse también a las diferencias entre las estimaciones farmacocinéticas.

- Se simuló un nuevo conjunto de concentraciones plasmáticas para cada una de las 70 pacientes, manteniendo sus perfiles de velocidad de infusión, Figura 33-A

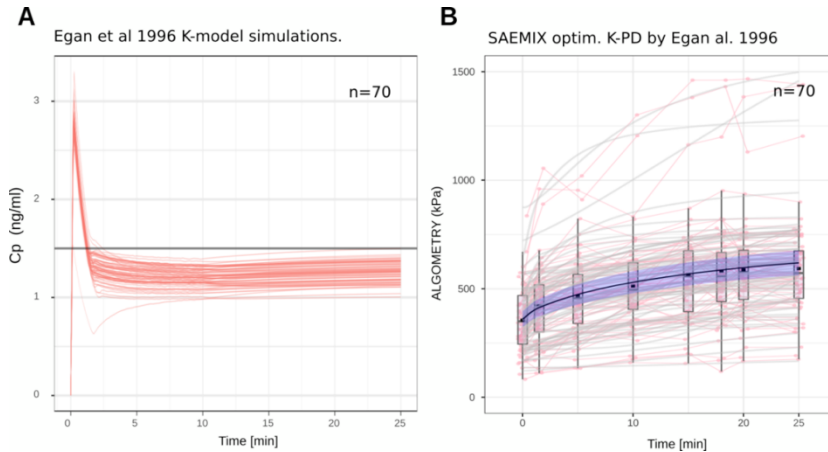


Figura 33. Modelización K-PD por algometría de efectos mixtos basada en el modelo FC de (Egan et al. 1996). (A) Concentraciones plasmáticas estimadas. (B) Predicciones de algometría a partir del nuevo modelo K-PD.

Si se comparan las mediciones de la Cp del modelo FC de Minto con las del modelo FC de Egan, este último subestima por término medio, un 18 % del valor objetivo de la Cp dada por el modelo FC de Minto de 1,5ng/ml, cuando la Cp coincide con el objetivo estacionario de la Ce.

En cuanto al tiempo, las estimaciones de las Cp de Egan, así como las Cp de Minto se estabilizan para la tasa de infusión establecida mucho antes de los 4 min siendo, por tanto, las evoluciones temporales de ambas estimaciones de Cp comparables.

Las predicciones K-PD de la algometría basadas en el modelo FC de Egan se muestran en la Figura 33-B. El ajuste K-PD de Egan a los datos de algometría se ve también óptimo.

Los parámetros del modelo K-PD basado en Egan 1996 se muestran en la Tabla 8, que corrobora los grandes valores de Ke_0 para describir los resultados de la algometría.

PD parameters Ψ	Mean	SE	CV(%)
Ke0 (min ⁻¹)	0.1105	0.0149	102
$t_{1/2}$ Ke0 (min)	6.27		
Hill model			
E0 (kPa)	331.18	17.14	19
E _{max} -E0 (kPa)	723.92	88.44	53
Ce50 (ng/ml)	1.95	0.29	59
γ	1.62	0.22	39
ϵ - error residue	43.3	1.43	

Tabla 8. Estimaciones K-PD de Saemix basadas en el modelo FC de (Egan et al. 1997).
CV- Coefficient of Variation (random effects).

Aunque parece existir cierta discrepancia entre los niveles de Cp por parte de los modelos farmacocinéticos de Minto y Egan (aproximadamente un 18% respecto a los valores estacionarios), no hay diferencias temporales que se vean reflejadas en la estimación de la FD.

Utilizando indistintamente el modelo FC de Minto o el de Egan se llega a las mismas conclusiones, en cuanto a la FD según se refiera al remifentanilo en plasma o a la algometría.

2. Modelización K-PD basada en las simulaciones de Montecarlo del modelo PK de Minto

- En una segunda prueba, se consideró la Ke0 a partir de otro ajuste K-PD para la algometría, donde se introdujo un error controlado y significativo en los parámetros del modelo FC de Minto mediante el método de Montecarlo. Se simularon desviaciones importantes de las Cp con respecto a las determinaciones de las Cp de Minto para analizar cómo afectaban a la estimación de la K-PD, en particular, a la Ke0.
- El objetivo era comprobar, si a pesar de incorporar un error importante en la estimación de las Cp del modelo K-PD distorsionado, éste era capaz de proporcionar unas Ke0 comparables a las de Minto.

Si una vez introducido un error en la estimación de la C_p de mayor magnitud que la del modelo FC de Minto, pudiera seguir dando configuraciones de K-PD con valores de Ke_0 muy alejados de los dados por Minto, significaría que las discrepancias observadas entre la Ke_0 de Minto y la Ke_0 basada en la algometría no podrían explicarse por errores farmacocinéticos y, por tanto, se atribuirían principalmente a la referencia utilizada para medir el efecto del remifentanilo, ya sea el EEG o la algometría.

- Un conjunto de $n = 1.050$ concentraciones (C_p) se simularon mediante el método Montecarlo, donde todos los parámetros farmacocinéticos de Minto se distorsionaron con un error de variación de $CV=30\%$ siguiendo distribuciones log-normales.

PD parameters Ψ	Mean	SE	CV(%)
Ke_0 (min^{-1})	0.1108	0.0041	10.8
$t_{1/2}Ke_0$ (min)	6.25		
Hill model			
E_0 (kPa)	330.05	4.53	4.7
$E_{\text{max}}-E_0$ (kPa)	960.98	56.10	10.9
Ce_{50} (ng/ml)	2.64	0.16	13.0
γ	1.65	0.055	9.3
ϵ – error residue	42.38	0.27	

Tabla 9. Estimaciones de Saemix K-PD basadas en las concentraciones plasmáticas de Montecarlo simuladas a partir del modelo PK perturbado de Minto et al. 1997. Error introducido de $CV 30\%$

Las concentraciones (C_p) simuladas que corresponden a un modelo FC de Minto distorsionado se muestran en la Figura 34-A. Este nuevo conjunto de estimaciones de C_p corresponde tanto a la infra – como sobredosificación, en relación con el valor objetivo de 1,5 ng/ml.

Las predicciones de los efectos mixtos de la algometría K-PD basadas en las simulaciones del modelo FC de Montecarlo se analizan en la Figura 34-B. El modelo K-PD, para las $n=1.050$ simulaciones se describen en la Tabla 9.

Este ajuste de la K-PD a los datos de la algometría también es correcto, acorde con Coppens et al.(132) que afirmaron, que siempre se consigue un buen resultado final, a pesar de los errores en la farmacocinética, ya que en realidad es la farmacodinámica, la que se adapta para corregir defectos farmacocinéticos.

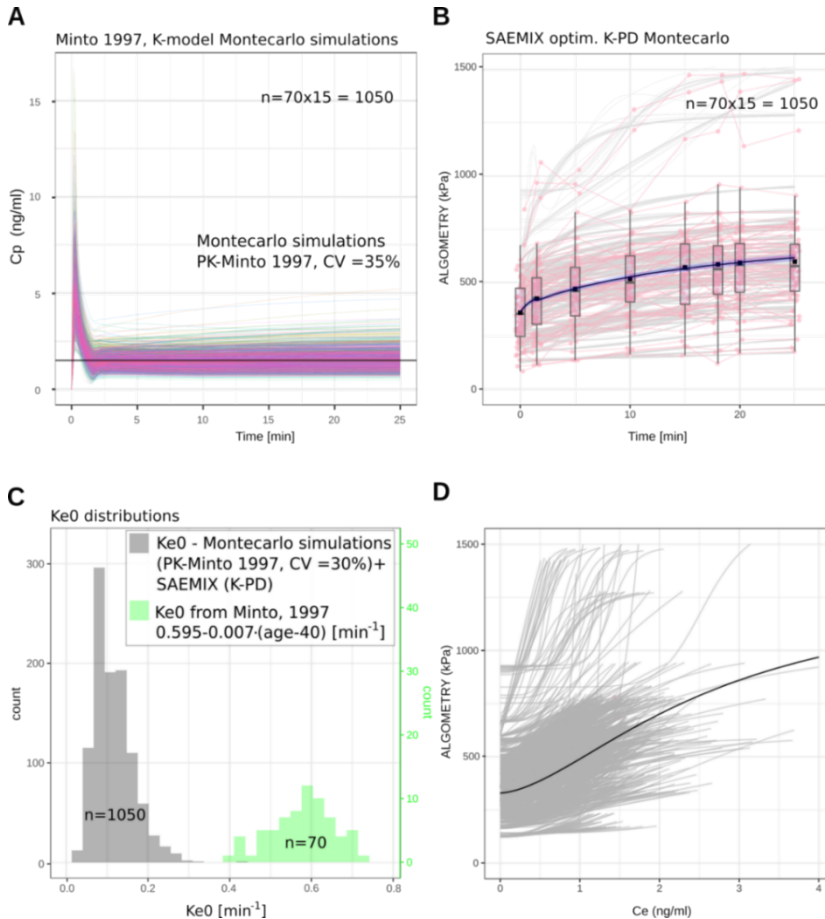


Figura 34. Modelización K-PD por algometría de efectos mixtos basada en simulaciones de Montecarlo del modelo FC perturbado (Minto et al. 1997). (A) Concentraciones plasmáticas simuladas. (B) Predicciones del modelo K-PK para la algometría. (C) Distribución de Ke0 para las simulaciones de Montecarlo respecto a la Ke0 dada por el modelo FD de Minto para los 70 pacientes bajo remifentanilo. (D) Estimaciones de dosis-efecto para los datos simulados de Montecarlo

La Figura 34-C. representa la distribución de los $n = 1.050$ valores ajustados del modelo K-PD de Montecarlo para la Ke0 y la distribución de las 70 estimaciones de la Ke0 dadas por la fórmula farmacodinámica de Minto.

Los valores de la Ke_0 de Minto para el remifentanilo se alejan todavía muy significativamente de los valores más extremos de la Ke_0 a partir de las simulaciones de Montecarlo.

Lo que sugiere, que, aunque se considerasen errores en la FC con un CV del 30%, no se obtendrían determinaciones de la Ke_0 similares a las dadas por Minto.

La Figura 34-D muestra las curvas efecto-dosis para la modelización K-PD de Montecarlo.

3. Modelo K-PD con Ke_0 dado por el modelo FD de Minto

- En la tercera prueba, para mostrar cuantitativamente, la relevancia de la Ke_0 en la predicción de la algometría, se realizó un modelado K-PD para la algometría basado en el modelo FC de Minto y con la Ke_0 fijada a los valores propuestos por Minto.
- Para demostrar que la discrepancia en la predicción del efecto de la algometría depende fundamentalmente de la parte temporal del modelo FD en comparación con los parámetros de no linealidad estática del efecto-dosis, se llevó a cabo una optimización del K-PD Saemix de Minto, sobre los parámetros vectoriales $\psi = [E_0, E_{max}, Ce_{50}, \gamma]$ mientras se fijaba la Ke_0 a la estimación de Minto, $Ke_0 (min^{-1}) \equiv 0.595 - 0.007(edad-40)$. Los nuevos parámetros de ajuste del modelo K-PD con la corrección de la Ke_0 se muestran en la Tabla 10.
- Si la estimación de la Ke_0 de Minto no se desvía en gran medida de la Ke_0 que predice los datos de la algometría se debería obtener cierto ajuste para la algometría, si bien algo más pobres, respecto al modelo K-PD con la Ke_0 perteneciente al vector de parámetro de ajuste.
- El modelo K-PD para la algometría, con la ke_0 fija a los valores dados por Minto se describe en la Tabla 10. En la Figura 35 se muestra una falta completa de predicción de la evolución de la algometría, con un gran error residual que sugiere que la Ke_0 y el $t_{1/2}Ke_0$ de Minto están demasiado alejados para explicar la evolución temporal de la algometría. Además, los valores obtenidos para los otros valores FD (E_0 , E_{max} , Ce_{50} , γ) de la función de Hill son inviábiles.

PD parameters Ψ	Mean	SE	CV (%)
Ke0 (min^{-1}) $\equiv 0.595 - 0.007(\text{age}-40)$			
Hill model			
E0 (kPa)	327.36	18.96	24
E _{max} -E0 (kPa)	399.16	55.05	40
Ce50 (ng/ml)	25.88	418.59	4512
γ	0.030	0.11	392
ε - error residue	94.46	3.26	

Tabla 10. Estimaciones K-PD de Saemix basadas en el modelo FC de Minto con valores Ke0 fijos dados por las mediciones FD de Minto

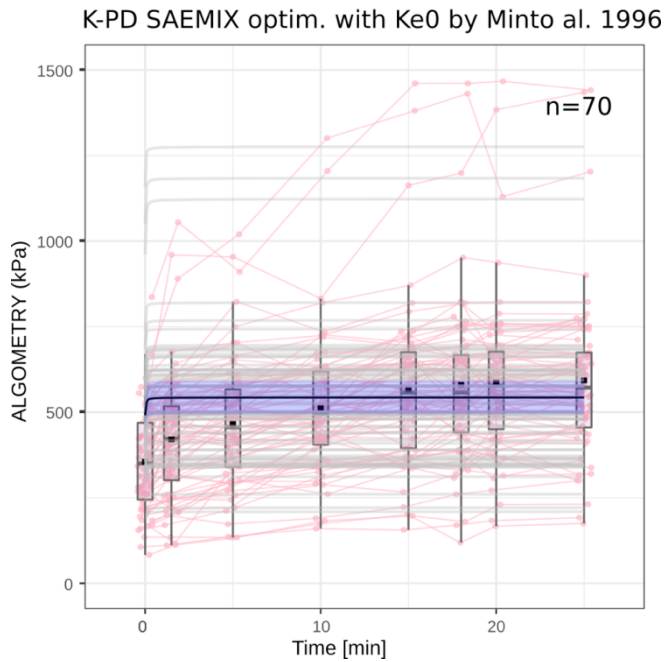
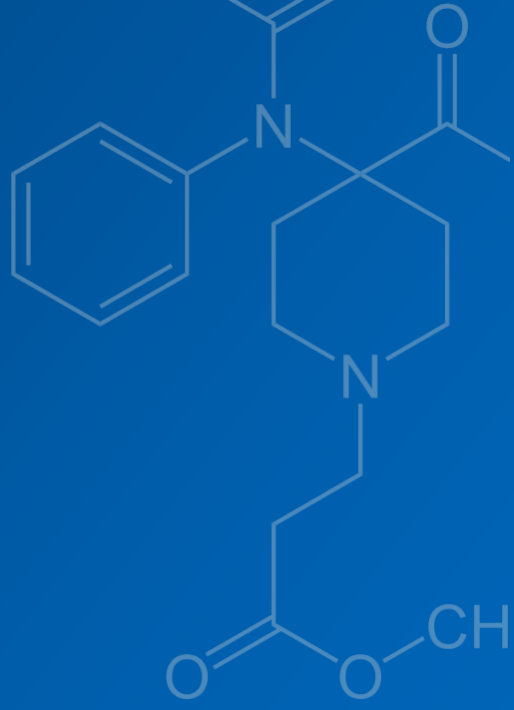


Figura 35. Predicciones de la algometría según el modelo K-PD de Minto con valores fijos de Ke0 de acuerdo con el modelo PKPD de Minto

De los tres tipos de pruebas realizadas para la validación de la metodología K-PD en los datos de esta tesis, se puede concluir, que la naturaleza de la discrepancia entre las predicciones del modelo FC/FD de Minto y los datos observados de la algometría se deben esencialmente a la farmacodinámica y no a la farmacocinética.





07.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Con el desarrollo de las nuevas tecnologías en el campo diagnóstico, radiológico e intervencionista surge la necesidad de adecuar los procedimientos anestésicos fuera del área quirúrgica, en unas condiciones no siempre favorables para el profesional que realiza la sedación. Puede tratarse de un paciente complejo, pluripatológico, en régimen ambulatorio y con una duración de la exploración más o menos prolongada. El entorno de trabajo no siempre estará acondicionado a la dificultad de la prueba y la carga asistencial diaria representará un flujo intenso de pacientes.

En estas circunstancias deberemos seleccionar un método de sedoanalgesia que sea rápido en iniciar sus efectos, que asegure un mantenimiento hemodinámico y respiratorio estable, una recuperación precoz sin complicaciones y que además garantice el confort y la seguridad del paciente. Los requerimientos analgésicos y ansiolíticos se modularán durante todo el procedimiento y será imprescindible ajustar con precisión, las concentraciones y los tiempos de administración. Cada vez más, los estándares de sedación utilizados en el pasado han dejado de ser idóneos. Nos referimos a bolos intravenosos, a sistemas manuales con un único formato de ml/h, o a fármacos que se acumulan en el tiempo y se eliminan lentamente. Los sistemas automatizados TCI han representado un avance en todo este proceso. Diseñados inicialmente para su uso en la anestesia general se ha probado con éxito en las sedaciones fuera y dentro de quirófano. Los fármacos empleados son los mismos, el propofol como hipnótico y el remifentanilo como analgésico opioide, aunque las concentraciones teóricas son inferiores.

Sus resultados han marcado un punto de inflexión en este marco de actuación por su manejo sencillo, rápido y versátil. Sin embargo, se ha observado repetidamente en la práctica clínica, que el comportamiento del remifentanilo administrado con el sistema TCI es diferente en la sedoanalgesia, en comparación a una anestesia general.

No solo porque las dosis a administrar en una anestesia general son mucho más elevadas, sino también porque en una sedoanalgesia, no se cumplen los tiempos establecidos por el modelo de Minto para conseguir el efecto clínico deseado.

Durante más de dos décadas, las propiedades FC/FD del remifentanilo se han basado principalmente en el modelo de Minto (12,13) incorporado en los sistemas TCI. Consiste en un modelo diferencial, lineal, de tres compartimentos para los aspectos farmacocinéticos y un compartimento farmacodinámico virtual obtenido a partir del EEG, que vincula las concentraciones plasmáticas (C_p) y efecto (C_e), con un equilibrio entre C_p y C_e estimado ($t_{1/2 ke0}$) en torno a 1,3 min de media. (13). Existen otros estudios centrados también en el EEG (133)(17) que demuestran un retraso similar o algo mayor, en los tiempos de equilibrio ($1,237 \pm 0,96$ min y $1,67 \pm 0,9$ min respectivamente), en relación con los de Minto. Esta discrepancia adquiere un especial interés en la técnica de sedoanalgesia en ventilación espontánea. Si el procedimiento se inicia cuando el remifentanilo todavía no ha alcanzado el equilibrio entre el curso temporal de la C_e objetivo y el efecto clínico esperado, el paciente experimentará dolor. La decisión clínica más frecuente será aumentar la concentración objetivo del fármaco para optimizar la analgesia y reducir tiempos de espera, pero esto puede provocar efectos adversos debido a una subestimación en los tiempos de equilibrio del efecto. (134)

Nuestra experiencia clínica con remifentanilo durante la sedación consciente nos llevó a pensar que, a bajas concentraciones, el $t_{1/2 ke0}$ debería ser más largo de lo descrito en la literatura científica, (32,135,136). Se comprobó un retraso significativo, de unos 10-15 minutos para conseguir el equilibrio entre el curso temporal de la C_e prevista y el efecto clínico máximo esperado. Estas observaciones pusieron en duda si el modelo de Minto era efectivo en todos los escenarios anestésicos o si, por el contrario, la parte farmacodinámica del modelo debía modificarse para la sedoanalgesia. En esta tesis se planteó, si obtener los valores del SEF del EEG (un parámetro utilizado para la hipnosis) era suficientemente sensible para determinar los efectos analgésicos del remifentanilo a bajas concentraciones. Para ello, se propuso valorar la percepción del dolor con un método totalmente distinto al EEG, en el que fuera el propio paciente quién evaluara su dolor de manera consciente. Y, por último, se creó un modelo K-PD basado en la algometría que orientase sobre los tiempos óptimos para la administración del remifentanilo, a fin de mejorar la efectividad de la técnica anestésica y la seguridad del paciente.

Justificación de la algometría como referencia en la cuantificación del dolor

Para analizar el efecto del remifentanilo y la percepción del dolor se utilizó como guía la algometría, que ha sido validada tanto en el campo clínico como en el de la investigación (111,112). Resulta una técnica no invasiva, fácilmente cuantificable, cegada para el paciente y por tanto objetiva. Permite una estimulación dolorosa con activación de fibras aferentes nerviosas que reproducen un estímulo nociceptivo, sin que éste sea insoportable o se observe una fatiga/adaptación rápida a la presión.(110) Presenta, además, una buena fiabilidad inter e intra-observador en diferentes localizaciones del cuerpo humano.(114–117)

Los mecanismos que se activan por los estímulos nociceptivos que lesionan los tejidos quirúrgicos son complejos, y en ellos intervienen fibras aferentes somáticas y viscerales que codifican distintos tipos de información. (121,137) Mientras que la estimulación por pinchazo activa a los nociceptores cutáneos únicos, es decir, terminaciones nerviosas intraepidérmicas de fibras A δ o C, la estimulación de presión profunda por algometría activa a los receptores de presión de bajo umbral en los tejidos subepidérmicos (discos de Merkel, corpúsculos de Meissner, Corpúsculos de Pacini) que engloban a las fibras cutáneas aferentes A β y a las neuronas de segundo orden en el núcleo caudalis. (126–129) Ambos tipos de receptores (mecanorreceptores y nociceptores), pueden coestimularse mediante algometría de presión.

En nuestro estudio, el elemento que se consideró innovador para los resultados de la investigación fue cuantificar la tolerancia progresiva al dolor durante la administración de remifentanilo, con un método diferente a los registros del EEG según el modelo Minto.

La mayoría de los trabajos revisados obtenían sus datos con el paciente inconsciente durante una anestesia general. Para conseguir un buen plano anestésico se combinaban dosis altas de hipnóticos y opiáceos, interactuando con estímulos quirúrgicos de diferente intensidad y tipología. No siempre se disponía de un monitor específico del control de la nocicepción, o bien se utilizaba un dispositivo de profundidad hipnótica como el BIS para medir indirectamente la analgesia, lo cual no está realmente justificado, y no ha mostrado ser muy sensible a dosis bajas (138)

En nuestra investigación decidimos simular un escenario parecido al de las características de sedoanalgesia en ventilación espontánea, administrando únicamente el fármaco a estudio, a unas dosis considerablemente menores a las de una anestesia general.

Se eliminaban, por tanto, otras interacciones farmacológicas que pudieran distorsionar o artefactar los registros. La paciente permanecía consciente y con capacidad de evaluar directamente la percepción de su dolor.

La simplicidad de la medición fue otro factor determinante dada la duración de la prueba (25 minutos), la repetición de los registros cada 5 minutos y la necesidad de mantener la colaboración activa de la participante en un entorno confortable. Por estos motivos, se descartaron otras pruebas como las de sensibilidad térmica (frío-calor), eléctrica o pinchazos, ya que el equipamiento de medición utilizado en los estudios de laboratorio no es fácilmente adaptable al uso clínico. Su acondicionamiento es más complejo y el tiempo de preparación para el inicio de la prueba es superior al de la algometría.

Se tuvo en cuenta el tamaño de la sonda seleccionada ya que es importante para el resultado del experimento. Las sondas $\geq 1 \text{ cm}^2$ pueden ser relativamente más dependientes del tejido somático profundo (músculos, fascia, aponeurosis, etc.) y se asociarían a la sensación de dolor sordo. Por el contrario, las sondas $\leq 0,5 \text{ cm}^2$ tienen un efecto mayor en las fibras cutáneas aferentes, lo que se percibe principalmente como un dolor agudo y requiere de fuerzas más pequeñas para alcanzar los niveles de umbral del dolor(139). Siguiendo los estudios de Brennum et al. seleccionamos el pulpejo del tercer dedo de la mano derecha como localización anatómica, para registrar las mediciones del algómetro aplicando una sonda de superficie de 1 cm^2 , con incrementos progresivos de presión de 30 kPa/s . Según el autor, los umbrales de dolor a la presión resultan estables y fácilmente reproducibles. Se optó por la mano derecha ya que, en la misma publicación, los valores obtenidos del lado derecho fueron leve, pero significativamente más altos que en el izquierdo ($F = 8.0$. $P < 0.005$). No hubo un cambio significativo en las mediciones obtenidas durante la estimulación repetitiva con intervalos de 10 o 20 segundos (131).

Se revisó la literatura científica para descartar que hubiera diferencias significativas en la percepción del dolor a la presión (PPT) según el sexo y la edad. Riley et al. (140) publicó un metaanálisis sobre la respuesta al dolor inducido según el género. Las conclusiones de dicho metaanálisis apoyaban ligeramente las diferencias entre ambos sexos y los resultados evidenciaban umbrales más bajos en las mujeres. También se observó que los estímulos mecánicos, en relación con el género, eran más discriminativos para detectar el umbral del dolor en comparación con otros tipos de estímulos experimentales. Pelfort et al(117), y Chesterton et al(141) confirmaron los mismos resultados.

Cámara et al. (142) afirmaron que las diferencias de sexo y las variaciones de la edad en la sensibilidad a la presión (ligeramente más alta en las mujeres) eran insignificantes.

En nuestra práctica clínica diaria durante la sedoanalgesia, ambos sexos reproducen los mismos tiempos de latencia para conseguir el equilibrio entre el curso temporal de la Ce objetivo y el efecto clínico esperado. No obstante, para asegurar una homogeneidad en la muestra poblacional a estudio se optó por seleccionar a participantes del sexo femenino, más sensibles a la respuesta al dolor.

Evaluación del estrés o la ansiedad y la adaptación a estímulos repetitivos externos

La investigación realizada para esta tesis incluyó algunos controles de estrés y adaptación para evaluar posibles sesgos en las mediciones absolutas de la algometría.

Con este fin, la mitad de las pacientes tratadas con remifentanilo recibieron una pequeña dosis de 1 mg de midazolam intravenoso, antes de iniciar el protocolo para comprobar si existía un impacto del estrés y la ansiedad en las mediciones de la PPT, y si en determinadas circunstancias, éste podía ser relevante (143,144). En nuestros datos, no se encontraron diferencias significativas en las lecturas de la algometría con respecto a la presencia de midazolam, particularmente en las mediciones basales, dónde se esperaba que el estrés y la ansiedad serían más importantes.

Tanto la adaptación como la sensibilización son variantes comunes que pueden llegar a ser significativas al medir la percepción del dolor con estímulos externos repetitivos (121,145). Por lo tanto, se debía analizar la posibilidad de un sesgo temporal en la evaluación del dolor provocado por dichos estímulos.

Basándose en la práctica clínica se observó que las respuestas de las pacientes bajo sedación se estabilizaban en torno a los 10-15 min. con una concentración objetivo Ce constante en el sistema TCI. El protocolo se diseñó inicialmente con un grupo control, para realizar mediciones a intervalos de 5 min desde el momento basal. Se incluyeron dos lecturas estratégicas dentro de los intervalos de 5 min; la primera a 1,5 min después de iniciarse la infusión y la segunda a los 18 min.

Este diseño permitió comparar las mediciones de la PPT registradas en el grupo control, a distintos intervalos entre dos medidas consecutivas de la algometría (1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 y 5 minutos). Los registros consecutivos mostraron una fuerte estabilidad en la evaluación de la PPT para intervalos más largos de 2 minutos, pero con una sensibilización observable en el intervalo más corto de 1,5 minutos cercano al nivel de significancia estadística.

Así pues, la estabilidad en el grupo control durante los intervalos registrados, incluido el de 1,5 minutos, garantizaba que las mediciones de la algometría, no presentaban ningún sesgo potencial significativo de adaptación o sensibilización. Asimismo, la modelización de la farmacodinamia dio resultados similares con y sin el registro de 1,5 min, lo que corroboró que las mediciones de la algometría no se ven afectadas por ningún sesgo respecto a los tiempos en los que se realizaron las mediciones.

Si bien es importante considerar que variables como la edad, la dominancia de la mano, el sexo y otras pueden afectar a los valores absolutos de la algometría, lo cierto es que la relación temporal entre la concentración plasmática y la concentración efecto no depende de las magnitudes absolutas, sino de su evolución temporal relativa. En este sentido, nuestro análisis y conclusiones se centraron fundamentalmente en los cambios relativos a las mediciones basales y su correspondiente modelización farmacodinámica de efectos mixtos.

Efectos de la edad en las percepciones del umbral del dolor

Minto et al. describió para la Ke_0 , una dependencia negativa con respecto a la edad ($ke_0 = 0.595 - 0.007 (age - 40) [min^{-1}]$) en el contexto de una anestesia general, probablemente asociada a los cambios registrados en el EEG, como consecuencia del envejecimiento. Sin embargo, en el análisis de esta tesis, no se encontró ningún efecto diferencial significativo de la edad, ni en los datos de la algometría, ni en la estimación de la Ke_0 .

El efecto de la edad en la percepción del dolor a la presión (PPT) sigue siendo una cuestión abierta, posiblemente dependiente de la naturaleza del estímulo nocivo del dolor.

Lautenbacher et al. (146) en su metaanálisis sobre el dolor, que abarcaba diferentes estresores físicos en múltiples lugares de estimulación, constataban un aumento significativo de los umbrales del dolor con el envejecimiento. Sin embargo, obtenían

respuestas diferentes en relación con el tipo de estresor y la localización. A este respecto, se han descrito distintos resultados en la literatura científica para la algometría aplicada a las manos que van desde efectos significativos (147), hasta no representativos(142,148)

La falta de significación de la edad en nuestros datos de algometría podría deberse al tamaño de la muestra del estudio, pero en realidad, corrobora los resultados del modelo K-PD, en el que no se obtuvo ninguna relación entre la estimación de la Ke_0 con respecto a la edad.

Efectos hemodinámicos

Si los actuales modelos FC/FD basados en un parámetro hipnótico del EEG, como el de Minto, no pueden predecir el efecto analgésico cuantificado por la algometría se plantearía la invalidez del modelo tanto en su parte farmacocinética, como farmacodinámica.

Una de las contribuciones de esta tesis, además de mostrar la discrepancia entre las predicciones del modelo FC/FD de Minto respecto a las mediciones del PPT ha sido intentar identificar el origen del problema. Al analizar en profundidad, el comportamiento hemodinámico (TA y FC) en los intervalos establecidos se descarta que la predicción farmacocinética sea incorrecta. Aunque no se han realizado determinaciones reales de la C_p de remifentanilo en sangre, las mediciones hemodinámicas pueden servir como indicadores indirectos del efecto del remifentanilo asociado a sus concentraciones plasmáticas. A este respecto, la C_p estimada alcanzó el valor estacionario de 1,5 ng/ml antes de los 4-5 min según el protocolo de inducción, Figura 27-C. Los cambios hemodinámicos observados en la PAM y la FC también alcanzaron los niveles de estabilización antes de los 4-5 minutos, Figura 28.

Ambas evoluciones temporales nos permiten considerar una dinámica comparable dentro del intervalo de medición. Se esperaba una relativa concordancia temporal entre el modelo FC de Minto y los efectos hemodinámicos, ya que la estimación de los parámetros farmacocinéticos se basa en una referencia directamente vinculada a una de las variables del modelo: la concentración C_p del fármaco según Minto vs las mediciones de la concentración del fármaco en sangre.

Estos resultados nos indican la validez de las predicciones temporales del modelo FC de Minto, y centraliza el problema en su estimación FD.

Por otra parte, los modelos FC de remifentanilo entre ellos el de Minto están validados en distintos estudios. Mertens et al. (109) estudiaron el rendimiento predictivo de cinco conjuntos de parámetros farmacocinéticos del remifentanilo disponibles en el sistema TCI, durante una anestesia total intravenosa en combinación con propofol. Se realizó a partir de los modelos de Minto (12), Egan (17,33,149) y Drover-Lemmens (150) Se analizaron un total de 444 muestras de sangre de remifentanilo obtenidas a partir de una población de 33 pacientes mujeres. Se calculó el sesgo individual y agrupado [error de rendimiento medio (MDPE)], la inexactitud o imprecisión [error de rendimiento absoluto medio (MDAPE)], y la divergencia. La oscilación del dispositivo TCI de remifentanilo se determinó a partir de los errores de rendimiento agrupados e intraindividuales. Se llegó a la conclusión que el remifentanilo puede administrarse mediante dispositivos TCI con un sesgo e imprecisión aceptables.

La validez de la FC reportada en la literatura refuerza el hecho de que el retraso evidente del curso temporal predicho por Minto, quizá debiera abordarse más desde una perspectiva farmacodinámica, puesto que los diferentes modelos farmacocinéticos analizados han demostrado un rendimiento y precisión adecuados.

La evolución de la algometría difiere de la predicción de Minto

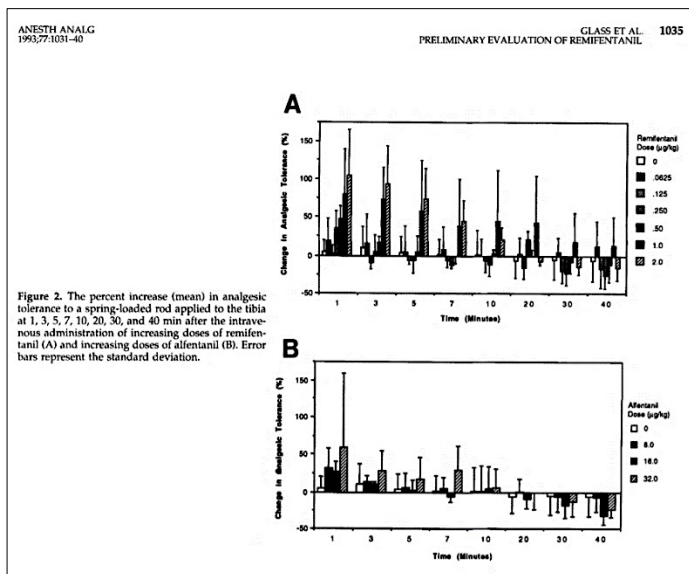
El objetivo de este estudio fue evaluar en qué medida la percepción del dolor del paciente coincidía con la predicción FC/FD de Minto. De forma similar a la C_p , a partir del perfil de infusión, la estimación de C_e alcanzó el valor estacionario de 1,5 ng/ml significativamente antes de los 5 min. De este modo, podría considerarse que cualquier efecto analgésico se mantendría constante durante el resto del experimento. Sin embargo, la PPT cambió sustancialmente a partir de los 4-5 minutos en torno al 50% respecto a los valores basales, alcanzando cierta estabilización estadística como media, no antes de los 10-15 minutos. Tal cambio en el PPT observado, que difiere de la predicción esperada del modelo FC/FD de Minto, sugiere un sesgo significativo de la estimación tradicional de la Ke_0 , que no puede explicar por la relación non-lineal entre la C_e y el efecto.

Para cuantificar la magnitud entre la estimación de la Ke_0 del modelo de Minto y el sesgo temporal de la Ke_0 necesaria para explicar la algometría se realizó un modelo K-PD utilizando la C_p estimada del modelo PK de Minto validado.

La nueva estimación K-PD de Minto basada en la algometría y su Ke0 bajo el ajuste SAEMIX se adaptó a los datos de la algometría convenientemente.

Reveló un mayor retraso entre la estimación de la Ke0 basada en el EEG con respecto a la de la algometría. Mientras Minto predice un retraso dosis-efecto (EEG) de $t_{1/2} Ke0 = 1,3$ min, nuestra estimación obtenida por algometría indica un retraso-efecto (algometría) de $t_{1/2} Ke0 = 5,7$ min. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto unos retrasos muy dispares.

Al igual que en el estudio de Glass et al. (151) se utilizó la algometría como método de medición de la percepción del dolor a la presión, para describir las propiedades FC/FD del remifentanilo en 48 hombres, entre 18-40 años con un peso menor de 100Kg, dentro del 15% del peso corporal ideal. Según el grupo a estudio se les administró un bolo de remifentanilo de 1, 2 y 4 mcg/Kg en 60 segundos. Sorprendentemente, Glass et al. informaron en el marco de una modelización sin efectos mixtos, de un tiempo de equilibrio ultracorto de 1,31 (harmonic mean) +/- 1,5 min aunque en realidad, los cambios positivos en la PPT tras el bolo se extendían más allá de los 10 minutos, como ocurrió con nuestros datos (véase la Figura 2.A. del manuscrito de Glass et al.)



Fuente: Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short- acting opioid: Remifentanil (GI87084B). *Anesthesia and Analgesia*. 1993;77(5):1031-1040.

Este hecho, contradice en gran medida, la estimación numérica dada por Glass y respalda nuestras observaciones.

Una posible explicación sería, que aplicaron el ajuste incorrectamente a los incrementos entre observaciones y no, a las observaciones.

Ke0, la clave esencial para explicar la algometría.

Como se ha mencionado, la falta de una explicación adecuada de la algometría por el modelo de Minto podría llevar a rechazar todo el modelo FC/FD. Sin embargo, según lo expuesto anteriormente, descartar la parte FC a priori podría no estar justificado. El modelo PK de Minto se obtuvo a partir de una metodología estándar con mediciones directas de la variable de salida de interés (Cp de las muestras de sangre), y se validó con diferentes individuos (Mertens et al. (109)). Además, no se observó ningún retraso en los datos hemodinámicos que invalidara la predicción de la parte farmacocinética.

El análisis K-PD de este estudio tenía como objetivo cuantificar la magnitud de la discrepancia temporal entre el modelo FD del remifentanilo basado en el EEG de Minto y la algometría. Aunque el modelo K-PD es un buen enfoque de investigación para fines de validación de la farmacodinámica, no está exento de algunos riesgos. A este respecto, Coppens et al.(132) mostraron que el uso de un modelo farmacocinético obtenido de los adultos para la modelización K-PD en niños puede conseguir un buen ajuste, aunque ese modelo FC no sea del todo adecuado. A pesar de que la modelización de la farmacocinética se basa en una referencia directa, como es la concentración del fármaco en sangre arterial, los modelos FC pueden sufrir sesgos significativos en sus estimaciones en estado estacionario, ya sea por sobre o subestimación, sesgos que pueden desplazarse hacia la parte de la farmacodinamia con el fin de compensar ciertas imprecisiones farmacocinéticas (152) (132).

A pesar de que las características demográficas de nuestra población coincidían plenamente con las de la población en la que se obtuvo y validó el modelo FC de Minto se realizaron diferentes pruebas a tenor de los resultados de Coppens (132,153). Todas ellas estaban dirigidas a descartar que las discrepancias observadas pudieran ser debidas a la farmacocinética del modelo de Minto y también, para corroborar la subestimación significativa de la Ke0 basada en el SEF.

Las pruebas consistieron en utilizar otras estimaciones de la concentración plasmática de otro modelo FC publicado por Egan et al. 1996 (17) así como, simulaciones de Montecarlo perturbando el modelo FC de Minto, en las que se comprobó que, al introducir desviaciones importantes en la estimación plasmática, éstas no podían predecir la algometría en ningún caso. Además, se realizó un análisis K-PD basado en el modelo FC de Minto manteniendo la Ke_0 igual a la estimación del SEF propuesta por Minto et al. 1997, sin que fuera posible conseguir ningún ajuste mínimamente cercano a los datos.

Como consecuencia, las discrepancias observadas en la predicción de la PPT del paciente se centran en la farmacodinámica y no en la farmacocinética.

Limitación de la modelización farmacodinámica del remifentanilo basada en el EEG

Ante semejante discrepancia, debemos preguntarnos por qué el modelo de FD de Minto no se corresponde con lo que informa el paciente. Esencialmente, como discutiremos, la farmacodinámica de Minto fracasa al apoyarse en el EEG como indicador del efecto analgésico. Mientras que el EEG está claramente asociado al efecto hipnótico su relación con el efecto analgésico es débil, y no se conoce del todo.

La mayoría de los modelos farmacodinámicos publicados desde sus inicios para fármacos opiáceos se diseñaron a partir de dosis muy elevadas y velocidades altas de infusión, con el objetivo de inducir de forma rápida, cambios sustanciales en las mediciones espontáneas del EEG, como es el caso del SEF (11–17) (101) En la figura 5 del manuscrito publicado por Egan et al (29) se puede observar los cambios representativos en el parámetro del borde espectral de la electroencefalografía, según las concentraciones plasmáticas del remifentanilo después de un tiempo de infusión de 10 minutos a dosis de 3 mcg/kg/min. Se necesitó una concentración de 11,2 ng/ml, es decir, mucho más elevada que la utilizada en la práctica clínica, para conseguir una disminución del 50% del SEF.

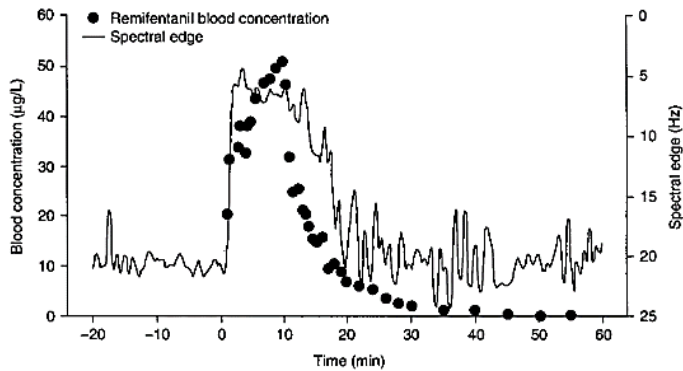


Fig. 5. Representative changes in remifentanyl blood concentrations and the electroencephalography spectral edge parameter produced by a 10-minute infusion of remifentanyl at 3 µg/kg/min. Note the very close relationship between changes in blood concentration and changes in the spectral edge, with a rapid return of the spectral edge to baseline values as the remifentanyl concentration declines (from Egan et al.,^[26] with permission).

Fuente: Egan, T.D. Remifentanyl Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Clin. Pharmacokinet. 29, 80–94 (1995).

Se sugiere, por tanto, que el modelo farmacodinámico del remifentanilo basado en el SEF no detecta ningún efecto analgésico significativo, al menos en lo que a niveles de sedación se refiere. Por el contrario, se aprecian cambios importantes y continuados del SEF con la administración de dosis elevadas en la inducción de una anestesia general, que indicarían una suerte de “efecto hipnótico” más que analgésico provocado por esa “sobredosificación” dirigida a conseguir un plano anestésico profundo.

En la Figura 36, se demuestra claramente esta limitación farmacodinámica del remifentanilo basada en el parámetro SEF del EEG, a las dosis empleadas para una sedación en ventilación espontánea. Representa el promedio de las concentraciones-efecto del remifentanilo según dos modelos validados y similares como son el de Minto et al. 1997 y Egan et al. 1996 (12,17). Esta figura se adaptó de las Figuras 5 y 9 de cada publicación respectivamente y se tomó como referencia, el valor electroencefalográfico del SEF para cuantificar el efecto analgésico de dicho opiáceo.

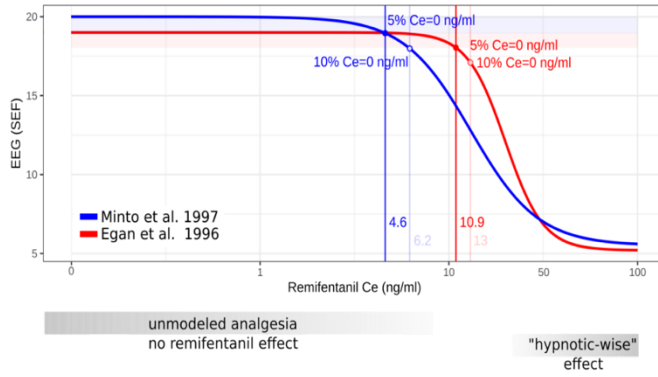
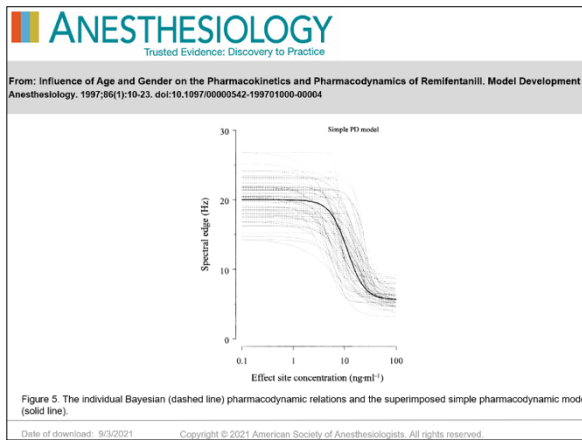
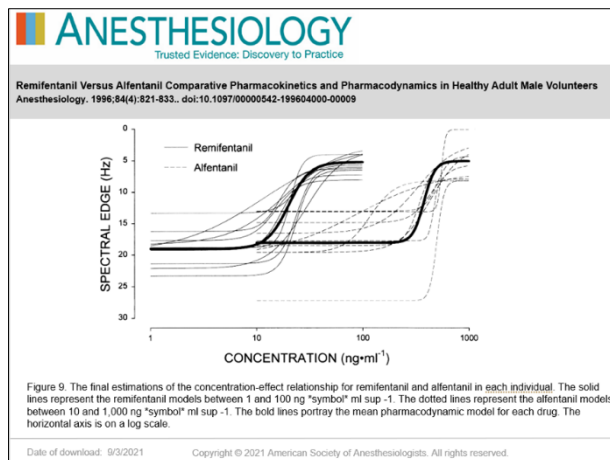


Figura 36. Promedio de la concentración-efecto EEG(SEF) para el remifentanilo, adaptada de Egan et al. 1996 (Fig.9) y Minto et al. 1997 (Fig.5). Original del autor



Fuente: Minto et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Anesthesiology. 1997;86(1):10–23.

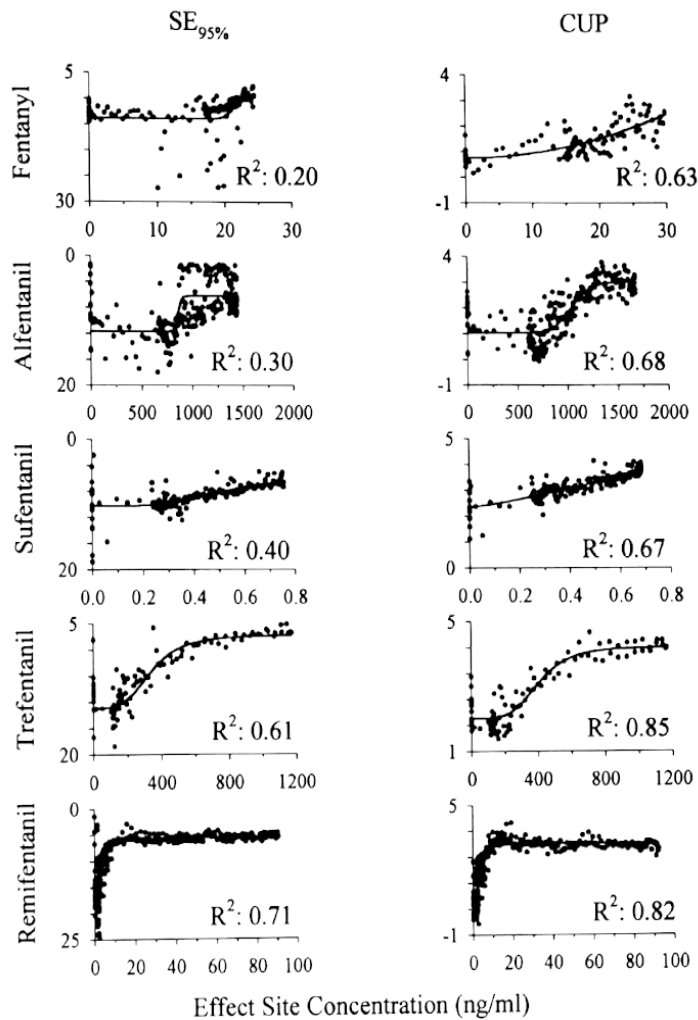


Fuente: Egan et al. Remifentanyl Versus Alfentanil: Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Adult Male Volunteers. Anesthesiology. 1996;84(4):821–33.

En ambos modelos FC-FD, la función de Hill basándose en el parámetro del SEF no muestra ningún efecto relevante del remifentanilo a dosis bajas o medias. En realidad, no se produce una disminución significativa del SEF superior al 5%-10%, hasta que el remifentanilo alcanza dosis de anestesia general de aproximadamente 4,6 ng/ml en el modelo de Minto y de 10,9 ng/ml en el de Egan.

A diferencia del propofol que produce variaciones significativas en el EEG a bajas concentraciones (18) los opioides, en general, no muestran este comportamiento tal como se demostró en el estudio de Gambús et al. para cinco opiáceos, con diferentes curvas de dosis-respuesta en el EEG (13,20) (Véase la figura 4 de su manuscrito).

En los gráficos de la izquierda se representa la SEF 95 % frente a la concentración del sitio del efecto para cada opioide; el gráfico correspondiente a la derecha muestra la relación entre la concentración del sitio de efecto y el parámetro univariante canónico (CUP), una versión algo mejorada del SEF diseñado para maximizar la correlación entre los cambios del EEG y la concentración del fármaco en la biofase. Es capaz de extraer información sobre el efecto del fármaco incluso con un EEG ruidoso y suele ignorar la información del EEG no relacionada con la concentración del fármaco.



Fuente: Gambus et al. Validation of the Alfentanil Canonical Univariate Parameter as a Measure of Opioid Effect on the Electroencephalogram. *Anesthesiology* 1995; 83:747–756. (Figura 4 de su manuscrito)

El índice R^2 es una medida del porcentaje de variación del efecto atribuible a los cambios de la concentración del fármaco en la biofase. Un valor de R^2 cercano a 1 significa que dichos cambios en el efecto pueden explicarse por las variaciones de la concentración del fármaco en el compartimento del efecto. Un valor de R^2 próximo a 0 implica el caso contrario.

Según los resultados de este estudio, el peor índice R2 para cada opiáceo correspondió al SEF95%. Para el fentanilo y el alfentanilo, el CUP encontró efectos del fármaco mientras que el SEF95% no detectó prácticamente ninguna correlación.

Para el sufentanilo, la relación CUP fue algo más pronunciada y tuvo menos variabilidad sobre la línea de base. En el caso del trefentanilo y el remifentanilo, la principal mejora fue la disminución del ruido, especialmente en torno a la línea de base. Las dosis de remifentanilo en los ocho sujetos a estudio fueron de entre 1-8 mcg/Kg/min. Teniendo en cuenta, que los valores recomendados para una sedación en ventilación espontánea son de 0,025 a 0,1 microgramos/kg/min en infusión manual continua, una vez más, las dosis necesarias para cuantificar cambios fueron significativamente más altas que en la práctica clínica. A la luz de los resultados, el parámetro CUP permitió una cuantificación más adecuada de los cambios en el EEG que el SEF95%, pero también sujeto a limitaciones a dosis bajas.

Por su parte, Bouillon et al (138) estudió la débil respuesta del EEG respecto al remifentanilo, que se extendía a descripciones aún más complejas del EEG, como el BIS, con un Ce50 de aproximadamente 19 ng/ml de dicho opiáceo.

En consecuencia, la aplicación directa del SEF y otras magnitudes equivalentes derivadas del EEG se correlacionarían directamente con la hipnosis, y se verían afectadas por la relajación muscular, pero sin apenas un vínculo explícito con la analgesia. Si el EEG se considera una fuente de información para modelar la farmacodinámica de los opioides es imprescindible buscar parámetros realmente válidos, basados en el EEG, que describan fundamentalmente el efecto analgésico de los opioides, y no el hipnótico, como sería el parámetro del SEF (17,99)

Además, el EEG no refleja directamente los efectos de los opioides en otros niveles, como los inferiores del tronco cerebral, la médula espinal y la periferia(41,154) . Esta observación es muy importante, porque posiblemente sea una de las razones que justifique que, a día de hoy, todavía no exista un monitor de analgesia basado en el electroencefalograma. Las respuestas evocadas de los estímulos nociceptivos a partir de la información del propio paciente parecen describir mejor la nocicepción.

Todo lo contrario, sucede con los distintos monitores de profundidad de la hipnosis que, a pesar de cuantificar los cambios farmacológicos en el EEG de diferentes maneras, todas ellas se consideran comparables y sensibles a las concentraciones de los hipnóticos, como es el caso del propofol.(155)

Wise et al. (156) utilizaron la resonancia magnética funcional para examinar la variación temporal de la actividad cerebral basada en cambios de la señal BOLD (Blood-oxygen-level dependent) relacionada con el estímulo térmico a nivel de la corteza insular, durante una infusión de remifentanilo a Ce de 1 ng/ml. Posteriormente, calcularon los parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos que describían el momento de inicio y finalización de la acción del fármaco, según los cambios en la función cerebral relacionada con el estímulo nociceptivo.

Mostraron una media de tiempos de equilibrio más largos en la intensidad percibida del dolor que en la respuesta BOLD de la resonancia magnética funcional: 2,8 (-0,12, 5,73) frente a 1,83 (-2,17, 5,83), respectivamente. Tiempos que, comparados con los nuestros son menores y similares a los reportados por Minto. Esta discrepancia probablemente sea debida al método utilizado para cuantificar la percepción del dolor. Se aplicó una estimulación térmica combinada con cinco niveles de puntuación de sensibilidad al dolor, un factor de estrés que activa otros tipos de nociceptores y un sistema de puntuación discreto que, inherentemente tiene menos poder para detectar pequeñas transiciones, a diferencia de la algometría que es más objetiva.

Puntos esenciales de la tesis e implicaciones clínicas

1. El remifentanilo es un sedante débil, que en la práctica clínica se utiliza principalmente por sus propiedades analgésicas mediadas fundamentalmente, por su acción sobre los receptores mu de la médula espinal.
2. Se necesitan concentraciones muy elevadas para detectar cambios sobre la corteza cerebral.
3. En los modelos FC/FD utilizados en los sistemas TCI (de cualquier fármaco), la variable Farmacodinámica (FD) en el modelo es la k_{e0} .
4. El tiempo que transcurre entre la concentración plasmática y el efecto clínico depende del lugar de acción del fármaco.

La k_{e0} para los distintos efectos (por ejemplo, en el cerebro, la médula espinal o el sistema cardiovascular) puede ser diferente, por tanto, no debería aplicarse el mismo modelado para fármacos hipnóticos, analgésicos o relajantes musculares.

5. En esta tesis se ha demostrado que el curso temporal de los efectos analgésicos es mucho más lento, que el curso temporal predicho por la k_{e0} del modelo Minto basado en los efectos EEG/hipnóticos.
6. En los sistemas TCI, cuando se trabaja en modalidad efecto, la k_{e0} tiene una fuerte influencia en el perfil de infusión después de iniciarse la administración del fármaco y también, cuando se modifica la concentración objetivo (determina el grado de exceso o defecto).
7. Lo más probable es que el efecto analgésico tenga un inicio más lento que el reflejado por la concentración calculada en el lugar del efecto. Esto podría ser relevante durante la sedación, la intubación endotraqueal o cuando las concentraciones objetivo se incrementan en previsión de un estímulo doloroso.
8. Mientras que el EEG procesado se aplicó eficazmente a la modelización de la FC/FD de fármacos hipnóticos como el propofol, el mismo procedimiento podría no ser suficiente e incluso inadecuado para modelizar el componente analgésico en las sedaciones, ya que la relación entre el EEG y la analgesia aún no está clara.

Limitaciones del estudio

La metodología PK-PD para el desarrollo de un modelo es el enfoque a priori más preciso, pero también el más caro debido al elevado coste que representa las múltiples extracciones sanguíneas y determinaciones de las concentraciones plasmáticas del fármaco para cada individuo y grupo. Esta ha sido la razón principal para utilizar modelos PK validados previamente, y relacionar dichas concentraciones plasmáticas con el efecto medido mediante un enfoque de modelización K-PD.

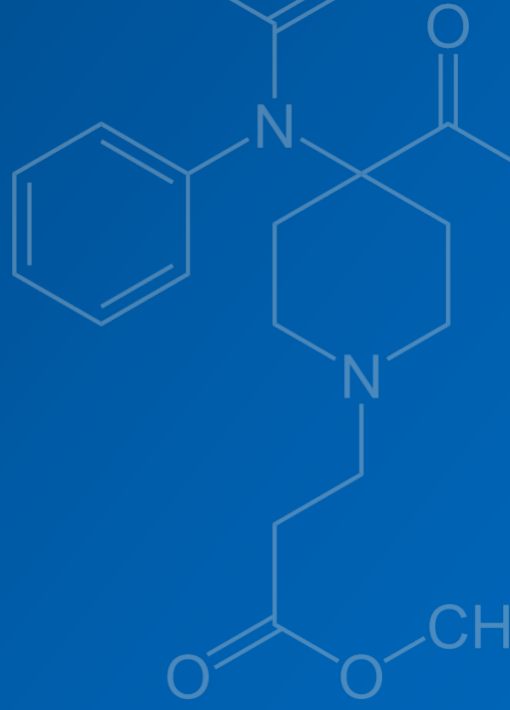
En el estudio, no se ponía en duda la validez de la farmacocinética del Modelo de Minto, sino la farmacodinamia. Aunque las diferentes pruebas realizadas descartaron que las discrepancias observadas fueran debidas a la farmacocinética del modelo de Minto, lo que garantizaba la idoneidad del empleo de la modelización K-PD, hubiera sido ideal disponer de las concentraciones plasmáticas reales.

No era el objetivo de esta tesis crear un modelo definitivo de remifentanilo en esta etapa de la investigación, sino revelar un problema importante en los modelos actuales del remifentanilo, al menos en lo referente a la sedación y a su naturaleza. No obstante, hay que ser cautelosos al implementar cualquier cambio o modelo en un sistema TCI. La nueva ke0 propuesta en esta tesis, pese a ser correcta y a estar validada con diferentes pruebas, condicionaría cambios importantes en los perfiles de tiempo-dosis de infusión, que deberían ser ratificados con una muestra poblacional mayor y con la comparación entre ambos sexos.

Líneas futuras de investigación

Durante más de dos décadas, las propiedades farmacodinámicas del remifentanilo se han sustentado en el modelo de Minto (1997), y de forma similar en el de Egan (1996) que utilizaban el EEG como referencia para cuantificar el efecto analgésico. Mientras que la electroencefalografía se aplicó eficazmente para la modelización de la FC/FD de fármacos hipnóticos como el propofol, el mismo procedimiento no ha demostrado ser tan eficaz o incluso inadecuado en el caso del remifentanilo. Se necesitan más estudios de validación de otros opioides cuyos modelos se han centrado únicamente en el EEG y han sido evaluados a altas concentraciones durante una anestesia general.

Esta tesis se basa en uno de los pocos trabajos de investigación realizados hasta la fecha, que abordan la modelización farmacodinámica de los opiáceos durante la sedación mediante la algometría. Con esta técnica, el paciente evalúa de forma consciente y selectiva, la percepción de su dolor. Es un elemento innovador en la modelización PK-PD de los opioides, ya que la colaboración activa del paciente permite estudiar el comportamiento farmacodinámico del opiáceo, sin que la administración conjunta de otros fármacos o la interacción con estímulos quirúrgicos puedan artefactar o distorsionar la respuesta al dolor. La algometría debería considerarse en futuras estimaciones de la farmacodinamia de los opioides, para optimizar sus tiempos de respuesta e individualizar los regímenes de infusión mediante sistemas TCI. Todo ello contribuirá a reducir eventos adversos, pero también serviría para controlar la analgesia en el campo quirúrgico y rediseñar los actuales monitores de nocicepción intraoperatoria.

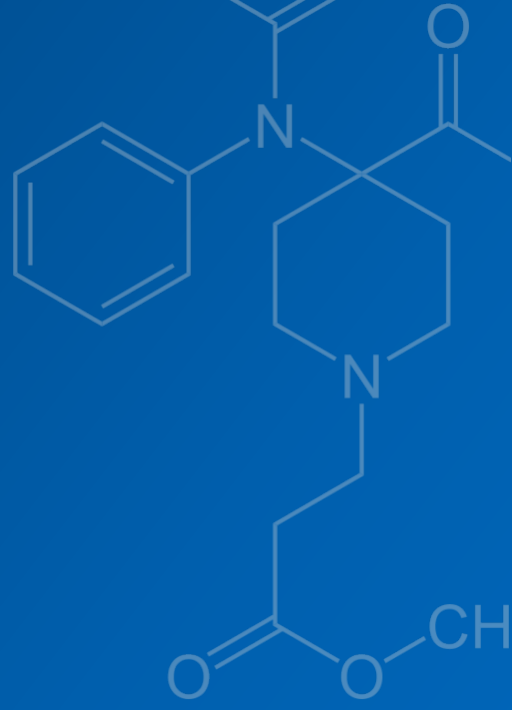


08.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Para técnicas de sedación en ventilación espontánea, el modelo farmacocinético-farmacodinámico de Minto basado en el EEG, no predice el efecto clínico analgésico esperado durante la administración de remifentanilo a bajas concentraciones. Resulta lento e insuficiente para modelizar el componente analgésico en las sedaciones.
2. El análisis del curso temporal hemodinámico (tensión arterial y frecuencia cardíaca) durante la infusión de remifentanilo a bajas concentraciones muestra una concordancia con la parte farmacocinética del modelo de Minto.
3. La evolución temporal de la percepción del dolor a la presión mediante algometría a dosis bajas de remifentanilo, difiere de la predicción esperada del modelo FC/FD de Minto con un sesgo significativo de la estimación tradicional de la Ke_0 .
4. La administración de midazolam antes de la infusión de remifentanilo no produce ningún cambio significativo en los registros del algómetro, como consecuencia de una disminución del estrés o la ansiedad.
5. No se ha encontrado ningún efecto diferencial relevante de la edad ni en los datos de la algometría, ni en la nueva estimación de la Ke_0 .
6. El curso temporal hemodinámico y el enfoque de modelización K-PD validan la predicción farmacocinética del modelo de Minto. Por el contrario, el tiempo de latencia entre la predicción del efecto analgésico dado por el modelo de Minto y el efecto clínico máximo observado por algometría, demuestran una subestimación significativa de la Ke_0 basada en el SEF del EEG. Se concluye, por tanto, que el desajuste en la parte farmacodinámica del modelo explicaría el origen del problema.



09.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Borgeat A, Aguirre J. Sedation and regional anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009 Oct;22(5):678–82.
2. Schraag S. TIVA Drugs for Sedation. In: Irwin M, Wong G, Lam S, editors. *Taking on TIVA: Debunking Myths and Dispelling Misunderstandings*. Cambridge University Press; 2019. p. 154–61.
3. Moerman AT, Herregods LL, de Vos MM, Mortier EP, Struys MMRF. Manual Versus Target-Controlled Infusion Remifentanyl Administration in Spontaneously Breathing Patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2009 Mar;108(3):828–34.
4. Lallo A, Billard V, Bourgain J-L. A Comparison of Propofol and Remifentanyl Target-Controlled Infusions to Facilitate Fiberoptic Nasotracheal Intubation. *Anesthesia & Analgesia*. 2009 Mar;108(3):852–7.
5. Gambús PL, Trocóniz IF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in anaesthesia. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015 Jan;79(1):72–84.
6. Egan TD, Warner DO. *Miller's Anesthesia*, 6th Edition. *Anesthesiology*. 2005 Sep 1;103(3):673-undefined.
7. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GNC. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia*. 1991 Jul;67(1):41–8.
8. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers. *Anesthesiology* [Internet]. 1998 May [cited 2020 Feb 9];88(5):1170–82. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000542-199805000-00006>
9. Cortínez LI, Anderson BJ, Penna A, Olivares L, Muñoz HR, Holford NHG, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: Derivation of a pharmacokinetic model. *British Journal of Anaesthesia*. 2010;105(4):448–56.
10. Eleveld DJ, Proost JH, Cortínez LI, Absalom AR, Struys MMRF. A general purpose pharmacokinetic model for propofol. *Anesthesia and Analgesia*. 2014;118(6):1221–37.
11. Ahonen J, Olkkola KT, Hynynen M, Seppälä T, Ikävalko H, Remmerie B, et al. Comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil for total intravenous anaesthesia with propofol in patients undergoing coronary artery bypass surgery†. *British Journal of Anaesthesia*. 2000 Oct;85(4):533–40.
12. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW SSL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. *Anesthesiology*. 1997;86(1):10–23.

13. Minto CF, Schnider TW SSL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997;86(1):24-33.
14. Maitre PO, Vozech S, Heykants J, Thomson DA, Stanski DR. Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology*. 1987 Jan;66(1):3-12.
15. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic Quantitation of Opioid Effect. *Anesthesiology* [Internet]. 1991 Jan [cited 2020 Feb 9];74(1):34-42. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000542-199101000-00007>
16. Lötsch J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids. In: *Journal of Pain and Symptom Management*. Elsevier Inc.; 2005. p. 90-103.
17. Egan, Talmage D. MD; Minto, Charles F. MD; Hermann, David J. PharmD; Barr, Juliana MD; Muir, Keith T. PhD; Shafer SLM. Remifentanyl Versus Alfentanil : Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Adult Male Volunteers. *Anesthesiology*. 1996;84(4):821-33.
18. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KFK, et al. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013 Mar 19;110(12):E1142-51.
19. Xi C, Sun S, Pan C, Ji F, Cui X, Li T. Different effects of propofol and dexmedetomidine sedation on electroencephalogram patterns: Wakefulness, moderate sedation, deep sedation and recovery. *PLOS ONE*. 2018 Jun 19;13(6):e0199120-undefined.
20. Gambus PL, Gregg KM, Shafer SL. Validation of the Alfentanil Canonical Univariate Parameter as a Measure of Opioid Effect on the Electroencephalogram. *Anesthesiology*. 1995 Oct 1;83(4):747-56.
21. Lemmens HJ, Bovill JG, Hennis PJ, Burm AG. Age has no effect on the pharmacodynamics of alfentanil. *Anesth Analg*. 1988;67(10):956-60.
22. Ausems ME, Hug CC, Stanski DR, Burm AGL. Plasma Concentrations of Alfentanil Required to Supplement Nitrous Oxide Anesthesia for General Surgery. *Anesthesiology*. 1986 Oct 1;65(4):362-73.
23. Stroumpos C, Manolaraki M, Paspatis GA. Remifentanyl, a different opioid: Potential clinical applications and safety aspects. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2010;9(2):355-64.
24. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. A Review of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 1999 Oct [cited 2020 Nov 1];89(4S):7. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/1999/10001/a_review_of_the_pharmacokinetics_and.3.aspx?sessid=onEnd=true
25. Manullang J, Egan TD. Remifentanyl's Effect Is Not Prolonged in a Patient with Pseudocholinesterase Deficiency. *Anesthesia & Analgesia*. 1999 Aug;89(2):529-30.

26. Feldman PL, James MK, Brackeen MF, Bilotta JM, Schuster S v., Lahey AP, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgesics. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1991 Jul;34(7):2202–8.
27. Burkle H, Dunbar S, van Aken H. Remifentanil. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 1996 Sep;83(3):646–51. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1996/09000/Remifentanil__A_Novel,_Short_Acting,_mu_Opioid.38.aspx
28. Beers R, Camporesi E. Remifentanil Update. *CNS Drugs* [Internet]. 2004;18(15):1085–104. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00023210-200418150-00004>
29. Egan TD. Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics A Preliminary Appraisal. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(2):80–94.
30. Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, Muir KT, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil in Volunteer Subjects with Severe Liver Disease. *Anesthesiology* [Internet]. 1996 Apr 1;84(4):812–820. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/84/4/812/35446/Pharmacokinetics-and-Pharmacodynamics-of>
31. Hoke FJ, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, et al. Pharmacokinetics Anesthesiologists, and Pharmacodynamics of Remifentanil in Persons with Renal Failure Compared with Healthy Volunteers. *Anesthesiology* [Internet]. 1997 Sep 1;87(3):533–41. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/87/3/533/36255/Pharmacokinetics-Anesthesiologists-and>
32. Scott LJ, Perry CM. Remifentanil. A Review of its Use During the Induction and Maintenance of General Anaesthesia. *Drugs* [Internet]. 2005;65(13):1793–823. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-200565130-00007>
33. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, et al. Remifentanil Pharmacokinetics in Obese versus Lean Patients. *Anesthesiology* [Internet]. 1998 Sep 1;89(3):562–573. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/89/3/562/37022/Remifentanil-Pharmacokinetics-in-Obese-versus-Lean>
34. Davis PJ, Cladis FP. The use of ultra-short-acting opioids in paediatric anaesthesia the role of remifentanil. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005;44(8):787–96.
35. Murtua MA, Pursell A, Damron K, Sonal P. Remifentanil : Pharmacokinetics , Pharmacodynamics , and Current Clinical Applications. *Clin Med Rev Case Report*. 2020;7(4):304-undefined.
36. Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PSA. Reduction of Isoflurane Minimal Alveolar Concentration by Remifentanil. *Anesthesiology*. 1996 Oct 1;85(4):721–8.
37. Servin FS, Billard V. Remifentanil and Other Opioids. In: Schüttler J, Helmut S, editors. *Modern Anesthetics*. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. 283–312.

38. Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2018 Dec 16;38(12):2192–208.
39. Kofke WA, Attaallah AF, Kuwabara H, Garman RH, Sinz EH, Barbaccia J, et al. Effects in Rats and Neurometabolic Effects in Humans of Large-Dose Remifentanil. *Anesthesia and Analgesia*. 2002;94(5):1229–36.
40. Fodale V, Schifilliti D, Praticò C, Santamaria LB. Remifentanil and the brain. Vol. 52, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008. p. 319–26.
41. Wagner KJ, Willoch F, Kochs EF, Siessmeier T, Tölle TR, Schwaiger M, et al. Dose-dependent Regional Cerebral Blood Flow Changes during Remifentanil Infusion in Humans A Positron Emission Tomography Study. *Anesthesiology* [Internet]. 2001;94:732–9. Available from: <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/94/5/732/331107/0000542-200105000-00008.pdf>
42. Radtke F, Franck M, Lorenz M, Luetz A, Heymann A, Wernecke K-D, et al. Remifentanil Reduces the Incidence of Post-Operative Delirium. *Journal of International Medical Research*. 2010 Aug;38(4):1225–32.
43. Olofsen E, Boom M, Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema L, Aarts L, et al. Modeling the Non–Steady State Respiratory Effects of Remifentanil in Awake and Propofol-sedated Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 2010 Jun 1;112(6):1382–1395.
44. Algera MH, Kamp J, van der Schrier R, van Velzen M, Niesters M, Aarts L, et al. Opioid-induced respiratory depression in humans: a review of pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling of reversal. Vol. 122, *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd; 2019. p. e168–79.
45. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F. Histamine Concentrations and Hemodynamic Responses After Remifentamil. *Anesthesia & Analgesia*. 1995 May;80(5):990–3.
46. Zaballos M, Jimeno C, Almendral J, Atienza F, Patiño D, Valdes E, et al. Cardiac electrophysiological effects of remifentanil: Study in a closed-chest porcine model. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;103(2):191–8.
47. Elliott P, O’Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson FM, Mirakhur RK. Severe Cardiovascular Depression with Remifentanil. *Anesthesia & Analgesia*. 2000 Jul;91(1):58–61.
48. Hayashi K, Tanaka A. Effect-site concentrations of remifentanil causing bradycardia in hypnotic and non-hypnotic patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2016 Dec 1;30(6):919–24.
49. Reid JE, Mirakhur RK. Bradycardia after administration of remifentanil. *British Journal of Anaesthesia*. 2000;84(3):422–3.
50. Dershwitz M, Michałowski P, Chang Y, Rosow CE, Conlay LA. Postoperative nausea and vomiting after total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil or alfentanil: how important is the opioid? *Journal of Clinical Anesthesia*. 2002 Jun;14(4):275–8.

51. JUNG KT, SO KY, JEE IG, KIM SH. Effect of intraoperative infusion of sufentanil versus remifentanil on postoperative shivering in Korea: a prospective, double-blinded, randomized control study. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2018 Aug 16;48(4):737–43.
52. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*. 2007 Nov 5;62(12):1266–80.
53. Black ML, Hill JL, Zacny JP. Behavioral and Physiological Effects of Remifentanil and Alfentanil in Healthy Volunteers . *Anesthesiology*. 1999 Mar 1;90(3):718–26.
54. Nishimoto K, Sakamoto S, Mikami M, Hirota K, Shingu K. Accidental administration of the remifentanil formulation Ultiva™ into the epidural space and the complete time course of its consequences: a case report. *JA Clinical Reports*. 2016 Dec;2(1):19.
55. Sumie M, Shiokawa H, Yamaura K, Karashima Y, Hoka S, Yoshimura M. Direct Effect of Remifentanil and Glycine Contained in Ultiva1 on Nociceptive Transmission in the Spinal Cord: In Vivo and Slice Patch Clamp Analyses. *PLoS one* [Internet]. 2016;11(1):e0147339. Available from: <https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/>.
56. Schraag S. TIVA Drugs for Sedation. In: *Taking on TIVA*. Cambridge University Press; 2019. p. 154–61.
57. Kovac AL, Summers KL. Comparison of remifentanil versus fentanyl general anesthesia for short outpatient urologic procedures. *Signa Vitae*. 2009;4(2):23–9.
58. Cortínez LI, Muñoz HR, de la Fuente R, Acuña D, Dagnino JA. Target-controlled infusion of remifentanil or fentanyl during extra-corporeal shock-wave lithotripsy. *European Journal of Anaesthesiology*. 2005 Jan;22(1):56–61.
59. Borrat X, Valencia JF, Magrans R, Gimenez-Mila M, Mellado R, Sendino O, et al. Sedation-Analgesia with Propofol and Remifentanil. *Anesthesia & Analgesia*. 2015 Jul;121(1):90–6.
60. Vennila R, Hall A, Ali M, Bhuiyan N, Pirota D, Raw DA. Remifentanil as single agent to facilitate awake fiberoptic intubation in the absence of premedication*. *Anaesthesia*. 2011 May;66(5):368–72.
61. Rosati M, Bramante S, Conti F, Frattari A, Rizzi M, Roman RA. Operative Gynecological Laparoscopy Under Conscious Sedation. *JSLs : Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons*. 2020;24(2):e2020.00020.-undefined.
62. Park NS, Bae J-I, Park AW, Won JH, Lee HS. Safety and Effectiveness of Analgesia with Remifentanil for Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage. *American Journal of Roentgenology*. 2009 May;192(5):1430–3.
63. Schraag S, Kenny GN, Mohl U, Georgieff M. Patient-maintained remifentanil target-controlled infusion for the transition to early postoperative analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1998 Sep;81(3):365–8.
64. Ruggeri LG, Guarracino F, Scolletta S, Bignami E, Zangrillo A. Remifentanil in critically ill cardiac patients. *Ann Card Anaesth*. 2011;14(1):6–12.

65. Lamperti M, Ashiq F. TCI and TIVA for Neurosurgery: Considerations and Techniques. In: Total Intravenous Anesthesia and Target Controlled Infusions. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 561–9.
66. Sneyd JR, Whaley A, Dimpel HL, Andrews CJH. An open, randomized comparison of alfentanil, remifentanil and alfentanil followed by remifentanil in anaesthesia for craniotomy. *British Journal of Anaesthesia*. 1998;81(3):361–4.
67. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, Borel CO, Maktabi M, Ostapkovich N, et al. Comparison of Remifentanil and Fentanyl in Patients Undergoing Craniotomy for Supratentorial Space-occupying Lesions. *Anesthesiology*. 1997 Mar 1;86(3):514–24.
68. Llácer M, Cuéllar E, Segura A, Carmona J, Rodríguez S. Remifentanilo en neurocirugía: Influencia en la extubación precoz e implicaciones en la estancia postoperatoria inmediata. *Revista de la Sociedad Española del Dolor [Internet]*. 2005 [cited 2021 May 5];12(3):141–5. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462005000300002&lng=es&nrm=iso&tIng=es
69. Stevanovic A, Rossaint R, Veldeman M, Bilotta F, Coburn M. Anaesthesia Management for Awake Craniotomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016 May 26;11(5):e0156448-undefined.
70. Irwin MG, Chung CKE, Ip KY, Wiles MD. Influence of propofol-based total intravenous anaesthesia on peri-operative outcome measures: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020 Jan 5;75(S1):e90-e100.
71. Liao R, Li J, Liu J. Volatile induction/maintenance of anaesthesia with sevoflurane increases jugular venous oxygen saturation and lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010 Apr;27(4):369–76.
72. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current researches in anesthesia & analgesia*. 1953;32(4):260–7.
73. Freeman LM, Bloemenkamp KW, Franssen MT, Papatsonis DN, Hajenius PJ, Hollmann MW, et al. Patient controlled analgesia with remifentanil versus epidural analgesia in labour: Randomised multicentre equivalence trial. *BMJ (Online)*. 2015 Feb 23;350.
74. Michel M R F Struys 1, Tom De Smet, John Iain B Glen, Hugo E M Vereecke, Anthony R Absalom TWS. The History of Target-Controlled Infusion. *Anesth Analg*. 2016;122(1):56–69.
75. Absalom AR, Thomas W Schnider Charles F Minto, Michel M R F Struys ARA. The Safety of Target-Controlled Infusions. *Anesth Analg*. 2016;122(1):79–85.
76. Absalom AR, Glen J (Iain) B, Zwart GJC, Schnider TW, Struys MMRF. Target-Controlled Infusion. *Anesthesia & Analgesia*. 2016 Jan;122(1):70–8.
77. Anna Abad. Sistemas de infusión. In: Luciano Aguilera, Anna Abad, editors. *Anestesia Total Intravenosa Principios básicos Segunda edición*. B.Braun Medical S.A. 2009. p. 87–102.

78. Anderson BJ, Bagshaw O. Practicalities of Total Intravenous Anesthesia and Target-controlled Infusion in Children. *Anesthesiology*. 2019 Jul 1;131(1):164–85.
79. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, et al. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA). *Anaesthesia*. 2019 Feb;74(2):211–24.
80. Cook T, Nimmo A. Report and Findings of the 5th National Audit Project Total Intravenous Anaesthesia. 2014 [cited 2021 Aug 12]; Available from: <https://www.nationalauditprojects.org.uk/downloads/NAP5%20Chapter%2018.pdf>
81. Tang JX, Baranov D, Hammond M, Shaw LM, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG. Human Alzheimer and Inflammation Biomarkers after Anesthesia and Surgery. *Anesthesiology*. 2011 Oct 1;115(4):727–32.
82. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile *versus* IV Anesthesia for Cancer Surgery. *Anesthesiology*. 2016 Jan 1;124(1):69–79.
83. Irwin MG, Chung CKE, Ip KY, Wiles MD. Influence of propofol-based total intravenous anaesthesia on perioperative outcome measures: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020 Jan 5;75(S1):e90–100.
84. Morton NS. Total Intravenous Anesthesia (TIVA) and Target Controlled Infusions (TCI) in Children. *Current Anesthesiology Reports*. 2013 Mar 18;3(1):37–41.
85. Chokshi T, Channabasappa S, Vergheese D, Bajwa SS, Gupta B, Mehdiratta L. Re-emergence of TIVA in COVID times. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2020;64(14):S125–31.
86. Kong VKF. Saving the Whales by Taking on TIVA. In: *Taking on TIVA*. Cambridge University Press; 2019. p. 146–53.
87. Savard M, Dupre N, Turgeon AF, Desbiens R, Langevin S, Brunet D. Propofol-related infusion syndrome heralding a mitochondrial disease: Case report. *Neurology*. 2013 Aug 20;81(8):770–1.
88. Al-Rifai Z, Mulvey D. Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. *BJA Education*. 2016 Mar;16(3):92–7.
89. Haberer J-P. Principios de farmacocinética aplicados a la anestesia. *EMC - Anestesia-Reanimación*. 2016 Aug;42(3):1–15.
90. Patlis D. Por qué debemos entender las matemáticas de la TIVA. *Rev Mex Anest*. 2014;37(1):182-189.
91. Engbers F, G. Irwin M. You Say ‘PK’ and I Say ‘No Way!’; You Say ‘Keo’ and I Say ‘Time to Go!’: Pharmacokinetics for TIVA. In: Irwin MG, Wong GTC, Lam SW, editors. *Taking on TIVA*. Cambridge University Press; 2019. p. 5–13.
92. Sepúlveda PO, Mora X. Reevaluación del comportamiento del curso temporal del efecto de propofol descrito por el modelo farmacocinético de Schnider. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2012 Dec;59(10):542–8.

93. Sadean MR, Glass PS. Pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling in anesthesia, intensive care and pain medicine. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009 Aug;22(4):463–8.
94. Absalom AR, Mani V, de Smet T, Struys MMRF. Pharmacokinetic models for propofol- Defining and illuminating the devil in the detail. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;103(1):26–37.
95. Aun LT. A Catwalk with a Difference: What Distinguishes TIVA Models? In: Irwin MG, Wong GTC, Lam SW, editors. *Taking on TIVA*. Cambridge University Press; 2019. p. 31–9.
96. Coetzee JF. Dose scaling for the morbidly obese. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 2014;20(1):69–72.
97. Cortínez LI, Anderson B. Big Can Be Beautiful!: How to Use TIVA in the Obese. In: Irwin MG, Wong GTC, Lam SW, editors. *Taking on TIVA*. Cambridge University Press; 2019. p. 132–8.
98. Gregg KM, Varvel JR, Shafer SL. Application of semilinear canonical correlation to the measurement of opioid drug effect. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1992 Dec 1;20(6):611–35.
99. Gambus PL, Gregg KM, Shafer SL. Validation of the Alfentanil Canonical Univariate Parameter as a Measure of Opioid Effect on the Electroencephalogram. *Anesthesiology*. 1995 Oct 1;83(4):747–56.
100. Scott HB, Choi SW, Wong GTC, Irwin MG. The effect of remifentanyl on propofol requirements to achieve loss of response to command vs. loss of response to pain. *Anaesthesia* [Internet]. 2017 Apr [cited 2020 Feb 9];72(4):479–87. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/anae.13781>
101. Scott JC, Ponganis K v., Stanski DR. EEG Quantitation of Narcotic Effect. *Anesthesiology* [Internet]. 1985 Mar [cited 2020 Feb 9];62(3):234–41. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000542-198503000-00005>
102. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* . 1987;240(1):159–66.
103. Martínez-Segura RT. TIVA-TCI, en pocas palabras. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2013;36(SUPPL.1):262–6.
104. Øie S. Reviews: Pharmacokinetics, 2nd Ed. In: Gibaldi Milo, Perrier Donald, editors. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Marcel Dekker, 270 Madison Avenue, New York, NY 11016. 1982. 494; 1983. p. 1370–1.
105. Jacqmin P, Snoeck E, van Schaick EA, Gieschke R, Pillai P, Steimer J-L, et al. Modelling Response Time Profiles in the Absence of Drug Concentrations: Definition and Performance Evaluation of the K–PD Model. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2007 Feb 19;34(1):57–85.

106. Bragg P, Fisher DM, Shi J, Donati F, Meistelman C, Lau M, et al. Comparison of Twitch Depression of the Adductor Pollicis and the Respiratory Muscles Pharmacodynamic Modeling without Plasma Concentrations. *Anesthesiology*. 1994 Feb 1;80(2):310–9.
107. Greven S, Kneib T. 'On the behaviour of marginal and conditional AIC in linear mixed models.' *Biometrika*. 2019 Nov 7;97(4):773–89.
108. Comets E, Lavenu A, Lavielle M. Parameter Estimation in Nonlinear Mixed Effect Models Using **saemix**, an R Implementation of the SAEM Algorithm. *Journal of Statistical Software*. 2017;80(3):1–41.
109. Mertens MJ, Engbers FHM, Burm AGL, Vuyk J. Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanyl during propofol/remifentanyl anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2003 Feb;90(2):132–41.
110. Chantelau EA. Conventional deep pressure algometry is not suitable for clinical assessment of nociception in painless diabetic neuropathy. *Diabetic Foot and Ankle*. 2016;7:1–6.
111. Luginbühl M, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Comparison of Five Experimental Pain Tests to Measure Analgesic Effects of Alfentanil. *Anesthesiology*. 2001 Jul 1;95(1):22–9.
112. Kim T-E, Kim K-P, Shin D, Chung Y-J, Price J, Mistry P, et al. Assessment of the Analgesic Effect of Remifentanyl using Three Pain Models in Healthy Korean Volunteers: A Randomized, Controlled Study. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012 Jun;110(6):518–23.
113. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, Foster NE. Interrater Reliability of Algometry in Measuring Pressure Pain Thresholds in Healthy Humans, Using Multiple Raters. *The Clinical Journal of Pain*. 2007 Nov;23(9):760–6.
114. Antonaci F, Sand T, Lucas GA. Pressure algometry in healthy subjects: Inter-examiner variability. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*. 1998;30(1):3–8.
115. van Wilgen P, van der Noord R, Zwerver J. Feasibility and reliability of pain pressure threshold measurements in patellar tendinopathy. *Journal of Science and Medicine in Sport* [Internet]. 2011;14(6):477–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2011.05.004>
116. Ylinen J, Nykänen M, Kautiainen H, Häkkinen A. Evaluation of repeatability of pressure algometry on the neck muscles for clinical use. *Manual Therapy*. 2007 May;12(2):192–7.
117. Pelfort X, Torres-Claramunt R, Sánchez-Soler JF, Hinarejos P, Leal-Blanquet J, Valverde D, et al. Pressure algometry is a useful tool to quantify pain in the medial part of the knee: An intra- and inter-reliability study in healthy subjects. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*. 2015 Sep 1;101(5):559–63.
118. Libman E. Observations on Individual Sensitiveness To Pain. *Journal of the American Medical Association*. 1934;102(5):335.
119. Keele KD. Pain-sensitivity tests; the pressure algometer. *Lancet*. 1954;266(6813):636-639.

120. Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. Vol. 30, Pain. 1987.
121. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(11):3760–72.
122. Smith ESTJ, Lewin GR. Nociceptors: a phylogenetic view. *Journal of Comparative Physiology A*. 2009 Dec 11;195(12):1089–11106.
123. Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacological Reviews*. 2018 Apr 2;70(2):315–47.
124. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G JD. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267–284.
125. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*. 2005;9(4):463–84.
126. Nencini S, Ivanusic JJ. The physiology of bone pain. How much do we really know? *Frontiers in Physiology*. 2016;7:1–15.
127. Andersen H, Arendt-Nielsen L, Danneskiold-Samsøe B, Graven-Nielsen T. Pressure pain sensitivity and hardness along human normal and sensitized muscle. *Somatosensory and Motor Research*. 2006;23(3–4):97–109.
128. Georgoudis G. Reliability Measures of Subcutaneous Pressure Pain Threshold Measurements: A Proposed Method of Assessing Painful Musculoskeletal Disorders. *Journal of Novel Physiotherapies*. 2014;04(05):234-undefined.
129. Johnson KO. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr Opin Neurobiol* . 2001;11(4):455-461.
130. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone. *BMJ*. 1974 Jun 22;2(5920):656–9.
131. Brennum J, Kjeldsen M, Jensen K, Jensen TS. Measurements of human pressure-pain thresholds on fingers and toes. *Pain*. 1989 Aug;38(2):211–7.
132. Coppens MJ, Eleveld DJ, Proost JH, Marks LAM, van Bocxlaer JFP, Vereecke H, et al. An Evaluation of Using Population Pharmacokinetic Models to Estimate Pharmacodynamic Parameters for Propofol and Bispectral Index in Children. *Anesthesiology*. 2011 Jul 1;115(1):83–93.
133. Hermann D, Egan T, Muir K. Influence of arteriovenous sampling on remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1999 May;65(5):511–8.
134. Hu C, Horstman DJ, Shafer SL. Variability of Target-controlled Infusion Is Less Than the Variability after Bolus Injection. *Anesthesiology*. 2005 Mar 1;102(3):639–45.

135. Struys MMRF, de Smet T, Depoorter B, Versichelen LFM, Mortier EP, Dumortier FJE, et al. Comparison of Plasma Compartment versus Two Methods for Effect Compartment–controlled Target-controlled Infusion for Propofol. *Anesthesiology* [Internet]. 2000 Feb [cited 2020 Feb 9];92(2):399. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000542-200002000-00021>
136. Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2003;99(2):324–33.
137. Robinson DR, Gebhart GF. Inside Information: The Unique Features of Visceral Sensation. *Molecular Interventions*. 2008 Oct 1;8(5):242–53.
138. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al. Pharmacodynamic Interaction between Propofol and Remifentanyl Regarding Hypnosis, Tolerance of Laryngoscopy, Bispectral Index, and Electroencephalographic Approximate Entropy. *Anesthesiology*. 2004 Jun 1;100(6):1353–72.
139. Melia M, Geissler B, König J, Ottersbach HJ, Umbreit M, Letzel S, et al. Pressure pain thresholds: Subject factors and the meaning of peak pressures. *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2019 Jan 1;23(1):167–82.
140. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: A meta-analysis. *Pain*. 1998;74(2–3):181–7.
141. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter DG, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* [Internet]. 2003 Feb [cited 2020 Aug 23];101(3):259–66. Available from: <http://journals.lww.com/00006396-200302000-00006>
142. Cámara RJA, Gharbo RK, Egloff N. Age and Gender as Factors of Pressure Sensitivity of Pain-Free Persons: Are They Meaningful? *Journal of Pain Research* [Internet]. 2020 Jul 21 [cited 2020 Aug 23];Volume 13:1849–59. Available from: <https://www.dovepress.com/age-and-gender-as-factors-of-pressure-sensitivity-of-pain-free-persons-peer-reviewed-article-JPR>
143. Hsu Y-W, Somma J, Hung Y-C, Tsai P-S, Yang C-H, Chen C-C. Predicting Postoperative Pain by Preoperative Pressure Pain Assessment [Internet]. Vol. 103, *Anesthesiology*. 2005. Available from: www.anesthesiology.org.
144. Vedolin GM, Lobato V v., Conti PCR, Lauris JRP. The impact of stress and anxiety on the pressure pain threshold of myofascial pain patients. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2009;36(5):313–21.
145. Yam M, Loh Y, Tan C, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 Jul 24;19(8):2164–undefined.
146. Lautenbacher S, Peters JH, Heesen M, Scheel J, Kunz M. Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017 Apr;75:104–13.

147. Girotti G, Trevisan C, Fratta S, Toffanello ED, Inelmen EM, Manzato E, et al. The impact of aging on pressure pain thresholds: are men less sensitive than women also in older age? *European Geriatric Medicine*. 2019 Oct 4;10(5):769–76.
148. Donat H, Özcan A, Özdirenç M, Aksakoğlu G, Aydinoğlu S. Age-related changes in pressure pain threshold, grip strength and touch pressure threshold in upper extremities of older adults. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2005 Oct 25;17(5):380–4.
149. Egan TD, LHFPE et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*. 1993;79:881–92.
150. Drover DR, Lemmens HJM. Population Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Remifentanyl as a Supplement to Nitrous Oxide Anesthesia for Elective Abdominal Surgery. *Anesthesiology*. 1998 Oct 1;89(4):869–77.
151. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanyl (GI87084B). *Anesthesia and Analgesia*. 1993;77(5):1031–40.
152. Hüppe T, Maurer F, Sessler DI, Volk T, Kreuer S. Retrospective comparison of Eleveld, Marsh, and Schnider propofol pharmacokinetic models in 50 patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2020 Feb;124(2):e22–4.
153. Coppens M, van Limmen JGM, Schnider T, Wyler B, Bonte S, Dewaele F, et al. Study of the time course of the clinical effect of propofol compared with the time course of the predicted effect-site concentration: Performance of three pharmacokinetic-dynamic models. *British Journal of Anaesthesia*. 2010;104(4):452–8.
154. Lorenz IH, Kolbitsch C, Schocke M, Kremser C, Zschiegner F, Hinteregger M, et al. Low-dose remifentanyl increases regional cerebral blood flow and regional cerebral blood volume, but decreases regional mean transit time and regional cerebrovascular resistance in volunteers. *British Journal of Anaesthesia*. 2000 Aug;85(2):199–204.
155. Müller JN, Kreuzer M, García PS, Schneider G, Hautmann H. Monitoring depth of sedation: evaluating the agreement between the Bispectral Index, qCON and the Entropy Module's State Entropy during flexible bronchoscopy. *Minerva Anestesiologica*. 2017 Jun;83(6):563–73.
156. Wise RG, Williams P, Tracey I. Using fMRI to quantify the time dependence of remifentanyl analgesia in the human brain. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Mar;29(3):626–35.